DZIENNIK USTAW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 23 października 2020 r.

Poz. 1868

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA[1)]

z dnia 16 września 2020 r.

zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania[2)]

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944 i 1493) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2019 r. poz. 728) wprowadza się następujące zmiany:

1) w § 1 w pkt 5 kropkę zastępuje się średnikiem i dodaje się pkt 6 w brzmieniu:

„6) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawarte w załączniku nr 6 do rozporządzenia.”;

2) w załączniku nr 5 do rozporządzenia:

a) aneks 2 otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 1 do niniejszego rozporządzenia,

b) aneks 17 otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 2 do niniejszego rozporządzenia;

3) dodaje się załącznik nr 6 do rozporządzenia w brzmieniu określonym w załączniku nr 3 do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego, wytwórców, importerów i dystrybutorów substancji czynnej oraz wytwórców i importerów substancji pomocniczej, z zakresu spełnienia wymagań określonych w aneksie 2 i aneksie 17 w załączniku nr 5 do rozporządzenia zmienianego w § 1, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 30 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *A. Niedzielski*

---

1) Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 27 sierpnia 2020 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1470 i 1541).

2) Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji wdraża dyrektywę Komisji (UE) 2017/1572 z dnia 15 września 2017 r. uzupełniającą dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 44).

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia 16 września 2020 r. (poz. 1868)

Załącznik nr 1

ANEKS 2
WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO STOSOWANIA U LUDZI

Użyte w Aneksie 2 określenia oznaczają:
1) adiuwant – substancja chemiczna lub biologiczna wzmacniająca reakcję immunologiczną na antygen;
2) antygeny – substancje (np. toksyny, obce białka, bakterie, komórki tkanek) zdolne do wywoływania specyficznych odpowiedzi immunologicznych;
3) bank komórek – zbiór odpowiednich pojemników, których zawartość ma jednorodny skład, przechowywanych w określonych warunkach, przy czym w każdym pojemniku znajduje się podwielokrotność, rozdzielona z jednej puli komórek;
4) biologiczny produkt leczniczy – produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna, przy czym substancją biologiczną jest substancja wytwarzana lub pozyskiwana z materiału biologicznego, której jakość jest określona przez badania fizyko-chemiczno-biologiczne, proces wytwarzania i kontrolę procesu wytwarzania; za biologiczne produkty lecznicze uznaje się:
   a) produkty immunologiczne,
   b) produkty krwiopochodne,
   c) produkty lecznicze opracowane za pomocą jednego z następujących procesów biotechnologicznych: technologia rekombinacji DNA, kontrolowana ekspresja genów kodujących białka aktywne biologicznie u prokariotów i eukariotów, w tym transformowane komórki ssaków, metodami hybrydomy i przeciwciał monoklonalnych,
   d) weterynaryjne produkty lecznicze, w tym produkty niepochodzące z biotechnologii, przeznaczone głównie do stosowania jako środki zwiększające wydajność w celu pobudzenia wzrostu lub zwiększenia wydajności leczonych zwierząt,
   e) produkty lecznicze terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, Dz. Urz. UE L 87 z 31.03.2009, str. 174 oraz Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 1) obejmujące produkty lecznicze terapii genowej, produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej i produkty inżynierii tkankowej;
5) gen – sekwencja DNA kodująca jedno (lub więcej) białek;
6) hybrydoma – nieśmiertelna linia komórkowa, która wytwarza pożądane przeciwciała monoklonalne i zazwyczaj jest uzyskiwana w wyniku fuzji limfocytów B z komórkami nowotworowymi;
7) komórki odżywcze – komórki wykorzystywane w równoległej hodowli w celu utrzymania pluripotencjalnych komórek macierzystych. Typowe warstwy komórek odżywczych do hodowli ludzkich embrionalnych komórek macierzystych zawierają fibroblasty uzyskane z mysich embrionów lub z ludzkich embrionów przetworzonych w sposób zapobiegający podziałowi;
8) macierzysty bank komórek (MCB) – część z pojedynczej puli komórek przygotowanych w określonych warunkach z wybranego klonu komórki, rozdzielona do kilku pojemników i przechowywana w określonych warunkach, która jest podstawą do utworzenia wszystkich roboczych banków komórek;
9) macierzysty bank komórek transgenicznych – część z pojedynczej puli komórek transgenicznych przygotowanych w określonych warunkach z wybranego klonu komórki transgenicznej (w odniesieniu do roślin lub zwierząt transgenicznych), rozdzielona do kilku pojemników i przechowywana w określonych warunkach, która jest podstawą do utworzenia wszystkich roboczych banków komórek;
10) materiał wolny od specyficznych patogenów – materiał pochodzenia zwierzęcego (np. kurczęta, embriony, hodowle komórkowe) używany w procesie wytwarzania lub kontroli jakości biologicznych produktów leczniczych otrzymanych z grup zwierząt (np. stad bydła albo gromad ptaków) wolny od specyficznych patogenów, przy czym takie stada lub gromady tworzą zwierzęta mające wspólne środowisko i mające własnych opiekunów, którzy nie mają kontaktu z grupami spoza stada lub gromady;
11) materiały wyjściowe – każda substancja pochodzenia biologicznego, taka jak mikroorganizmy, narządy i tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze)

pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukty komórkowe (substraty komórkowe, niezależnie od tego, czy są rekombinowane, czy nie, w tym komórki macierzyste);

12) obciążenie biologiczne (tzw. bioburden) – poziom i rodzaj (dozwolony lub nie) mikroorganizmów obecnych w materiałach wyjściowych, podłożach, substancjach biologicznych, produktach pośrednich lub produktach. Jeżeli poziom lub rodzaj wykracza poza specyfikację, obciążenie biologiczne uznawane jest za zanieczyszczenie;

13) obszar – określona grupa pomieszczeń w budynku związanych z wytwarzaniem jednego lub wielu produktów, obsługiwany przez wspólną centralę wentylacyjną;

14) organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) – organizm inny niż ludzki, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji, w szczególności przy zastosowaniu następujących technik:
   a) rekombinacji kwasów nukleinowych obejmujących formowanie nowych kombinacji materiału genetycznego przez włączenie cząsteczek kwasu nukleinowego otrzymanego w dowolny sposób poza organizmem do wirusa, plazmidu bakterii lub wektora oraz ich przenoszenie do biorcy, w którym nie występują w warunkach naturalnych, ale w którym są zdolne do ciągłego powielania,
   b) bezpośredniego włączenia materiału genetycznego przygotowanego poza organizmem, w tym mikroiniekcji, makroiniekcji lub mikrokapsułkowania,
   c) łączenia komórek, w tym fuzji protoplastów, lub technik hybrydyzacji, w wyniku których drogą fuzji dwóch lub większej liczby komórek tworzy się żywe komórki o nowej kombinacji dziedzicznego materiału genetycznego;

15) organizm transgeniczny – organizm zawierający obcy gen we własnym genomie w celu ekspresji biologicznych materiałów farmaceutycznych;

16) Osoba Odpowiedzialna w banku tkanek i komórek – osoba, która posiada:
   a) dyplom, świadectwo lub inne dowody formalnych kwalifikacji w dziedzinie nauk medycznych lub biologicznych, zdobyte na podstawie ukończenia studiów uniwersyteckich lub szkolenia uznanego przez dane państwo członkowskie za równorzędne,
   b) przynajmniej dwuletnie doświadczenie zawodowe w pokrewnych dziedzinach;

17) poziom bezpieczeństwa biologicznego – standard zabezpieczeń wymagany do zapewnienia bezpiecznej pracy z organizmami o różnym stopniu zagrożenia, począwszy od BSL1 (najniższe ryzyko, mało prawdopodobne wywołanie choroby ludzi) po BSL4 (najwyższe ryzyko, możliwość wywołania ciężkiej choroby, która może rozprzestrzenić się, brak skutecznej profilaktyki lub leczenia);

18) produkt pośredni – materiał uzyskany podczas etapów produkcji substancji czynnej, który ulega dalszym przemianom cząsteczkowym lub oczyszczaniu, zanim stanie się substancją czynną; produkty pośrednie mogą być wydzielane albo nie – wymagania odnoszą się tylko do tych produktów pośrednich, które są wytwarzane od etapu, który wytwórca substancji czynnej zdefiniował jako początek jej wytwarzania;

19) przeciwciało – białka wytwarzane przez limfocyty B wiążące się ze specyficznymi antygenami; przeciwciała można podzielić na dwa główne typy na podstawie kluczowych różnic w ich metodach wytwarzania:
   a) przeciwciała monoklonalne – jednorodna populacja przeciwciał uzyskana z jednego klonu limfocytów albo metodą rekombinacji i wiążąca się z pojedynczym epitopem,
   b) przeciwciała poliklonalne – przeciwciała pochodzące z wielu klonów limfocytów, wytwarzane w organizmach ludzi i zwierząt w odpowiedzi na epitopy w większości molekuł innych niż własne;

20) roboczy bank komórek – jednorodna pula mikroorganizmów lub komórek, które są równomiernie rozłożone w określonej liczbie pojemników otrzymanych z macierzystej serii komórek, przechowywane w taki sposób, aby zapewnić ich stabilność i możliwość wykorzystania w procesie wytwarzania, możliwe jest utworzenie roboczego banku komórek wirusowej serii siewnej oraz roboczego banku komórek transgenicznych;

21) system zamknięty – system, w którym podczas wytwarzania substancja lub produkt leczniczy nie są wystawiane na bezpośrednie działanie otoczenia;

22) zbiór komórek – komórki pierwotne, których liczba została powielona do określonej liczby komórek, w celu podzielenia na części i wykorzystania jako materiał wyjściowy do produkcji ograniczonej liczby serii produktu leczniczego bazującego na tych komórkach.

Zakres

Metody wytwarzania biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych do stosowania u ludzi są kluczowym czynnikiem w kształtowaniu właściwej kontroli regulacyjnej. W związku z tym biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze można zdefiniować głównie w odniesieniu do ich metody wytwarzania. Aneks przedstawia wymagania odnoszące się do wszystkich substancji czynnych i produktów leczniczych określanych mianem biologicznych, z wyjątkiem produktów leczniczych terapii

zaawansowanej, zwanych dalej „ATMP”. ATMP nie są ujęte w niniejszym Aneksie. Wytwórcy ATMP powinni odnosić się do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania specyficznych dla ATMP, określonych w załączniku nr 6 do rozporządzenia.

Aneks składa się z dwóch części:
1) część A zawiera uzupełniające wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, począwszy od kontroli serii siewnych i banków komórek do czynności końcowych i badania;
2) część B zawiera dalsze wymagania dotyczące wybranych rodzajów biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych.

Niniejszy Aneks wraz z innymi Aneksami tego załącznika przedstawia wymagania, które uzupełniają wymagania określone w załącznikach nr 2 i 3 do rozporządzenia. Zakres Aneksu obejmuje dwa zagadnienia:
1) etap wytwarzania – załącznik nr 3 do rozporządzenia zawiera wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych do momentu poprzedzającego wyjaławianie, a wymagania dotyczące kolejnych etapów wytwarzania produktów biologicznych zostały przedstawione w załączniku nr 2 do rozporządzenia;
2) rodzaj produktu – niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące wszystkich produktów leczniczych określanych jako produkty biologiczne, z wyjątkiem ATMP.

Powyższe zagadnienia przedstawiono w tabeli 1. Tabela ma charakter wyłącznie przykładowy i nie ma na celu przedstawiania dokładnego zakresu tych zagadnień. Pomimo że zgodnie z odpowiednią tabelą zawartą w załączniku nr 3 do rozporządzenia poziom szczegółowości dobrych praktyk wytwarzania wzrasta wraz z postępem wytwarzania biologicznych substancji czynnych, to wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być zawsze przestrzegane. Objęcie niektórych wczesnych etapów wytwarzania zakresem niniejszego Aneksu nie oznacza, że stosowne organy będą poddawać te etapy rutynowym inspekcjom.

Antybiotyki nie są zdefiniowane jako biologiczne produkty lecznicze, jednak tam, gdzie występują biologiczne etapy produkcji, można zastosować wymagania niniejszego Aneksu.

Wymagania dotyczące produktów leczniczych uzyskiwanych z frakcjonowanej krwi lub osocza ludzkiego zostały określone w Aneksie 14 niniejszego załącznika, a dla nietransgenicznych produktów roślinnych – w Aneksie 7 niniejszego załącznika.

W niektórych przypadkach do materiałów wyjściowych mają zastosowanie inne przepisy. W szczególności:
1) w przypadku tkanek i komórek wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do produktów leczniczych są to przepisy dotyczące ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich oraz przepisy dotyczące niektórych wymagań technicznych dotyczących dawstwa, pobierania oraz badania tkanek i komórek ludzkich. Takie tkanki i komórki mogą dostarczać substancji czynnych dla niektórych biologicznych produktów leczniczych objętych zakresem niniejszego Aneksu, w którym to przypadku obowiązują wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz mają zastosowanie inne przepisy dotyczące produktów leczniczych;
2) w przypadku krwi i składników krwi wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do produktów leczniczych zastosowanie mają wymagania dotyczące kwalifikacji dawców, pobierania oraz badania krwi i składników krwi przedstawione w odpowiednich przepisach ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie pobierania, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników krwi ludzkiej.

Dodatkowo wytwarzanie i kontrola GMO powinny spełniać wymagania ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o mikroorganizmach i organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2019 r. poz. 706 oraz z 2020 r. poz. 322). W szczególności stosuje się odpowiednie zabezpieczenia i inne środki ochrony. Należy ustanowić i utrzymywać odpowiedni poziom bezpieczeństwa biologicznego. Nie dopuszcza się do sprzeczności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. W przypadku wytwarzania produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w innym kraju należy zapewnić, że wytwarzanie i kontrola GMO spełniają przepisy kraju przeznaczenia.

Tabela 1. Przykładowy przewodnik po czynnościach wytwórczych objętych zakresem Aneksu 2

Rodzaj i źródło materiału	Przykładowy produkt	Zastosowanie przewodnika po etapach wytwarzania zaznaczone na szaro			
1. Pochodzenie zwierzęce lub roślinne: nietransgeniczne	Heparyny, insulina, enzymy, białka, ekstrakty alergenów, surowice odpornościowe	Zestaw roślin, organów, tkanek lub płyn (zobacz zakres zastosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (patrz pkt B1 niniejszego Aneksu)	Cięcie, mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie
2. Wirus lub bakteria lub fermentacja lub hodowla komórek	Szczepionki wirusowe lub bakteryjne; enzymy, białka	Przygotowanie i utrzymanie, MCB (patrz pkt „Seria siewna i system bankowania komórek”), WCB, MVS, WVS	Hodowla komórek lub fermentacja	Inaktywacja, jeżeli to właściwe, izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie
3. Biotechnologia – fermentacja lub hodowla komórek	Produkty rekombinowane, MAb, alergeny, szczepionki	Przygotowanie i utrzymanie, MCB, WCB, MSL, WSL	Hodowla komórek lub fermentacja	Izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Przygotowanie, napełnianie
4. Pochodzenia zwierzęcego: transgeniczne	Białka rekombinowane	Bank macierzysty i roboczy komórek transgenicznych	Pobranie, cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Przygotowanie, napełnianie
5. Pochodzenia roślinnego: transgeniczne	Białka rekombinowane, szczepionki, alergeny	Bank macierzysty i roboczy komórek transgenicznych	Hodowla, zbieranie (wytyczne HMPC dotyczące dobrych praktyk rolniczych EMEAQ/HMPC/246816/2005)	Ekstrakcja, izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Przygotowanie, napełnianie
6. Pochodzenia ludzkiego	Enzymy otrzymywane z moczu, hormony	Zbiór płynu (mają zastosowanie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, patrz wyjaśnienie w punkcie „Zakres”)	Mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie
7. Pochodzenia ludzkiego	Produkty pochodzące z komórek tkankowych	Oddawanie, pobieranie i testowanie tkanek lub komórek. Ludzkie tkanki i komórki muszą być zgodne z dyrektywą 2004/23/WE i dyrektywami zmieniającymi w zakresie tych etapów	Przetwarzanie wstępne, izolacja i oczyszczanie	Izolacja komórek, oczyszczenie hodowli, połączenie z elementami innymi niż komórkowe	Formowanie, połączenie, napełnianie

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania
——————————————————>

Reguła

Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych wymaga rozważenia kwestii dotyczących natury produktów i procesów. Sposoby wytwarzania, nadzorowania i podawania biologicznych produktów leczniczych wymagają podjęcia określonych środków ostrożności.

W przeciwieństwie do tradycyjnych produktów leczniczych, które wytwarza się metodami chemicznymi i fizycznymi, zapewniającymi wysoki stopień powtarzalności, wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych obejmuje biologiczne procesy i materiały, takie jak hodowla komórek albo ich ekstrakcja z organizmów żywych. Takie procesy mogą wykazywać specyficzną zmienność, więc zakres i rodzaje produktów ubocznych mogą być różne. W związku z tym zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości są szczególnie ważne dla tej klasy materiałów i powinny zostać wykorzystane do opracowania strategii kontroli na wszystkich etapach wytwarzania, tak aby zminimalizować zmienność i ograniczyć możliwość zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego.

Ponieważ materiały i warunki wytwarzania stosowane podczas procesu hodowli są zaprojektowane tak, aby zapewniać warunki do wzrostu określonych komórek i mikroorganizmów, stwarzają one również możliwość wzrostu innych zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Ponadto niektóre produkty mają ograniczoną wytrzymałość na oczyszczanie, w szczególności na metody zaprojektowane z myślą o inaktywacji lub usuwaniu ubocznego zanieczyszczenia wirusowego. Kluczowymi czynnikami minimalizującymi prawdopodobieństwo wystąpienia zanieczyszczenia są odpowiednio zaprojektowane procesy, wyposażenie, pomieszczenia, systemy pomocnicze, warunki przygotowywania i dodawania buforów oraz odczynników, pobieranie prób, szkolenie operatorów.

Specyfikacje dotyczące produktów (takie jak zawarte w monografiach farmakopealnych, pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego) zawierają informacje dotyczące tego, czy i do jakiego etapu substancje i materiały mogą posiadać określony poziom obciążenia biologicznego lub czy mają one być jałowe. Wytwarzanie ma być również zgodne z innymi specyfikacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (np. liczba generacji (podwajanie, pasaże) między serią siewną lub bankiem komórek).

W przypadku materiałów biologicznych, których nie można poddać sterylizacji (przez np. filtrację), prowadzenie procesu musi być wykonywane w sposób aseptyczny, co pozwoli ograniczyć wprowadzenie zanieczyszczeń. W takim przypadku walidacja konkretnych metod wytwarzania, np. inaktywacji lub usuwania wirusów, powinna uwzględniać wytyczne Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dotyczące walidacji. Stosowanie odpowiedniej kontroli i monitoringu środowiska tam, gdzie jest to możliwe, czyszczenie w miejscu i stosowanie sterylizacji w miejscu, wraz z wykorzystaniem systemów zamkniętych, może w dużym stopniu ograniczyć ryzyko wystąpienia przypadkowego zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

Kontrola obejmuje zazwyczaj stosowanie biologicznych technik analitycznych, które zwykle mają większą zmienność niż oznaczenia fizyko-chemiczne. Dlatego ważny jest odporny na niewielkie, niezamierzone zmiany proces wytwarzania, a kontrole wewnątrzprocesowe mają kluczowe znaczenie w wytwarzaniu biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych.

Biologiczne produkty lecznicze zawierające tkanki lub komórki pochodzenia ludzkiego muszą spełniać wymagania określone w odrębnych przepisach dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Tkanki i komórki mają być pobierane i badane zgodnie ze odpowiednim systemem jakości, dla którego wymagania przedstawiono w niniejszym Aneksie.

Biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze mają być zgodne z aktualną wersją Wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej (TSE) przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze.

CZĘŚĆ A. WYMAGANIA OGÓLNE

Personel (dotyczy pracowników zatrudnionych oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej)

1. Personel (w tym personel sprzątający, techniczny i kontroli jakości) zatrudniony w obszarach wytwarzania i badania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych jest przeszkolony oraz przechodzi szkolenia okresowe, odpowiednie dla zakresu wytwarzanych produktów. Szkolenia obejmują środki ochrony produktu, personelu i środowiska.
2. Mając na względzie bezpieczeństwo produktu należy wziąć pod uwagę stan zdrowia personelu. Jeżeli jest to konieczne, personel zaangażowany w wytwarzanie, konserwacje, badania i opiekę nad zwierzętami (oraz przeprowadzający audyty wewnętrzne) powinien mieć odpowiednie szczepienia i powinien przechodzić regularne badania kontrolne.
3. Wszelkie zmiany stanu zdrowia personelu, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość produktu, skutkują odsunięciem od pracy w obszarze wytwarzania i są odpowiednio rejestrowane. Personel pracujący przy wytwarzaniu szczepionki przeciwgruźliczej (BCG) oraz produktów tuberkulinowych

powinien być poddawany regularnym badaniom kontrolnym pod kątem immunologicznym albo regularnie poddawać się badaniu rentgenowskiemu (RTG) klatki piersiowej. Kontrola zdrowia personelu ma być współmierna do ryzyka. W przypadku personelu pracującego z niebezpiecznymi organizmami należy zasięgnąć porady lekarza.

4. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy wprowadzić ograniczenia ruchu dla całego personelu (w tym personelu kontroli jakości, personelu technicznego i sprzątającego) i prowadzić kontrole zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. Co do zasady personel nie może przechodzić z obszaru, gdzie jest narażony na działanie mikroorganizmów żywych, GMO, toksyn lub zwierząt, do obszaru, w którym pracuje się z innymi produktami, produktami inaktywowanymi lub innymi organizmami. Jeżeli jednak przejście z jednego obszaru do drugiego jest nieuniknione, należy zastosować środki kontroli zanieczyszczenia oparte na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości.

Pomieszczenia i wyposażenie

5. Elementem strategii kontroli jest dostosowanie poziomu kontroli środowiska produkcyjnego w zakresie zanieczyszczeń mechanicznych i mikrobiologicznych odpowiednio do wytwarzanej substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu końcowego oraz do etapu produkcji, z uwzględnieniem potencjalnego poziomu zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i ryzyka związanego z produktem. Program monitoringu środowiska powinien zostać uzupełniony o metody wykrywania obecności określonych mikroorganizmów (żywiciela, drożdży, pleśni, beztlenowców itd.), zgodnie ze wskazaniami procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości.
6. Pomieszczenia, w których jest prowadzone wytwarzanie, oraz pomieszczenia służące do przechowywania, procesy i klasyfikacja środowiska są zaprojektowane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów czynnikami zewnętrznymi. Zapobieganie wystąpieniu zanieczyszczenia jest lepszą praktyką niż wykrywanie i usuwanie zanieczyszczenia, pomimo że podczas procesów fermentacji i hodowli komórkowej pojawienie się takich zanieczyszczeń jest możliwe. Jeżeli procesy nie są zamknięte i produkt jest narażony na działanie bezpośredniego otoczenia (np. podczas dodawania substancji odżywczych, podłoży, buforów, gazów), należy stosować odpowiednie środki kontroli, w tym kontroli procesu i środowiska, zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. Przy wyborze poziomu klasy środowiska i odpowiadającej mu kontroli zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości uwzględniają wymagania przedstawione w stosownych punktach Aneksu 1 niniejszego załącznika. (Chociaż Aneks 1 odnosi się do wytwarzania sterylnych produktów leczniczych, intencją tego Aneksu nie jest wymaganie wytworzenia sterylnego produktu na etapie, na którym jest właściwe i dozwolone niskie obciążenie biologiczne. Aneks 1 jest stosowany jako źródło wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla wszystkich sklasyfikowanych obszarów produkcyjnych, w tym klas niższych D i C).
7. Praca z żywymi komórkami mającymi zdolność przetrwania w środowisku wytwarzania jest prowadzona w przeznaczonym do tego celu obszarze produkcji. Wytwarzanie organizmów patogennych (o poziomie bezpieczeństwa biologicznego 3 lub 4) należy prowadzić w przeznaczonych do tego obszarach produkcji.
8. Wytwarzanie w wytwórni wieloproduktowej (wytwórni, w której wytwarzane są jednocześnie lub kampanijnie różne biologiczne substancje i produkty lecznicze i w której linia produkcyjna lub linie produkcyjne mogą być przeznaczone dla specyficznych substancji lub produktów) jest dopuszczalne, jeżeli są zastosowane rozwiązania i środki wymienione w lit. a–g lub rozwiązania i środki równoważne (odpowiednie do rodzaju wytwarzanego produktu) i są one częścią skutecznej strategii kontroli w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym:
   a) znajomość kluczowych cech komórek, organizmów i wszelkich czynników ubocznych występujących w tym samym obszarze, jak np. patogeniczność, wykrywalność, odporność, podatność na inaktywację,
   b) akceptacja równoległych prac dla procesu wytwarzania obejmującego wiele małych serii wytwarzanych z różnych materiałów wyjściowych jest rozważona podczas opracowywania strategii kontroli i po uwzględnieniu takich czynników jak stan zdrowia dawców oraz ryzyko całkowitej utraty produktu od lub dla określonego pacjenta,
   c) określenie wszystkich potencjalnych dróg wprowadzenia zanieczyszczenia krzyżowego, stosowanie elementów jednorazowego użytku i odpowiednich rozwiązań technicznych, np. systemów zamkniętych, w celu zapobieżenia wniknięciu organizmów żywych i spor poza wyznaczone (niezwiązane z wytwarzaniem) obszary i wyposażenie,
   d) stosowanie środków kontroli mających na celu usunięcie organizmów i spor przed rozpoczęciem wytwarzania innego produktu, kontrola obejmuje również system wentylacyjno-klimatyzacyjny. Czyszczenie i dekontaminacja powinny zostać zwalidowane w odniesieniu do organizmów i spor,
   e) monitoring środowiska odpowiedni dla mikroorganizmów wykorzystywanych w procesie wytwarzania, jeśli mikroorganizmy te są zdolne do przeżycia w środowisku wytwarzania i są

dostępne odpowiednie metody, monitoring jest przeprowadzany w przyległych obszarach podczas wytwarzania oraz po zakończeniu czyszczenia i dekontaminacji. Zwraca się szczególną uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem sprzętu monitorującego (np. podczas monitoringu cząsteczek w powietrzu) w obszarach pracy z żywymi lub wytwarzającymi spory organizmami,

f) produkty, sprzęt, sprzęt pomocniczy (np. służący do kalibracji i walidacji) oraz przedmioty jednorazowego użytku mogą być przenoszone tylko na terenie danego obszaru oraz usuwane z takiego obszaru w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu innych obszarów, produktów oraz różnych etapów wytwarzania (np. w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów inaktywowanych lub toksoidów produktami nieinaktywowanymi),

g) wytwarzanie kampanijne, tj. wytwarzanie kilku serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym czasie, w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem do innego produktu. Produkty nie są wytwarzane w tym samym czasie, ale mogą być wytwarzane przy użyciu tego samego wyposażenia.

9. Konieczność zapewnienia pomieszczeń przeznaczonych do operacji końcowych (formulacja, napełnianie i pakowanie) zależy od wspomnianych wyżej czynników oraz od takich kwestii jak specjalne wymagania dla biologicznych produktów leczniczych oraz od właściwości innych produktów, w tym produktów innych niż biologiczne, wytwarzanych w tym samym obiekcie. Inne środki kontroli operacji końcowych mogą obejmować konieczność określenia kolejności dodawania, prędkości mieszania, kontroli czasu i temperatury, limitów dotyczących ekspozycji na działanie światła oraz procedur zapewnienia ochrony i procedur czyszczenia na wypadek rozlania.
10. Środki i procedury niezbędne do zapewnienia ochrony (operatora i środowiska) nie powinny być sprzeczne z tymi dotyczącymi zapewnienia jakości produktu.
11. Centrale wentylacyjne powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w sposób minimalizujący ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego między różnymi obszarami wytwarzania i mogą podlegać specyficznym wymaganiom dla obszaru. W oparciu o zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości należy rozważyć potrzebę użycia instalacji wentylacyjnej bez wykorzystania systemu recyrkulacji powietrza.
12. W procesach wytwarzania produktów sterylnych powinny być zapewnione obszary, w których panuje nadciśnienie. Jednak, w celu zapewnienia ochrony, w określonych obszarach związanych z ekspozycją na patogeny dopuszcza się występowanie podciśnienia. Jeżeli do aseptycznego przetwarzania materiałów, z którymi wiąże się określone ryzyko (np. patogenów), wykorzystywane są obszary, gdzie panuje podciśnienie, lub stosowane są komory bezpieczeństwa biologicznego, należy je otoczyć czystą strefą nadciśnienia o odpowiedniej klasie. Różnice ciśnień powinny być jasno określone i podlegać ciągłemu monitoringowi z odpowiednio ustawionymi progami alarmowymi.
13. Sprzęt wykorzystywany podczas pracy z żywymi organizmami i komórkami, w tym sprzęt do pobierania prób, jest zaprojektowany tak, aby zapobiegać wystąpieniu jakiegokolwiek zanieczyszczenia podczas wykonywania takich czynności.
14. Opracowuje się system zabezpieczeń przed wydostawaniem się czynnika biologicznego do bezpośredniego środowiska pracy, obejmujący stosowanie zamkniętych pojemników lub komór bezpieczeństwa biologicznego wraz z procedurami z zakresu bezpieczeństwa. System zabezpieczeń jest poddawany okresowym kontrolom, czy zapewnia ochronę przed przedostaniem się czynników biologicznych do bezpośredniego środowiska pracy.
15. Jeżeli jest to możliwe, należy stosować systemy czyszczenia w miejscu (CIP – Cleaning In Place) i sterylizacji w miejscu (SIP – Sterilization In Place). Zawory w naczyniach fermentacyjnych powinny mieć możliwość całkowitej sterylizacji parą.
16. Filtry powietrza powinny być hydrofobowe i walidowane w całym okresie użytkowania w oparciu o testy integralności prowadzone w odpowiednich odstępach czasu ustalonych na podstawie zasad Zarządzania Ryzykiem Jakości.
17. Systemy odwadniania muszą być zaprojektowane w sposób pozwalający na skuteczną neutralizację lub odkażenie ścieków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego. Muszą być przestrzegane przepisy ochrony środowiska w celu redukcji ryzyka zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego, które to ryzyko jest związane z zagrożeniem biologicznym wynikającym z charakteru odpadów.
18. Z uwagi na zmienność produktów biologicznych lub procesów wytwórczych istotne lub krytyczne surowce (takie jak pożywki i bufory) muszą być mierzone lub ważone w trakcie procesu produkcyjnego. W takich przypadkach niewielkie zapasy tych surowców mogą być przechowywane w obszarze produkcji przez określony czas w oparciu o określone kryteria, takie jak czas trwania produkcji serii lub kampanii.

Zwierzęta

19. W procesie wytwarzania biologicznych produktów leczniczych wykorzystuje się wiele gatunków zwierząt. Zwierzęta te można podzielić na dwie ogólne grupy źródłowe:
    a) grupy żywe, stada, gromady: przykłady to szczepionka przeciwko polio (małpy), surowice odpornościowe przeciwko jadom węży i tężcowi (konie, owce i kozy), alergeny (koty), szczepionka przeciwko wściekliźnie (króliki, myszy i chomiki), produkty transgeniczne (kozy, bydło),
    b) tkanki i komórki zwierzęce uzyskane pośmiertnie oraz w takich obiektach, jak ubojnie: przykłady to enzymy, antykoagulanty i hormony pochodzące z ubojni (owce i świnie).

Ponadto zwierzęta mogą być wykorzystywane w kontroli jakości zarówno w ogólnych badaniach: na przykład obecność pirogenów, jak i specyficznych badaniach aktywności: na przykład szczepionka przeciwko krztuścowi (myszy), obecności pirogenów (króliki) i szczepionka przeciwgruźlicza BCG (kawia domowa).

20. Poza zapewnieniem zgodności z przepisami dotyczącymi zwalczania TSE, w ramach ciągłych programów zdrowotnych, są monitorowane i rejestrowane również inne czynniki przypadkowe (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). W celu opracowania takich programów należy zasięgnąć porady eksperta. Przypadki wystąpienia złego stanu zdrowia zwierząt źródłowych lub dawców są badane pod kątem możliwości dalszego wykorzystywania chorych zwierząt oraz zwierząt mających kontakt ze zwierzętami chorymi (w procesie wytwarzania jako źródło materiałów wyjściowych i surowców, w kontroli jakości i badaniach bezpieczeństwa). Podejmowane decyzje muszą być dokumentowane. Należy opracować procedurę wstecznej identyfikacji (udokumentowaną procedurę pozwalającą na śledzenie historii biologicznych substancji leczniczych lub produktów, na które może niekorzystnie wpłynąć użycie lub włączenie materiałów zwierzęcych lub ludzkich, w przypadku gdy te materiały uzyskały negatywne wyniki badań zwolnieniowych ze względu na obecność czynnika(-ków) zanieczyszczających lub w przypadku wystąpienia niepokojących objawów u dawcy zwierzęcego lub ludzkiego), która pozwoli uzyskać informacje niezbędne do podjęcia decyzji dotyczącej odpowiedniości biologicznej substancji czynnej lub produktu leczniczego, do których produkcji wykorzystano materiały wyjściowe lub surowce pochodzenia zwierzęcego. Proces podejmowania decyzji może obejmować ponowne przeprowadzenie badań przechowywanych prób z poprzedniego poboru pochodzących od tego samego dawcy zwierzęcego (jeżeli jest to właściwe) w celu określenia ostatniej negatywnej donacji. Okres karencji czynników terapeutycznych stosowanych w procesie leczenia zwierzęcia lub dawcy zwierzęcego musi być udokumentowany, a na jego podstawie należy ustalić okresy, na jakie zwierzęta zostaną usunięte z programu.
21. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie i monitorowanie infekcji zwierząt źródłowych. Środki ochrony obejmują pozyskiwanie zwierząt, obiekty, hodowle, procedury zapewnienia bezpieczeństwa biologicznego, systemy badań, kontrolę ściółek i paszy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zwierząt wolnych od specyficznych patogenów, dla których wymogi monografii farmakopealnej są spełnione. Jest opracowany monitoring miejsc, w których są trzymane zwierzęta, i monitoring zdrowia innych kategorii zwierząt (np. zdrowych stad lub gromad).
22. W przypadku produktów wytwarzanych ze zwierząt transgenicznych zapewnia się możliwość prześledzenia procesu stworzenia tych zwierząt ze zwierząt źródłowych.
23. Należy przestrzegać przepisów ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1392). Obszary, w jakich są trzymane zwierzęta wykorzystywane do produkcji i kontroli biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, są oddzielone od obszarów produkcji i kontroli.
24. Kluczowe kryteria dla różnych gatunków zwierząt powinny być zdefiniowane, monitorowane i rejestrowane. Kryteria te mogą obejmować wiek, wagę i stan zdrowia zwierzęcia.
25. Zwierzęta, czynniki biologiczne oraz wykonywane badania są objęte systemem identyfikacji w celu uniknięcia pomyłek oraz w celu kontroli zidentyfikowanych zagrożeń.

Dokumentacja

26. Materiały wyjściowe i surowce mogą wymagać dodatkowej dokumentacji dotyczącej źródła, pochodzenia, łańcucha dystrybucji, metody wytwarzania i stosowanej kontroli w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu kontroli, w tym kontroli jakości mikrobiologicznej.
27. Niektóre rodzaje produktów wymagają zdefiniowania materiałów stanowiących serię, w szczególności komórki. W przypadku przeszczepów autologicznych oraz zgodnego dawcy wytworzony produkt jest traktowany jak seria.
28. Jeżeli wykorzystywane są komórki lub tkanki pochodzenia ludzkiego, wymagana jest pełna identyfikowalność wszystkich substancji, które miały styczność z komórkami lub tkankami, począwszy od materiałów wyjściowych i surowców po potwierdzenie otrzymania produktów w miejscu ich

wykorzystywania, przy zachowaniu ochrony danych osobowych i poufności informacji dotyczących zdrowia. Dane umożliwiające identyfikowalność są przechowywane przez okres 30 lat po upływie daty ważności produktu leczniczego. Należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie możliwości identyfikowalności produktów leczniczych o specjalnym przeznaczeniu, np. komórek od zgodnego dawcy. W zakresie składników krwi, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania produktów leczniczych jako materiały wyjściowe, zastosowanie mają przepisy dotyczące identyfikowalności krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach.

Produkcja

29. Mając na uwadze dziedziczną zmienność charakteryzującą wiele biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, podczas Przeglądu Jakości Produktu są oceniane działania mające na celu zwiększenie odporności procesu na zmiany i tym samym zmniejszenie zmienności procesu i zwiększenie odtwarzalności na różnych etapach życia produktu, jak np. projektowania procesu.
30. Ponieważ warunki hodowli, podłoża oraz odczynniki przyczyniają się do wzrostu komórek i organizmów mikrobiologicznych zwykle w przypadku kultury aksenicznej, tj. takiej, która nie zawiera niepożądanych organizmów, w strategii kontroli zwraca się szczególną uwagę na zapobieganie lub minimalizację wystąpienia nieoczekiwanego obciążenia biologicznego i związanych z nim metabolitów oraz endotoksyn. W przypadku produktów leczniczych opartych na komórkach i tkankach, gdzie serie produkcyjne są często niewielkie, ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego między przygotowanymi komórkami pochodzącymi od różnych dawców o różnym stanie zdrowia powinno być kontrolowane zgodnie z określonymi procedurami i wymaganiami.

Materiały wyjściowe i surowce

31. Źródło, pochodzenie i przydatność biologicznych materiałów wyjściowych i surowców (np. krioprotektantów, komórek odżywczych, odczynników, pożywek, buforów, surowic, enzymów, cytokin, czynników wzrostu) jest jasno określone. W przypadku gdy niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem wyników badań, a ryzyko wykorzystania potencjalnie wadliwych materiałów i ich ewentualny wpływ na inne serie powinny być dokładnie poznane i poddane ocenie zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od uzyskania zadowalających wyników badań. Identyfikacja wszystkich materiałów wyjściowych jest zgodna z wymaganiami stawianymi na danym etapie wytwarzania.

Dalsze wymagania dla biologicznych produktów leczniczych przedstawiono w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz Aneksie 8 do niniejszego załącznika, natomiast dla biologicznych substancji czynnych – w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

32. Ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i surowców podczas realizacji łańcucha dostaw musi być oceniane ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka przeniesienia TSE. Należy również uwzględnić materiały mające bezpośredni kontakt z wyposażeniem produkcyjnym lub produktem (np. pożywka wykorzystywana w badaniach symulacyjnych procesów i smary mogące mieć styczność z produktem).
33. Mając na uwadze fakt, że ryzyko wprowadzenia zanieczyszczenia i wpływ takiego zanieczyszczenia na produkt końcowy jest takie samo na każdym etapie wytwarzania, opracowanie strategii kontroli mającej na celu ochronę produktu, przygotowanie roztworów, buforów i innych dodatków powinno opierać się na zasadach i wymaganiach przedstawionych w stosownych punktach Aneksu 1 do niniejszego załącznika. Strategia kontroli wymagana dla zapewnienia jakości materiałów wyjściowych i surowców oraz aseptycznego procesu wytwarzania ma większe znaczenie w przypadku produktów, dla których końcowa sterylizacja nie jest możliwa. W przypadkach gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego określa dozwolony rodzaj lub poziom obciążenia biologicznego, np. na etapie kontroli substancji czynnej, strategia kontroli powinna uwzględniać środki pozwalające na utrzymanie takiego skażenia w określonych limitach.
34. Jeżeli wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych i surowców, stosuje się, jeżeli jest to możliwe, sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (np. sterylizacja radiacyjna i filtracja).
35. Redukcja obciążenia biologicznego związanego z poborem żywych komórek i tkanek może wymagać zastosowania na wczesnych etapach wytwarzania takich środków jak antybiotyki. Należy unikać takich środków, jednak jeżeli ich zastosowanie okaże się konieczne, to powinno być uzasadnione i powinny one zostać usunięte z procesu wytwarzania na etapie określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.
36. Oddawanie, pobieranie i testowanie ludzkich tkanek i komórek stosowanych jako materiały wyjściowe lub surowce powinny być zgodne z przepisami dotyczącymi komórek krwiopochodnych oraz przepisami

w zakresie dawstwa, pobierania i testowania. Identyfikowalność ludzkich tkanek i komórek wykorzystywanych jako materiał wyjściowy do wytwarzania biologicznych produktów leczniczych powinna być zachowana od dawcy do serii końcowego produktu leczniczego. Powinny być zawarte odpowiednie umowy między wytwórcą a dostawcą tkanek i komórek w zakresie przekazywania informacji o zdrowiu dawcy, które mogą być dostępne po dostarczeniu materiału wyjściowego i które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo wytwarzanego z tego materiału produktu leczniczego. W zależności od działalności stosuje się następujące przepisy:

a) pobieranie, oddawanie i testowanie jest uregulowane w Unii Europejskiej dyrektywą 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (Dz. Urz. UE L 102 z 07.04.2004, str. 48) i dyrektywami wykonawczymi Komisji. Dostawcy z Unii Europejskiej muszą posiadać odpowiednie zezwolenia wydawane przez krajowe organy kompetentne na mocy powyższej dyrektywy, które powinny być weryfikowane w ramach zarządzania dostawcami materiałów wyjściowych,
b) jeżeli komórki lub tkanki ludzkie są importowane z państw trzecich, muszą one spełniać standardy w zakresie jakości i bezpieczeństwa równoważne ze standardami określonymi w dyrektywie 2004/23/WE. Wymagania dotyczące identyfikowalności i powiadamiania o poważnych działaniach niepożądanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych są określone w dyrektywie 2006/86/WE,
c) w niektórych przypadkach przetwarzanie komórek i tkanek wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do biologicznych produktów leczniczych może odbywać się w bankach tkanek lub komórek. Takie etapy przetwarzania, np. zamrażanie, są objęte przepisami dyrektywy 2004/23/WE, które zastrzegają konieczność zatrudnienia Osoby Odpowiedzialnej,
d) przed transportem do wytwórcy produktów leczniczych tkanki i komórki są zwalniane przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek lub komórek. Po dostawie zastosowanie mają wymagania normalnej kontroli materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów leczniczych. Wyniki badań wszystkich dostarczonych przez bank tkanek lub komórek powinny być dostępne dla wytwórcy produktu leczniczego. Te informacje muszą być wykorzystane w celu odpowiedniej segregacji materiału oraz podjęcia stosownych decyzji dotyczących przechowywania. Jeżeli istnieje konieczność rozpoczęcia wytwarzania przed otrzymaniem wyników badań z banku tkanek i komórek, komórki lub tkanki mogą być wysłane do wytwórcy produktu leczniczego pod warunkiem, że zapewniona zostanie odpowiednia kontrola zapobiegająca wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego z tkankami i komórkami i że zostały zwolnione przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek i komórek,
e) transport ludzkich komórek i tkanek do miejsca wytwarzania jest uregulowany w pisemnej umowie zawartej między odpowiedzialnymi stronami. W miejscu wytwarzania powinny być dostępne dokumenty dowodzące przestrzegania określonych warunków przechowywania i transportu,
f) utrzymuje się zdolność śledzenia historii tkanek lub komórek od banku tkanek i komórek do odbiorcy (odbiorców) i na odwrót, uwzględniając materiały mające kontakt z komórkami lub tkankami,
g) strony odpowiedzialne (np. wytwórcy, banki tkanek i komórek, sponsorzy, podmioty odpowiedzialne) zawierają umowę określającą zadania każdej ze stron, w tym Osoby Odpowiedzialnej i Osoby Wykwalifikowanej.

37. Dodatkowe wymagania dla materiałów wyjściowych i surowców stosowanych do wytwarzania biologicznych substancji czynnych zostały opisane w załączniku nr 3 do rozporządzenia.
38. Jeżeli w procesie wytwarzania funkcję komórek odżywczych pełnią komórki ludzkie lub zwierzęce, należy wprowadzić odpowiednie kontrole źródła, badania, transportu i przechowywania, w tym kontrolę zgodności ze standardami oddawania, pobierania i badania równoważnymi z tymi, które zostały określone w przepisach dyrektywy 2004/23/WE.

Seria siewna i system bankowania komórek

39. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z wielokrotnych hodowli i powielania pokoleń, produkcja biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach jest oparta na systemie macierzystych i roboczych serii siewnych lub systemie zbankowanych komórek.
40. Liczba generacji (podwojeń, pasaży) między serią siewną, zbankowanymi komórkami, biologiczną substancją czynną a produktem końcowym jest zgodna ze specyfikacją przedstawioną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.
41. W ramach zarządzania cyklem życia produktu tworzenie serii siewnych oraz banków komórek, w tym generacji macierzystych i roboczych, jest prowadzone w odpowiednich i możliwych do udowodnienia warunkach. Warunki te obejmują odpowiednio kontrolowane środowisko zapewniające ochronę serii

siewnych i banku komórek oraz personelu z nimi pracującego. Podczas zakładania serii siewnej i banku komórek żaden inny żywy lub zakaźny materiał (np. wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie powinien być równocześnie przygotowywany przez te same osoby lub w tym samym obszarze. Dla etapów poprzedzających przygotowanie hodowli macierzystej lub banku komórek, gdzie zastosowanie mają wyłącznie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, zapewniona jest dostępność dokumentacji w celu wsparcia identyfikowalności, w tym kwestii dotyczących składników zastosowanych podczas rozwoju wraz z ich potencjalnym wpływem na bezpieczeństwo produktu (np. odczynniki pochodzenia biologicznego), począwszy od pierwotnego źródła i rozwoju genetycznego, jeżeli jest to właściwe. W przypadku szczepionek mają zastosowanie wymagania monografii Farmakopei Europejskiej 2005: 153 „Szczepionki do stosowania u ludzi".

42. Po stworzeniu macierzystych banków komórek, roboczych banków komórek, macierzystych serii siewnych i roboczych serii siewnych postępuje się zgodnie z procedurami dotyczącymi kwarantanny i zwalniania tych materiałów. Zawierają one odpowiednią charakterystykę i testy na obecność zanieczyszczeń. Ciągła przydatność do użycia jest udowadniana przez zgodność charakterystyki i jakości kolejnych serii produktu. Dowody stabilności i odzysku materiału siewnego i zbankowanego są dokumentowane, a rejestr jest prowadzony w sposób umożliwiający przeprowadzenie oceny trendów.
43. Serie siewne oraz banki komórek są przechowywane i używane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia (np. przechowywane w parach ciekłego azotu w uszczelnionych pojemnikach) lub zmian. Środki kontroli stosowane w zakresie przechowywania różnych hodowli lub komórek w tym samym obszarze lub sprzęcie powinny zapobiegać pomieszaniu i uwzględniać zakaźny charakter materiałów w celu zapobieżenia wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego.
45. Pojemniki do przechowywania powinny być uszczelnione, opatrzone wyraźnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Ewidencja musi być prowadzona. Temperaturę przechowywania rejestruje się w sposób ciągły, a poziom ciekłego azotu, jeżeli jest stosowany, jest monitorowany. Odchylenia od założonych limitów oraz podjęte działania korygujące i zapobiegawcze powinny być rejestrowane.
46. Zaleca się rozdzielanie materiałów (serii siewnych i banków komórek) i przechowywanie uzyskanych w ten sposób części w różnych miejscach w celu zminimalizowania ryzyka całkowitej utraty materiałów. Kontrole prowadzone w takich lokalizacjach zapewniają spełnienie wymagań określonych w powyższych punktach.
47. Warunki przechowywania i przetwarzania materiałów (serii siewnych i banków komórek) podlegają tym samym procedurom i parametrom. Jeżeli jakiś pojemnik zostanie usunięty z systemu zarządzania serią siewną lub zbankowanymi komórkami, nie może on ponownie zostać dołączony do zapasów.

Zasady postępowania

48. Zarządzanie zmianami powinno okresowo uwzględnić wpływ zmian, w tym skutki skumulowanych zmian (np. modyfikacji procesu), na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu końcowego.
49. Krytyczne parametry operacyjne (procesowe) lub inne parametry wejściowe, które mają wpływ na jakość produktu, należy zidentyfikować, zwalidować, dokumentować oraz wykazać ich utrzymywanie w wymaganym zakresie.
50. Strategia kontroli wprowadzania wyposażenia i materiałów do obszarów produkcji jest oparta na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości. W przypadku procesów aseptycznych wyposażenie i materiały, które są odporne na temperaturę, są wprowadzane do obszaru czystego lub obszaru czystego chronionego (tzn. obszaru zbudowanego i użytkowanego w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru chronionego) przez autoklaw przelotowy lub piec. Pozostałe wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzę z wzajemnie połączonym systemem drzwi, gdzie poddane zostaną skutecznym procedurom sanityzacji powierzchni. Dopuszcza się sterylizację wyposażenia i materiałów w innych miejscach, jeżeli zapewnione zostaną wielokrotne opakowania, w liczbie odpowiedniej do liczby etapów wprowadzania do obszaru czystego, oraz wprowadzane będą przez śluzę z zastosowaniem odpowiednich środków sanityzacji powierzchni.
51. Wykazuje się, że podłoża wzrostowe są odpowiednie do zamierzonego zastosowania przez udowodnienie ich przydatności do wzrostu hodowli. Jeżeli jest to możliwe, podłoża wzrostowe powinny być wyjaławiane na miejscu (in situ). Tam, gdzie jest to możliwe, dodawanie gazów, podłoży wzrostowych, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie itd. do fermentorów powinno odbywać się w linii przez filtry sterylizujące.
52. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentorów lub innych naczyń, jak również pobieranie prób powinno być prowadzone w ściśle kontrolowanych warunkach, aby zapobiec ich zanieczyszczeniu. Należy się upewnić, że naczynia są prawidłowo połączone w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.

53. W przypadku niektórych procesów produkcyjnych (np. fermentacji) konieczny może okazać się ciągły monitoring. Dane uzyskane z takiego monitoringu są dołączane do raportów serii. Jeżeli wykorzystywane są hodowle ciągłe, należy zwrócić szczególną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z tego typu metody produkcji.
54. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zminimalizować zanieczyszczenia krzyżowe.
55. Przypadkowe wycieki, szczególnie w przypadku organizmów żywych, muszą być usuwane szybko i bezpiecznie. Dla każdego organizmu lub grup organizmów pokrewnych powinny być dostępne kwalifikowane środki odkażające. Jeżeli zdarzenie dotyczy różnych szczepów jednego gatunku bakterii lub bardzo podobnych wirusów, proces odkażania może być zwalidowany na podstawie szczepu reprezentatywnego, chyba że istnieją uzasadnione powody, aby sądzić, że mogą występować znaczące różnice w oporności na stosowane środki.
56. W sytuacji oczywistego skażenia, takiego jak wycieki lub rozpylenie, lub jeżeli takie zdarzenie dotyczy potencjalnie niebezpiecznego organizmu, konieczne jest odpowiednie odkażenie materiałów produkcyjnych i kontrolnych, w tym również odkażenie dokumentacji lub przeniesienie informacji za pomocą innych środków.
57. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia produktów inaktywowanych produktami, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.
58. Jeżeli produkty są inaktywowane za pomocą odczynnika (np. mikroorganizmy w procesie wytwarzania szczepionek), proces ten zapewnia całkowitą inaktywację organizmów żywych. Dodatkowo poza dokładnym wymieszaniem hodowli z czynnikiem inaktywującym zwraca się uwagę na styczność wszystkich powierzchni, które mają kontakt z produktem i są narażone na działanie żywych hodowli oraz, jeżeli jest to wymagane w procesie, na przeniesienie do drugiego naczynia.
59. Do badań chromatograficznych stosuje się różnorodny sprzęt. Zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości stosuje się do opracowania strategii kontroli wypełnień kolumn, osłon i powiązanego sprzętu, jeżeli jest on wykorzystywany w kampanii produkcyjnej i w środowiskach, gdzie wytwarza się wiele produktów. Nie zaleca się ponownego wykorzystywania tego samego wypełnienia na różnych etapach przetwarzania. Kryteria akceptacji, warunki operacyjne, metody regeneracji, żywotność oraz metody sanityzacji lub sterylizacji kolumn powinny być określone.
60. W przypadku stosowania sprzętu lub materiałów napromieniowanych stosuje się przepisy Aneksu 12 niniejszego załącznika.
61. Jeżeli produkty końcowe lub produkty pośrednie stwarzają wyjątkowe ryzyko, opracowuje się system zapewniający szczelne zamknięcie napełnionych pojemników, jak również procedury postępowania w przypadku wycieków lub rozlania. Napełnianie i pakowanie są objęte procedurami pozwalającymi na utrzymanie produktu w określonych limitach, np. czasu lub temperatury.
62. Działania dotyczące fiolek zawierających żywe czynniki biologiczne są wykonywane w sposób zapobiegający skażeniu innych produktów lub przedostaniu się żywych organizmów do środowiska pracy lub środowiska zewnętrznego. Żywotność takich organizmów oraz ich klasyfikacja biologiczna są uwzględniane jako element zarządzania takim ryzykiem.
63. Należy zwracać szczególną uwagę na przygotowanie, drukowanie, przechowywanie i naklejanie etykiet, w tym na treść zamieszczoną na bezpośrednim i zewnętrznym opakowaniu produktu leczniczego, przygotowanego dla określonego pacjenta.

W przypadku autologicznych produktów leczniczych indywidualny numer pacjenta i oświadczenie „wyłącznie do użytku autologicznego” znajduje się na opakowaniu zewnętrznym lub jeżeli nie ma opakowania zewnętrznego – na opakowaniu bezpośrednim.

64. Należy potwierdzić wytrzymałość etykiet na bardzo niskie temperatury, jeżeli takie są stosowane.
65. Jeżeli informacje o zdrowiu dawcy (ludzkiego bądź zwierzęcego) zostaną udostępnione po pobraniu, a mają wpływ na jakość produktu, powinny zostać uwzględnione w procedurze wycofania.

Kontrola Jakości

66. Kontrole w trakcie procesu mają większe znaczenie w zakresie zapewniania powtarzalnej jakości biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych niż w przypadku produktów tradycyjnych. Kontrole w trakcie procesu są wykonywane na odpowiednich etapach produkcji tak, aby warunki mające wpływ na jakość produktu końcowego były kontrolowane.
67. Jeżeli istnieje możliwość przechowywania produktów pośrednich przez dłuższe okresy (dni, tygodnie lub dłużej), należy wziąć pod uwagę włączenie serii produktu końcowego wytworzonego z materiałów przechowywanych przez maksymalne okresy międzyoperacyjne do bieżącego programu ciągłego badania stabilności.

68. Określone rodzaje komórek (np. komórki autologiczne) mogą być dostępne w ograniczonych ilościach i jeżeli jest to zatwierdzone w dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; można opracować i udokumentować zmodyfikowaną strategię badań oraz archiwizację prób.
69. Dla produktów komórkowych badania jałowości powinny być prowadzone na hodowlach komórek wolnych od antybiotyków lub bankach komórek w celu udowodnienia braku zanieczyszczenia bakteryjnego i grzybiczego oraz, jeżeli dotyczy, umożliwienia wykrycia organizmów o specyficznych wymaganiach.
70. Musi być dostępna odpowiednia strategia kontroli biologicznych produktów leczniczych o krótkim okresie ważności, który dla celów niniejszego Aneksu oznacza okres 14 dni lub krótszy, oraz wymagających certyfikacji serii przed zakończeniem wszystkich badań produktu końcowego w ramach kontroli jakości (np. badania jałowości). Strategia kontroli jest oparta na pełnej znajomości produktu i przebiegu procesu oraz uwzględnia kontrole i właściwości materiałów wyjściowych i surowców. Dokładny i szczegółowy opis całej procedury zwalniania biologicznego produktu leczniczego, w tym opis obowiązków wszystkich osób zaangażowanych w ocenę wytwarzania i danych analitycznych, jest kluczowy. Zapewnia się ciągłość oceny skuteczności systemu zapewnienia jakości, w tym prowadzenie zapisów w sposób umożliwiający ocenę trendów.

Jeżeli badania produktu końcowego są niedostępne z uwagi na jego krótki okres ważności, należy wziąć pod uwagę alternatywne metody pozyskiwania równoważnych danych (np. szybkie metody badań mikrobiologicznych) w celu umożliwienia wstępnej certyfikacji serii. Procedura certyfikacji serii i jej zwolnienia może być prowadzona w co najmniej 2 etapach:

a) ocena zapisów wytwarzania serii, wyników monitoringu środowiska wytwarzania obejmującego warunki produkcji, jeżeli są dostępne, wszystkich odchyleń od standardowych procedur oraz dostępne wyniki analityczne do przeglądu wykonana przez wyznaczoną osobę lub wyznaczone osoby w ramach przygotowań do wstępnej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną,
b) ocena końcowych badań analitycznych i innych dostępnych informacji w celu końcowej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Jest opracowana procedura opisująca działania (w tym współpracę z personelem medycznym), które należy podjąć w przypadku uzyskania wyników poza specyfikacją. Tego typu zdarzenia są w pełni zbadane oraz są podjęte i udokumentowane właściwe działania korygujące i zapobiegawcze w celu uniknięcia takich zdarzeń w przyszłości.

CZĘŚĆ B. SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE WYBRANYCH RODZAJÓW PRODUKTÓW

B1. PRODUKTY POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO

(patrz także wymagania Farmakopei Europejskiej, monografia 0333)

Niniejsza część ma zastosowanie do materiałów pochodzenia zwierzęcego, w tym materiałów uzyskanych w takich obiektach jak ubojnie. Z uwagi na to, że łańcuchy dostaw mogą być obszerne i złożone, stosowany jest nadzór oparty na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości. Ponadto są przestrzegane wymagania monografii Farmakopei Europejskiej, z uwzględnieniem potrzeby przeprowadzenia specyficznych badań na określonych etapach. Zapewnia się dostępność dokumentacji umożliwiającej prześledzenie łańcucha dostaw (rozdział 5 załącznika nr 2 do rozporządzenia) oraz określającej jasny podział ról jednostek tworzących taki łańcuch, zazwyczaj z uwzględnieniem odpowiednio szczegółowego i aktualnego schematu procesu.

1. Dostępny jest program monitorowania chorób zwierzęcych, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego. Organizacje oceniające czynniki i redukcję ryzyka biorą pod uwagę raporty na temat częstotliwości występowania chorób w kraju uzyskane z wiarygodnych źródeł. Do takich organizacji należy Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE). Powyższe działania powinny być uzupełnione danymi z monitoringu i programów kontroli zdrowia na poziomie krajowym i lokalnym. Programy kontroli zdrowia zwierząt obejmują miejsce ich pochodzenia (np. gospodarstwa i pastwiska) oraz środki kontroli podczas transportu do ubojni.
2. Należy udowodnić zgodność działania ubojni, z których pochodzą tkanki zwierzęce, z wymaganiami równoważnymi do tych stosowanych w Unii Europejskiej. Należy brać pod uwagę raporty organizacji takich jak Biuro ds. Żywności i Weterynarii (FVO), które weryfikują zgodność z wymaganiami w zakresie bezpieczeństwa i jakości żywności oraz przepisami prawa dotyczącymi zdrowia zwierząt i roślin w Unii Europejskiej oraz państwach trzecich eksportujących do państw członkowskich Unii Europejskiej.
3. Środki kontroli materiałów wyjściowych i surowców w obiektach takich jak ubojnie powinny obejmować odpowiednie elementy Systemu Zarządzania Jakością w celu zapewnienia zadowalającego poziomu wyszkolenia operatorów, identyfikowalności materiałów, kontroli i powtarzalności. Takie środki mogą opierać się na innych źródłach niż Dobra Praktyka Wytwarzania, ale powinno być wykazane, że zapewniają równoważny poziom kontroli.

4. Zapewnia się środki kontroli materiałów wyjściowych i surowców w celu uniknięcia ingerencji mogących wpłynąć na jakość materiałów lub przynajmniej zapewnia się rejestrację zaistniałych ingerencji podczas wytwarzania i łańcucha dostaw. Powyższe obejmuje transport materiału między miejscem początkowego pobrania, częściowego i końcowego oczyszczania, miejscami przechowywania, specjalistycznymi ośrodkami, dystrybutorami i pośrednikami. Szczegółowe ustalenia są udokumentowane w systemie zapewniającym identyfikowalność, a wszelkie przypadki naruszenia ustaleń są zapisane, zbadane oraz objęte odpowiednimi działaniami.
5. Powinny być prowadzone regularne audyty dostawców materiałów wyjściowych i surowców potwierdzające odpowiednią kontrolę materiałów na różnych etapach wytwarzania. Wszystkie kwestie muszą być rozpatrywane w stopniu zależnym od ich wagi, a pełna dokumentacja z wykonanych czynności powinna być dostępna. Są dostępne systemy gwarantujące podjęcie skutecznych czynności korygujących i zapobiegawczych.

B2. ALERGENY

Materiały mogą być wytwarzane przez ekstrakcję z naturalnych źródeł lub metodą rekombinacji DNA.

1. Materiały źródłowe powinny być opisane w sposób szczegółowy w celu zapewnienia powtarzalności dostaw. Opis uwzględnia w szczególności nazwę zwyczajową i naukową, pochodzenie, charakter, limity zanieczyszczeń, metodę poboru. Materiały pochodzenia zwierzęcego powinny być uzyskiwane ze zdrowych osobników. Są stosowane odpowiednie kontrole bezpieczeństwa biologicznego kolonii (np. roztoczy, zwierząt) wykorzystywanych do ekstrakcji alergenów. Alergeny są przechowywane w określonych warunkach minimalizujących ryzyko pogorszenia jakości.
2. Są szczegółowo opisane i zwalidowane etapy procesu produkcji obejmujące przetwarzanie wstępne, ekstrakcję, filtrację, dializę, zagęszczanie lub liofilizację.
3. Procesy modyfikacji wykorzystywane do wytwarzania zmodyfikowanych ekstraktów alergenów (np. koniugatów albo alergoidów, tj. chemicznie zmodyfikowanych alergenów redukujących reaktywność IgE) są opisane. Produkty pośrednie powstające w procesie wytwarzania powinny być określone i kontrolowane.
4. Mieszaniny ekstraktów alergenów powinny być przygotowywane z pojedynczych ekstraktów pochodzących z jednego materiału źródłowego. Każdy ekstrakt powinien być traktowany jako jedna substancja czynna.

B3. SUROWICE ODPORNOŚCIOWE POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO

1. Kontrola antygenów pochodzenia biologicznego jest prowadzona ze szczególną dokładnością w celu zapewnienia jakości, powtarzalności oraz braku czynników nieoczekiwanych. Przygotowanie materiałów wykorzystywanych do immunizacji zwierząt źródłowych (np. antygenów, adiuwantów, stabilizatorów, nośników haptenów, tj. cząsteczek o małej masie cząsteczkowej, które, jeżeli nie zostały połączone z cząsteczką będącą nośnikiem, same w sobie nie mają właściwości antygenowych) oraz przechowywanie takich materiałów tuż przed dokonaniem immunizacji powinno być zgodne z udokumentowanymi procedurami.
2. Harmonogramy immunizacji, badania krwi i skrwawiania powinny być zgodne z harmonogramami zatwierdzonymi w pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych lub pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
3. Warunki wytwarzania w zakresie przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab lub F(ab')2) oraz wszelkie inne modyfikacje muszą być zgodne ze zwalidowanymi i zatwierdzonymi parametrami. W przypadku gdy enzymy składają się z kilku elementów, należy zapewnić ich powtarzalność.

B4. SZCZEPIONKI

1. Jeżeli w procesie wytwarzania wykorzystywane są jaja, należy zapewnić, że stan zdrowia stad źródłowych wykorzystywanych do produkcji jaj jest odpowiedni (stada wolne od specyficznych patogenów lub zdrowe).
2. Integralność pojemników służących do przechowywania produktów pośrednich oraz czas ich przechowywania powinny być zwalidowane.
3. Naczynia produkcyjne zawierające produkty inaktywowane nie powinny być otwierane lub próby nie powinny być z nich pobierane w obszarach, w których znajdują się żywe czynniki biologiczne.
4. Kolejność dodawania składników czynnych, adiuwantów i substancji pomocniczych podczas wytwarzania produktu pośredniego lub produktu końcowego musi być zgodna ze specyfikacją.
5. Jeżeli w produkcji lub badaniach wykorzystywane są organizmy o podwyższonym poziomie bezpieczeństwa biologicznego (np. pandemiczne szczepy do wytwarzania szczepionek), należy zapewnić

odpowiednie środki ochrony przed skażeniem środowiska. Środki te muszą być zatwierdzone przez właściwe organy państwowe, a dokumenty to potwierdzające są dostępne do weryfikacji.

B5. PRODUKTY REKOMBINOWANE

1. Warunki procesu podczas wzrostu komórek, ekspresji białek oraz oczyszczania muszą być utrzymywane w zwalidowanych parametrach w celu zapewnienia powtarzalności produktu w zakresie określonych limitów zanieczyszczeń, które są osiągalne w ramach zdolności procesu do redukcji zanieczyszczeń do akceptowalnych poziomów. Niektóre rodzaje komórek wykorzystywanych w procesie wytwarzania wymagają wzmożonych środków, które zapewnią, że komórki te są wolne od wirusów. W przypadku wytwarzania obejmującego wielokrotny zbiór okres prowadzenia hodowli ciągłej mieści się w określonym limicie.
2. Proces oczyszczania z niepożądanych białek żywiciela, kwasów nukleinowych, węglowodanów, wirusów i innych zanieczyszczeń mieści się w zwalidowanych limitach.

B6. PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

1. Przeciwciała monoklonalne mogą być wytwarzane z hybryd mysich, hybryd ludzkich lub metodą rekombinacji DNA. Powinny być stosowane środki kontroli odpowiednie dla różnych rodzajów komórek źródłowych (w tym komórek odżywczych, jeżeli są wykorzystywane) oraz materiałów stosowanych do stworzenia hybrydy lub linii komórkowej w celu zapewnienia bezpieczeństwa i odpowiedniej jakości. Powinno być sprawdzone, czy mieszczą się one w zatwierdzonych limitach. Szczególną uwagę zwraca się na potwierdzenie nieobecności wirusów. Należy zaznaczyć, że do potwierdzenia odpowiedniości środków kontroli można zaakceptować dane dotyczące wytwarzania produktów z zastosowaniem tej samej technologii.
2. Sprawdza się, czy kryteria, które należy monitorować na końcu procesu wytwarzania oraz z wcześniejszej zakończonych cykli produkcyjnych, mieszczą się w zatwierdzonych limitach.
3. Warunki wytwarzania stosowane do przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab, F(ab')2, scFv) oraz wszelkie inne modyfikacje (np. radioznakowanie, koniugacja, łączenie chemiczne) muszą być zgodne ze zwalidowanymi parametrami.

B7. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ZWIERZĄT TRANSGENICZNYCH

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących ze źródła transgenicznego jest trudniejsza do zapewnienia niż w przypadku nietransgenicznych źródeł biotechnologicznych. Z tego powodu wymagania dotyczące zapewnienia powtarzalności kolejnych serii produktu zostały zaostrzone.

1. Do wytwarzania biologicznych produktów leczniczych można stosować wiele gatunków, które można poddać ekspresji w płynach ustrojowych (np. mleku) w celu namnożenia i oczyszczenia. Zwierzęta powinny być oznakowane w wyraźny i jednoznaczny sposób. Należy opracować awaryjny plan działania na wypadek utraty bezpośredniego oznakowania.
2. Warunki hodowli i opieki nad zwierzętami są określone w celu zminimalizowania narażenia zwierząt na działanie czynników patogenicznych oraz zminimalizowania narażenia na działanie czynników zoonotycznych (na choroby zwierząt, które mogą być przenoszone na ludzi). Powinny być ustalone odpowiednie środki ochrony środowiska zewnętrznego. Ponadto należy opracować program monitorowania zdrowia i dokumentować wszystkie wyniki. Wszystkie incydenty powinny być badane oraz powinien zostać określony ich wpływ na dalsze wykorzystanie zwierzęcia oraz na poprzednie serie produktu. Należy zapewnić, że produkty terapeutyczne wykorzystane do leczenia zwierząt nie zanieczyszczają produktu.
3. Genealogia zwierząt założycieli musi być udokumentowana do poziomu zwierząt produkcyjnych. Nie należy mieszać materiałów z różnych linii transgenicznych, ponieważ z jednego zwierzęcia założyciela genetycznego uzyskiwana będzie linia transgeniczna.
4. Warunki, w jakich jest prowadzony etap zbierania wytworzonego materiału (zbieranie), są zgodne z warunkami wymienionymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych. Harmonogram zbierania i warunki, przy których zwierzęta mogą być usunięte z produkcji, powinny być zgodne z zatwierdzonymi procedurami i limitami akceptacji.

B8. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ROŚLIN TRANSGENICZNYCH

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących z transgenicznego źródła jest trudniejsza do zapewnienia niż w przypadku nietransgenicznych źródeł biotechnologicznych. W związku z tym wymogi w zakresie udowadniania powtarzalności serii produktu zostały zaostrzone.

1. Poza środkami zapobiegawczymi wymienionymi w części A konieczne mogą okazać się dodatkowe środki zapobiegające zanieczyszczeniu macierzystych i roboczych banków transgenicznych obcym

materiałem roślinnym i innymi czynnikami. Stabilność genu na przestrzeni danej generacji jest monitorowana.

2. Rośliny są znakowane w sposób jednoznaczny. Przez cały okres uprawy, w określonych odstępach czasu, są sprawdzane kluczowe właściwości rośliny, w tym stan zdrowia w celu zapewnienia powtarzalności plonów na przestrzeni całego zbioru.
3. Środki bezpieczeństwa w celu ochrony zbiorów są zapewnione w taki sposób, aby, jeżeli jest to możliwe, zminimalizować narażenie na zanieczyszczenie czynnikami mikrobiologicznymi oraz zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego roślinami niezwiązanymi. Należy zapewnić właściwe środki pozwalające zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia wywołanego takimi środkami, jak pestycydy czy nawozy. Ponadto jest opracowany program monitorowania zdrowia. Wszystkie uzyskane wyniki są dokumentowane, wszystkie zdarzenia są badane oraz jest określany ich wpływ na kontynuację uprawy.
4. Warunki, w jakich zezwala się na usunięcie roślin z produkcji oraz limity akceptacji dla materiałów (np. białek żywiciela), które mogą mieć wpływ na proces oczyszczania, są określone. Należy również sprawdzać, czy wyniki mieszczą się w zatwierdzonych limitach.
5. Warunki środowiskowe (temperatura, deszcz), które mogą mieć wpływ na jakość oraz plon białka rekombinowanego, są dokumentowane w okresie od zasadzenia przez uprawę aż po zbiory oraz przechowywanie zebranych materiałów. Opracowując tego typu kryteria, należy także brać pod uwagę wytyczne przedstawione w takich dokumentach jak „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin” wydane przez Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych (EMEA/HMPC/246816/2005).

Załącznik nr 2

ANEKS 17
ZWALNIANIE W CZASIE RZECZYWISTYM I ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU

Użyte w Aneksie 17 określenia oznaczają:
1) krytyczna cecha jakościowa (CQA) – właściwość fizyczna, chemiczna, biologiczna lub mikrobiologiczna lub charakterystyka, która powinna posiadać właściwy limit, zakres lub rozkład, zapewniająca oczekiwaną jakość produktu;
2) krytyczny parametr procesu (CPP) – parametr procesu, którego zmienność wpływa na krytyczną cechę produktu i który należy monitorować i kontrolować w celu zapewnienia, że proces pozwala na otrzymanie produktu o oczekiwanej jakości (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
3) stan kontroli – warunki, w których system kontroli, w sposób powtarzalny, zapewnia uzyskanie akceptowalnego przebiegu procesu i jakości produktu (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10);
4) strategia kontroli – planowany zestaw kontroli, ustanowiony na podstawie bieżącej wiedzy o produkcie i procesie, zapewniający prawidłowy przebieg procesu i jakość produktu. Kontrole mogą obejmować parametry i cechy odnoszące się do substancji czynnej, substancji pomocniczych i materiałów opakowaniowych, warunków operacyjnych, pomieszczeń i urządzeń, kontroli międzyoperacyjnych, specyfikacji końcowego produktu leczniczego i związanych z nią metod oraz częstotliwości prowadzenia monitoringu i kontroli;
5) zwalnianie parametryczne – jedna z form zwalniania w czasie rzeczywistym. Parametryczne zwalnianie produktu sterylizowanego końcowo opiera się na weryfikacji dokumentacji z monitoringu procesu (np. temperatury, ciśnienia, czasu końcowej sterylizacji) zamiast badania określonej cechy pobranej próby (pytania i odpowiedzi dotyczące wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8). Takie podejście, razem z zapewnieniem zgodności z określonymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, umożliwia zapewnienie pożądanej jakości produktu (wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące zwalniania w czasie rzeczywistym);
6) zwalnianie w czasie rzeczywistym (RTRT) – zdolność oceny i zapewnienia jakości produktu pośredniego w trakcie procesu lub produktu końcowego na podstawie danych procesowych, które zazwyczaj zawierają odpowiednie połączenie zmierzonych cech materiału i kontroli procesu (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development).

1. Reguła

1.1. Produkty lecznicze muszą być zgodne z ich zatwierdzonymi specyfikacjami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i są standardowo zwalniane do obrotu po wykonaniu wszystkich badań dla substancji czynnej lub produktu końcowego w sposób określony we właściwym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. W szczególnych warunkach, gdy zostało to zatwierdzone, oraz w oparciu o wiedzę na temat produktu i zrozumieniu procesu zamiast badania produktu końcowego do zwolnienia serii mogą być wykorzystane dane uzyskane podczas procesu wytwarzania. Poszczególne działania wymagane w przypadku tej formy zwolnienia serii powinny być spójne z Farmaceutycznym Systemem Jakości.

2. Zakres

2.1. Wymagania dla stosowania zwalniania w czasie rzeczywistym (RTRT) i zwalniania parametrycznego, gdzie kontrola parametrów krytycznych i odpowiadających im cech materiału są zatwierdzone jako alternatywa dla rutynowych badań końcowych substancji czynnych lub produktów końcowych. Szczególnym celem tego aneksu jest umożliwienie zastosowania zwalniania w czasie rzeczywistym na każdym etapie procesu wytwarzania i dla każdego typu produktów końcowych albo substancji czynnych, włączając produkty pośrednie.

3. Zwalnianie w czasie rzeczywistym

3.1. W przypadku zwalniania w czasie rzeczywistym kombinacja zatwierdzonego, wewnątrzprocesowego monitoringu i kontroli stanowi alternatywę dla badań końcowych produktu jako część decyzji o zwolnieniu serii. Przed procesem rejestracyjnym i w jego trakcie jest wymagana współpraca ze

wszystkimi właściwymi organami kompetentnymi. Zakres współpracy będzie zależał od poziomu złożoności procedury kontrolnej zwalniania w czasie rzeczywistym zastosowanej w miejscu wytwarzania.

3.2. Podczas planowania strategii zwalniania w czasie rzeczywistym należy ustalić i spełnić następujące minimalne wymagania:

1) pomiary w czasie rzeczywistym i kontrola istotnych wewnątrzprocesowych cech materiału i parametrów procesowych powinny dokładnie przewidzieć odpowiadające im cechy produktu końcowego;
2) aktualna kombinacja istotnych ocenionych cech materiału i parametrów kontroli procesowych w celu zastąpienia cech produktu końcowego powinna być ustalona na podstawie naukowych dowodów opartych na wiedzy o materiale, produkcie i procesie;
3) połączone pomiary procesowe (parametry procesowe i cechy materiału) i wszystkie inne dane z kontroli otrzymywane podczas procesu wytwarzania powinny stanowić mocne podstawy zwalniania w czasie rzeczywistym i decyzji o zwolnieniu serii.

3.3. Strategia RTRT powinna być zintegrowana i kontrolowana przez Farmaceutyczny System Jakości. Strategia powinna zawierać informację lub odnośniki do informacji, w co najmniej następującym zakresie:

1) zarządzania ryzykiem jakości, włączając pełną ocenę ryzyka procesowego, zgodnie z wymaganiami opisanymi w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia i w pkt 2 załącznika nr 3 do rozporządzenia;
2) programu kontroli zmian;
3) strategii kontroli;
4) odpowiedniego programu szkolenia personelu (pracowników oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej);
5) polityki kwalifikacji i walidacji;
6) odchyleń oraz działań korygujących i zapobiegawczych;
7) procedury postępowania na wypadek awarii czujnika lub wyposażenia procesowego;
8) okresowego przeglądu lub programu oceny efektywności planu RTRT zapewniającego ciągłą jakość produktu.

3.4. Zgodnie z wymaganiami opisanymi w niniejszym rozporządzeniu, tj. rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia i pkt 13 załącznika nr 3 do rozporządzenia oraz Aneksie 15 niniejszego załącznika, program kontroli zmian jest ważną częścią strategii zwalniania w czasie rzeczywistym. Każda zmiana, która potencjalnie mogłaby wpłynąć na wytwarzanie i badanie produktu lub na zwalidowany status obszarów, systemów, urządzeń, metod analitycznych albo procesów powinna być oceniona pod kątem ryzyka dla jakości produktu lub wpływu na powtarzalność procesu wytwarzania. Każda zmiana powinna być uzasadniona przez precyzyjne zastosowanie zasad zarządzania ryzykiem jakości i w pełni udokumentowana. Po wdrożeniu zmiany należy dokonać oceny, aby wykazać, czy nie ma ona niezamierzonego lub negatywnego wpływu na jakość produktu.

3.5. Strategia kontroli powinna być przeznaczona nie tylko do monitorowania procesu, ale także do utrzymania stanu kontroli oraz zapewniać, że produkt o wymaganej jakości będzie wytwarzany w powtarzalnym procesie. Strategia kontroli powinna opisywać i uzasadniać wybrane kontrole wewnątrzprocesowe, cechy materiału i parametry procesowe, które wymagają rutynowego monitoringu i powinna być oparta na znajomości produktu, jego formulacji oraz zrozumieniu procesu. Strategia kontroli jest dynamiczna i może się zmieniać podczas cyklu życia produktu, co wymaga zarządzania ryzykiem jakości i zarządzania wiedzą. Strategia kontroli powinna także opisywać plan pobierania prób oraz kryteria akceptacji lub kryteria odrzucenia.

3.6. Personel powinien być odpowiednio przeszkolony z technologii, zasad i procedur zwalniania w czasie rzeczywistym. Personel kluczowy powinien posiadać odpowiednie doświadczenie, wykazywać zrozumienie i wiedzę o produkcie i procesie. Pomyślne wdrożenie zwalniania w czasie rzeczywistym wymaga współdziałania interdyscyplinarnego i wielozadaniowego zespołu z odpowiednim doświadczeniem w specyficznych dziedzinach, takich jak inżynieria, analityka, modelowanie chemometryczne lub statystyka.

3.7. Ważnymi elementami strategii zwalniania w czasie rzeczywistym jest polityka walidacji i kwalifikacji, ze szczególnym odniesieniem do zaawansowanych metod analitycznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na kwalifikację, walidację i zarządzanie metodami analitycznymi in-line i on-line, gdzie sonda próbkująca jest umieszczona w urządzeniu produkcyjnym.

3.8. Każde odchylenie lub niepowodzenie procesu powinny być szczegółowo wyjaśnione i w przypadku każdego niepożądanego trendu wskazującego na zmianę stanu kontroli powinny być prowadzone odpowiednie działania następcze.

3.9. Ustawiczne nabywanie wiedzy przez personel wynikające z gromadzenia i analizy danych w trakcie cyklu życia produktu jest ważne i powinno być częścią Farmaceutycznego Systemu Jakości. Wraz z postępem technologicznym mogą być obserwowane pewne trendy dla danych, nieodłączne dla obecnie

akceptowalnego procesu. Wytwórcy powinni naukowo ocenić te dane, jeżeli jest to zasadne, w konsultacji z odpowiednimi organami kompetentnymi, aby określić, jak lub czy takie trendy wykazują możliwości polepszenia jakości lub odpowiedniości procesu.

3.10. Po zatwierdzeniu zwalniania w czasie rzeczywistym przez właściwe organy, podejście to powinno być rutynowo stosowane do zwalniania serii. W przypadku gdy wyniki zwalniania w czasie rzeczywistym nie spełniają wymagań lub wskazuje na to trend, podejście zwalniania w czasie rzeczywistym nie może być zastąpione przez badania produktu końcowego. Każde takie zdarzenie powinno być szczegółowo wyjaśnione, a wyniki tego postępowania wyjaśniającego uwzględnione podczas podejmowania decyzji o zwolnieniu serii do obrotu. Postępowanie musi być zgodne z dokumentacją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Trendy powinny być monitorowane i powinny być prowadzone odpowiednie działania następcze.

3.11. Cechy (np. jednolitość zawartości), które nie są bezpośrednio kontrolowane przez zatwierdzone zwalnianie w czasie rzeczywistym, powinny nadal być umieszczone w certyfikacie analitycznym serii. Powinna być przywołana zatwierdzona metoda badania produktu końcowego, a wyniki podane jako „Zgodne, jeśli badano” z adnotacją „Kontrolowano poprzez zatwierdzone zwalnianie w czasie rzeczywistym (RTRT)”.

4. Zwolnienie parametryczne i sterylizacja

4.1. Niniejsza część zawiera wytyczne do zwalniania parametrycznego, które jest rozumiane jako zwolnienie serii produktu sterylizowanego końcowo w oparciu o przegląd krytycznych parametrów kontroli procesu zamiast wymagania badania sterylności produktu końcowego.

4.2. Badanie produktu końcowego na sterylność ma ograniczoną zdolność wykrycia zanieczyszczeń, ponieważ wykorzystuje jedynie małą liczbę prób w stosunku do całkowitej wielkości serii. Po drugie, podłoże hodowlane może jedynie stymulować wzrost niektórych, lecz nie wszystkich mikroorganizmów. W związku z powyższym badanie końcowe na sterylność daje możliwość wykrycia poważnych błędów w systemie zapewnienia sterylności (np. błędu, który skutkuje zanieczyszczeniem dużej liczby jednostek produktu lub skutkuje zanieczyszczeniem specyficznym mikroorganizmem, którego wzrost jest stymulowany przez użyte podłoże hodowlane). W przeciwieństwie do powyższego dane otrzymane z kontroli wewnątrzprocesowych (np. wyniki obciążenia mikrobiologicznego produktu przed sterylizacją lub monitoringu środowiska) i monitoring odpowiednich parametrów sterylizacji mogą dostarczyć bardziej dokładnych i istotnych informacji, potwierdzających zapewnienie sterylności produktu.

4.3. Zwalnianie parametryczne może być stosowane wyłącznie do produktów sterylizowanych w ich bezpośrednim opakowaniu przy użyciu nasyconej pary wodnej, suchego, gorącego powietrza lub promieniowania jonizującego (zwolnienie dozymetryczne), zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej.

4.4. Aby zastosować zwalnianie w czasie rzeczywistym, wytwórca powinien w miejscu wytwarzania mieć udokumentowaną historię spełnienia na akceptowalnym poziomie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i posiadać stabilny program zapewnienia sterylności, w celu wykazania odporności na niewielkie zmiany w kontroli procesu i wykazania znajomości procesu.

4.5. Program zapewnienia sterylności powinien być udokumentowany i zawierać co najmniej identyfikację i monitoring krytycznych parametrów procesu, rozwój i walidację cyklu pracy sterylizatora, walidację integralności opakowania, kontrolę obciążenia biologicznego, program monitoringu środowiska, plan rozmieszczenia produktu w sterylizatorze, plan wyposażenia, plan usług serwisowych i obszaru, program kwalifikacji, program utrzymania i kalibracji, program kontroli zmian, program szkolenia personelu i wdrożone podejście zarządzania ryzykiem jakości.

4.6. Zarządzanie ryzykiem jest podstawowym wymaganiem dla zwalniania parametrycznego i powinno skupiać się na minimalizacji czynników, które zwiększają ryzyko niepowodzenia w osiągnięciu i utrzymaniu sterylności w jednostce serii. W przypadku gdy rozważane jest parametryczne zwalnianie dla nowego produktu lub procesu, ocena ryzyka powinna być prowadzona w trakcie rozwoju procesu, włączając ocenę danych produkcyjnych dla istniejących produktów, jeżeli dotyczy. Rozważając istniejący produkt lub proces, ocena ryzyka powinna zawierać ocenę wszystkich uzyskanych danych historycznych.

4.7. Personel zaangażowany w proces zwalniania parametrycznego powinien posiadać doświadczenie w następujących obszarach: mikrobiologia, zapewnienie sterylności, inżynieria, produkcja, sterylizacja. Kwalifikacje, doświadczenie, kompetencje i szkolenia całego personelu zaangażowanego w zwalnianie parametryczne powinny być udokumentowane.

4.8. Każda zaproponowana zmiana mogąca mieć wpływ na zapewnienie sterylności powinna być odnotowana w systemie kontroli zmian i zweryfikowana przez odpowiedni, wykwalifikowany i posiadający doświadczenie w zapewnianiu sterylności personel.

4.9. Program monitorowania obciążenia biologicznego przed sterylizacją dla produktu i składników powinien zostać opracowany w taki sposób, aby wspierać zwolnienie parametryczne. Dla każdej serii należy wykonywać badania obciążenia biologicznego. Wybór miejsc poboru prób napełnionych jednostek przed sterylizacją powinien wynikać ze scenariusza najgorszego przypadku i być reprezentatywny dla danej serii. Każdy mikroorganizm wykryty podczas badań obciążenia biologicznego powinien być zidentyfikowany, aby potwierdzić, że nie wytwarza spor, które mogą być bardziej odporne na proces sterylizacji.

4.10. Obciążenie biologiczne produktu powinno być minimalizowane przez odpowiedni projekt środowiska wytwarzania i procesu przez:

1) odpowiedni projekt wyposażenia i obszaru pozwalający na skuteczne czyszczenie, dezynfekcję i sanityzację;
2) dostępność szczegółowych i skutecznych procedur czyszczenia, dezynfekcji i sanityzacji;
3) używanie filtrów zatrzymujących mikroorganizmy tam, gdzie jest to możliwe;
4) stosowanie praktyk i procedur podnoszących świadomość istotności higieny personelu oraz wymuszających odpowiednią kontrolę odzieży i obuwia oraz środków ochrony indywidualnej;
5) odpowiednie specyfikacje mikrobiologiczne dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich i materiałów pomocniczych, np. gazów.

4.11. W przypadku roztworów lub inaczej niestabilnych mikrobiologicznie produktów przedział czasowy między rozpuszczaniem materiałów wyjściowych, filtracją roztworu produktu i sterylizacją powinien być określony w celu zminimalizowania wzrostu obciążenia biologicznego i wzrostu zawartości endotoksyn, jeżeli dotyczy.

Proces sterylizacji

4.12. Kwalifikacja i walidacja są działaniami krytycznymi zapewniającymi, że sterylizator może niezmiennie osiągać parametry operacyjne cyklu, a urządzenia monitorujące zapewniają weryfikację procesu sterylizacji.

4.13. Okresowa rekwalifikacja wyposażenia i rewalidacja procesów powinna być planowana i uzasadniana zgodnie z wymaganiami Aneksu 1 i Aneksu 15.

4.14. Krytycznym wymaganiem w programie zwalniania parametrycznego są odpowiednie pomiary krytycznych parametrów procesu podczas sterylizacji. Należy określić normy stosowane dla urządzeń pomiarowych stosowanych w procesie, a kalibracja powinna być zgodna z normami krajowymi lub międzynarodowymi.

4.15. Krytyczne parametry procesu powinny być ustalone, zdefiniowane i podlegać okresowej ocenie. Zakresy operacyjne powinny być określone w odniesieniu do procesu sterylizacji, zdolności procesu, limitów tolerancji kalibracji i krytyczności parametrów.

4.16. Rutynowy monitoring sterylizatora powinien wykazać, że zwalidowane warunki konieczne do przeprowadzenia określonego procesu są osiągane w każdym cyklu. Krytyczne procesy powinny być szczególnie monitorowane podczas fazy sterylizacji.

4.17. Zapisy ze sterylizacji powinny obejmować wszystkie krytyczne parametry procesu. Zapisy ze sterylizacji powinny być sprawdzane na zgodność ze specyfikacją przy pomocy co najmniej dwóch niezależnych systemów. Takimi systemami mogą być dwie osoby z personelu lub zwalidowany system komputerowy i jedna osoba z personelu.

4.18. Jeżeli zwalnianie parametryczne zostało zatwierdzone przez właściwe organy, decyzje o zwolnieniu serii do obrotu lub odrzuceniu serii powinny być oparte na zatwierdzonych specyfikacjach i ocenie krytycznych danych z kontroli procesu.

Rutynowe sprawdzenia sterylizatora, zmiany, odchylenia, nieplanowane i rutynowe czynności konserwacyjne powinny być zapisywane, oceniane i zatwierdzane przed zwolnieniem produktu do obrotu. Niezgodności ze specyfikacją parametrycznego zwolnienia nie powinny być unieważniane na podstawie pozytywnych wyników sterylności produktu końcowego.

Załącznik nr 3

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH TERAPII ZAAWANSOWANEJ

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) produkt leczniczy terapii zaawansowanej – produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, Dz. Urz. UE L 87 z 31.03.2009, str. 174 oraz Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 1);
2) izolator – odkażona jednostka dostarczająca powietrze klasy A (ISO 5) lub wyższej, która zapewnia w sposób rygorystyczny ciągłą izolację jej wnętrza od otoczenia zewnętrznego (otoczenia w czystym pomieszczeniu i od personelu w rozumieniu pracowników oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej);
3) krytyczny obszar czysty – obszar, gdzie produkt jest eksponowany na warunki środowiska zewnętrznego;
4) kwalifikacja dostawców – działania przeprowadzane w celu zapewnienia odpowiedniości dostawców; kwalifikacja dostawców może odbywać się za pomocą różnych środków, np. za pomocą kwestionariuszy jakości, audytów;
5) macierzysta seria siewna – pula drobnoustrojów (wirusa lub bakterii) rozprowadzana z pojedynczej serii do pojemników w pojedynczej operacji w taki sposób, aby zapewnić jednolitość, aby zapobiec zanieczyszczeniu i aby zapewnić stabilność;
6) macierzysty bank komórek (tzw. MCB) – pula w pełni scharakteryzowanych komórek umieszczonych w pojemnikach podczas jednej operacji, przetwarzanych razem w taki sposób, aby zapewnić jednorodność, i przechowywanych w taki sposób, aby zapewnić ich stabilność. Macierzysty bank komórek służy do przygotowania roboczych banków komórek macierzystych;
7) materiały wyjściowe – każda substancja pochodzenia biologicznego, taka jak mikroorganizmy, narządy i tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego i biotechnologiczne konstrukty komórkowe (substraty komórkowe, niezależnie od tego, czy są rekombinowane, czy nie, w tym komórki macierzyste);
8) materiał wolny od specyficznych patogenów (SPF) – materiały pochodzenia zwierzęcego (np. kurczęta, embriony, hodowle komórkowe) używane w procesie wytwarzania lub kontroli jakości produktu leczniczego terapii zaawansowanej, które są otrzymane z grup zwierząt (np. stad lub gromad) wolnych od specyficznych patogenów. Takie stada lub gromady określa się jako zwierzęta mające wspólne środowisko i mające własnych opiekunów, którzy nie mają kontaktu z grupami spoza stada lub gromady;
9) obszar – to określona przestrzeń obejmująca w szczególności układ pomieszczeń w budynku związanym z wytwarzaniem jednego lub wielu produktów, obsługiwany przez wspólną centralę wentylacyjną;
10) obszar czysty – obszar zaprojektowany, utrzymywany i kontrolowany w celu zapobiegania zanieczyszczeniom cząstkami i zanieczyszczeniom mikrobiologicznym; odniesienie do kwalifikacji czystych pomieszczeń i urządzeń do otrzymywania czystego powietrza można znaleźć w serii norm ISO 14644;
11) obszar czysty chroniony – obszar zbudowany i użytkowany (i wyposażony we właściwy system otrzymywania i filtracji powietrza) w sposób zapewniający ochronę przed zanieczyszczeniem środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne pochodzące z tego obszaru;
12) otoczenie obszaru czystego – środowisko zewnętrzne w bezpośrednim sąsiedztwie krytycznego obszaru czystego;
13) podstawowa dokumentacja produktu – dokumentacja referencyjna zawierająca specyfikacje, instrukcje wytwarzania i inne informacje niezbędne do wytwarzania badanego produktu leczniczego i do przeprowadzenia certyfikacji serii. Specyficzna zawartość dokumentacji podstawowej produktu została określona w pkt 6.16–6.24 niniejszego załącznika;
14) pomieszczenie czyste – pomieszczenie zaprojektowane, konserwowane i kontrolowane w sposób zapewniający ochronę przed zanieczyszczeniem cząstkami i zanieczyszczeniem mikrobiologicznym; takie pomieszczenie jest sklasyfikowane i w sposób powtarzalny spełnia odpowiednią klasę czystości powietrza;

15) pomieszczenia w stanie działania – wszystkie urządzenia i instalacje funkcjonują, a personel pracuje zgodnie z procedurą wytwarzania;
16) pomieszczenia w stanie spoczynku – wszystkie systemy i instalacje wentylacji i klimatyzacji (HVAC) działają, ale bez personelu i ze sprzętem w stanie statycznym; limity dla cząstek powinny zostać osiągnięte po krótkim okresie oczyszczania obszaru, około 15–20 minut po zakończeniu działań;
17) produkt luzem – produkt, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania w opakowania zewnętrzne;
18) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
19) pula komórek – pierwotne komórki namnożone do danej (wcześniej określonej wymaganiami) liczby komórek, które mają być podzielone na porcje i użyte jako materiał wyjściowy do produkcji określonej (z góry wiadomej) liczby serii produktów leczniczych terapii zaawansowanej (produkt leczniczy terapii zaawansowanej pochodzenia komórkowego);
20) robocza seria siewna – pula drobnoustrojów (wirusa lub bakterii) pochodzących z macierzystej serii siewnej do stosowania w procesie produkcji;
21) roboczy bank komórek (WCB) – pula komórek pochodzących z macierzystego banku komórek i przeznaczona do stosowania w przygotowywaniu produkcyjnych hodowli komórek;
22) system serii siewnych – system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej puli lub zapasu komórek na danym poziomie pasażu; do rutynowej produkcji przygotowuje się roboczą pulę komórek otrzymaną z macierzystej serii komórek; system zapewnia, ze końcowy produkt pochodzi z roboczej serii komórek, którą otrzymano z nie większej liczby pasaży od macierzystej serii komórek, niż wykazano w badaniach klinicznych i określono jako zadowalający pod względem bezpieczeństwa i skuteczności; zapisuje się historię macierzystej serii siewnej i roboczej serii siewnej;
23) surowce – materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzą w skład substancji czynnej;
24) system banku komórek – system, w którym kolejne partie produktu są wytwarzane z puli komórek pochodzącej z tego samego macierzystego banku komórek; do przygotowania roboczego banku komórek wykorzystywane są pule komórek z macierzystego banku; system banku komórek należy zweryfikować pod kątem maksymalnej liczby pasaży, która nie powinna przekraczać dopuszczalnej liczby pasaży lub liczby podwojeń stosowanej podczas rutynowej produkcji;
25) system zamknięty – system stosowany w procesie, zaprojektowany i obsługiwany w sposób pozwalający uniknąć narażenia produktu lub materiału na działanie środowiska w pomieszczeniu; materiały mogą być wprowadzane do systemu zamkniętego, ale ich dodawanie musi odbywać się w taki sposób, aby uniknąć ekspozycji produktu na działanie środowiska w pomieszczeniu (np. za pomocą sterylnych łączników lub systemów połączeń); system zamknięty może wymagać otwarcia (np. w celu zainstalowania filtra lub wykonania połączenia), ale jest przywracany do stanu zamkniętego przed użyciem w procesie przez etap dezynfekcji lub sterylizacji;
26) śluza powietrzna – zamknięta przestrzeń z dwojgiem lub większą liczbą drzwi znajdująca się między dwoma pomieszczeniami lub większą liczbą pomieszczeń, np. o różnych klasach czystości pomieszczeń, w celu kontrolowania przepływu powietrza między pomieszczeniami; śluza może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
27) weryfikacja czyszczenia – zbieranie dowodów za pomocą odpowiednich badań po każdej serii lub kampanii, aby wykazać, że zanieczyszczenia, pozostałości poprzedniego produktu lub środków czyszczących zostały zmniejszone poniżej określonego poziomu;
28) wydzielony obszar – wydzielony obszar w obrębie wytwórni, który wymaga oddzielnego pomieszczenia do przechowywania w parach ciekłego azotu, oddzielnego pomieszczenia produkcyjnego z oddzielnym HVAC, ograniczeń w przepływie personelu i sprzętu (gdy obywa się bez odpowiednich środków odkażających) i przeznaczonego do tego wyposażenia zarezerwowanego wyłącznie do produkcji jednego rodzaju produktu z określonym profilem ryzyka;
29) wytwarzanie kampanijne – wytwarzanie kilku serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym okresie czasu, w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem do innego produktu; mogą być wytwarzane przy użyciu tego samego wyposażenia, jeśli są zastosowane właściwe środki kontroli;
30) zamówienie na badany produkt leczniczy – dokument zawierający wniosek sponsora o wytworzenie danego produktu; dokument powinien być jednoznaczny i powinien odnosić się odpowiednio do podstawowej dokumentacji produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych;
31) znacząca manipulacja – poddanie komórek lub tkanek zmianom innym niż określone w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz

rozporządzenie (WE) nr 726/2004, mającym na celu ich regenerację, naprawę lub zamianę i powodującym, że zmianie uległy cechy biologiczne, czynności fizjologiczne lub cechy strukturalne komórek lub tkanek;

32) zwierzęta źródłowe – zwierzęta, z których pierwotnie wyhodowano źródło lub dawcę zwierzęcego.

Zakres

1.10. Zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania jest obowiązkowa dla wszystkich produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wytwarzanie badanych produktów leczniczych musi być również zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania określonymi w Aneksie 13 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia. Produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne muszą być wytwarzane zgodnie ze standardami jakości równoważnymi standardom wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

1.11. Przepis art. 5 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004, zwanego dalej „rozporządzeniem nr 1394/2007”, upoważnia Komisję Europejską do opracowania wytycznych dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania specyficznych dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej, zwanych dalej „ATMP”. Przepis art. 63 ust. 1 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1 oraz L 311 z 17.11.2016, str. 25), zwanego dalej „rozporządzeniem nr 536/2014”, upoważnia również Komisję Europejską do przyjęcia i publikowania szczegółowych wytycznych dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania mających zastosowanie do badanych produktów leczniczych.

1.12. Niniejsze rozporządzenie powinno być stosowane w produkcji ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz używanych w badaniach klinicznych. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych innych niż ATMP. Z kolei innych załączników tego rozporządzenia oraz rozporządzenia 2017/1569 nie stosuje się do ATMP, chyba że niniejszy załącznik zawiera konkretne odniesienie.

1.13. Skrót „ATMP” stosowany w niniejszym załączniku odnosi się do ATMP, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, oraz badanych ATMP (zarówno do produktu badanego jak i produktu porównawczego). W przypadku gdy szczególne przepisy mają zastosowanie wyłącznie do ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, stosuje się określenie „zarejestrowany ATMP”. W przypadku gdy szczególne przepisy mają zastosowanie wyłącznie do badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej, stosuje się określenie „badany ATMP”.

1.14. Żaden przepis niniejszego załącznika (z uwzględnieniem podejścia bazującego na ocenie ryzyka) nie może być nadrzędny nad warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Nie dotyczy to drobnych zmian, które mogą zostać wprowadzone do dokumentacji badanego produktu leczniczego bez uprzedniej zgody właściwych organów (na podstawie rozporządzenia nr 536/2014). W całości niniejszego dokumentu określenie „pozwolenie na badanie kliniczne” obejmuje również te drobne zmiany wprowadzone do dokumentacji badanego produktu leczniczego ATMP.

1.15. Niniejszy załącznik opisuje wymagania, które nie ograniczają stosowania nowych technologii, gdyż wytwórcy mogą stosować alternatywne podejście, jeżeli wykażą, że stosując alternatywne rozwiązanie, są w stanie osiągnąć ten sam cel. Każde zastosowane alternatywne rozwiązanie musi zapewnić bezpieczeństwo, skuteczność, jakość i identyfikowalność produktu. Istotne jest, aby było to zgodne z warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

Rola podmiotu odpowiedzialnego i sponsora

1.16. Niezbędna jest współpraca między wytwórcą i podmiotem odpowiedzialnym lub, w przypadku badanych ATMP, wytwórcą i sponsorem w celu przestrzegania przez wytwórcę wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.17. Wytwórca powinien spełniać wymagania zawarte w specyfikacjach i instrukcjach przekazanych przez podmiot odpowiedzialny lub sponsora. Podmiot odpowiedzialny lub sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że specyfikacje lub instrukcje przekazane wytwórcy są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na badanie kliniczne. Zmiany w pozwoleniach należy niezwłocznie zgłaszać organom kompetentnym i wytwórcom.

1.18. Ważne jest, aby podmiot odpowiedzialny lub sponsor niezwłocznie przekazywał wytwórcy wszystkie informacje związane z procesem wytwarzania, jak również wszystkie informacje, które mogą mieć wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego (np. historię linii komórkowej). Przekazane informacje powinny być wyczerpujące.

1.19. Wytwórcy powinni przekazywać podmiotowi odpowiedzialnemu lub sponsorowi każdą informację uzyskaną w ramach działalności wytwórczej, która jest istotna dla jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności danego produktu leczniczego.

1.20. Obowiązki podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora i wytwórcy względem siebie powinny być ustalone w formie pisemnej. W przypadku badanych ATMP umowa między sponsorem a wytwórcą powinna w szczególności dotyczyć udostępniania raportów z inspekcji oraz wymiany informacji dotyczących zagadnień jakościowych.

Zasady ogólne

1.21. Jakość odgrywa główną rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa i skuteczności ATMP. Wytwórca ATMP jest odpowiedzialny za zapewnienie, że zostały wprowadzone w życie odpowiednie środki w celu ochrony jakości produktu, zwane dalej „Farmaceutycznym System Jakości”.

Farmaceutyczny System Jakości

1.22. Farmaceutyczny System Jakości oznacza całokształt ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że produkty lecznicze mają jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania.

1.23. Wielkość i złożoność przedsiębiorstwa powinna być brana pod uwagę podczas tworzenia Farmaceutycznego Systemu Jakości. Kierownictwo wytwórni powinno być aktywnie włączone w te procesy w celu zapewnienia skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości. Podczas gdy niektóre elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości mogą obejmować całe przedsiębiorstwo, to skuteczność Farmaceutycznego Systemu Jakości jest zwykle wykazywana na poziomie miejsca wytwarzania.

1.24. Spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania jest zasadniczym elementem Farmaceutycznego Systemu Jakości. W szczególności przez Farmaceutyczny System Jakości zapewnia się, że:

1) personel jest odpowiednio przeszkolony i istnieje jasny podział odpowiedzialności;
2) pomieszczenia i wyposażenie są odpowiednie dla zamierzonego zastosowania i ich utrzymanie jest właściwe;
3) istnieje odpowiedni system dokumentacji zapewniający, że są właściwe specyfikacje w odniesieniu do materiałów, produktów pośrednich, produktów luzem i produktu końcowego, że proces produkcyjny jest w pełni zrozumiały oraz że są przechowywane odpowiednie zapisy;
4) proces wytwarzania jest odpowiedni do zapewnienia powtarzalnej produkcji (odpowiedni do danego etapu rozwoju), jakości produktów oraz ich zgodności z właściwymi specyfikacjami;
5) istnieje system kontroli jakości, który jest operacyjnie niezależny od produkcji;
6) istnieją systemy prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzenia przed wprowadzeniem w życie, z uwzględnieniem wymogów regulacyjnych (procedury zgłaszania zmian w przypadku zarejestrowanych ATMP lub procedury udzielania pozwolenia na istotną zmianę w badaniu klinicznym w przypadku badanych ATMP), a także systemy oceny wdrożonych zmian;
7) wady jakościowe i odchylenia w procesie wytwarzania są identyfikowane bezzwłocznie, są wyjaśniane ich przyczyny i podejmowane są odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze;
8) są wprowadzone odpowiednie systemy w celu zapewnienia identyfikowalności ATMP, materiałów wyjściowych i krytycznych surowców.

1.25. Ważna jest ciągła ocena skuteczności systemu zapewniania jakości. Wyniki dla parametrów określonych jako cechy jakościowe lub jako krytyczne należy poddawać analizie trendów i sprawdzać w celu upewnienia się, że są one spójne. W celu monitorowania wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania wytwórca powinien przeprowadzać inspekcje wewnętrzne w ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości i podejmować wszelkie niezbędne środki korygujące lub zapobiegawcze. Należy prowadzić dokumentację inspekcji wewnętrznych oraz wszelkich podjętych w ich następstwie działań korygujących.

1.26. W przypadku zarejestrowanych ATMP co roku powinny być przeprowadzane przeglądy jakości w celu sprawdzenia odpowiedniości i spójności istniejących procesów i sygnalizowania ewentualnych trendów oraz określenia możliwości udoskonalenia produktu lub procesu. Zakres przeglądu jakości powinien być uzależniony od ilości wytworzonych produktów i wprowadzonych zmian w procesie wytwarzania (przegląd jakości musi być szerszy w przypadku, gdy wytworzono większą ilość produktu lub większą liczbę serii produktu niż w przypadku małej ilości produktu lub małej liczby serii produktów; przegląd jakości powinien być szerszy w przypadku wprowadzenia zmian w procesie wytwarzania

w danym okresie, niż gdy nie dokonano żadnych zmian). Przeglądy jakości mogą być pogrupowane według rodzaju produktu, w przypadku gdy jest to naukowo uzasadnione.

1.27. Wytwórca oraz podmiot odpowiedzialny powinni ocenić wyniki przeglądu jakości i ocenić, czy są wymagane działania korygujące lub zapobiegawcze.

Podejście oparte na analizie ryzyka – wprowadzenie

2.10. ATMP są produktami złożonymi i ryzyka mogą się różnić w zależności od rodzaju produktu, charakterystyki lub właściwości materiału wyjściowego oraz poziomu złożoności procesu wytwarzania. Produkt końcowy może posiadać pewien stopień zróżnicowania wynikający z wykorzystania materiałów biologicznych lub etapów złożonych manipulacji (np. hodowli komórek, manipulacji, które zmieniają funkcje komórek). Ponadto wytwarzanie i badanie autologicznych ATMP (i produktów alogenicznych pobieranych od zgodnego dawcy) stwarza szczególne wyzwania, więc strategie wdrożone w celu zapewnienia wysokiego poziomu jakości muszą być dostosowane do ograniczeń procesu wytwarzania, wielkości serii i zmienności materiału wyjściowego.

2.11. ATMP mogą być opracowywane w instytucjach badawczych lub w szpitalach, które działają w ramach systemów jakości innych niż typowe systemy wymagane do wytwarzania innych produktów leczniczych. Wpływ na procesy wytwarzania ATMP mogą mieć szybko zachodzące zmiany technologiczne powodujące, że ATMP odgrywają wiodącą rolę w dziedzinie innowacji naukowych. Mogą pojawiać się nowe modele produkcji skierowane do specyficznych ATMP, np. wytwarzanie produktów autologicznych w wielu miejscach wytwarzania.

2.12. Ocenę spełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla ATMP charakteryzuje elastyczne podejście zapewniające, że wytwórca takich produktów może wdrożyć środki, które są najbardziej odpowiednie w odniesieniu do specyficznych właściwości procesu wytwarzania i produktu. Możliwe jest stosowanie równoważnych metod w przypadku badanych ATMP, wynikające z nabywania doświadczeń (w celu dostosowywania procesu wytwarzania w wyniku zwiększania wiedzy na temat produktu), w szczególności podczas wczesnych etapów badań klinicznych (fazy I i fazy I/II), podczas których brak jest jeszcze pełnej wiedzy na temat produktu (np. mocy produktu leczniczego).

Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka przez wytwórców ATMP

2.13. Podejście oparte na analizie ryzyka ma zastosowanie do wszystkich rodzajów ATMP. Ma ono zastosowanie w jednakowy sposób we wszystkich miejscach wytwarzania. Jakość, bezpieczeństwo i skuteczność ATMP i zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania powinny być zapewnione dla wszystkich ATMP, niezależnie od tego, czy są opracowywane w szpitalu, jednostce badawczej lub u przedsiębiorcy.

2.14. Wytwórcy ponoszą odpowiedzialność za jakość ATMP, które wytwarzają. Podejście oparte na analizie ryzyka umożliwia wytwórcy określenie środków organizacyjnych, technicznych i strukturalnych w odniesieniu do specyficznych ryzyk dla produktu i procesu wytwarzania. Ich wdrożenie zapewni zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania, a tym samym zapewni jakość produktu. Chociaż podejście oparte na analizie ryzyka daje więcej swobody, oznacza również, że wytwórca jest obowiązany do wprowadzenia środków kontroli i redukcji ryzyka, które są konieczne w odniesieniu do specyficznych ryzyk dla produktu i procesu wytwarzania.

2.15. Ryzyka związane z jakością ATMP w znacznym stopniu zależą od właściwości biologicznych i pochodzenia komórek lub tkanek, biologicznych właściwości wektorów (np. zdolność do replikacji i odwrotnej transkrypcji) i transgenów, poziomu i właściwości wytwarzanych białek (dla produktów terapii genowej), właściwości innych materiałów niekomórkowych (surowce, matryce, skafoldy) oraz procesu wytwarzania.

2.16. Przy określaniu środków kontroli lub redukcji ryzyka, które są najbardziej odpowiednie w danym przypadku, wytwórca ATMP powinien uwzględnić wszystkie potencjalne ryzyka związane z produktem lub procesem wytwarzania, na podstawie wszystkich dostępnych informacji, w tym ocenić potencjalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu, a także inne związane z tym zagrożenia dla zdrowia ludzkiego lub środowiska. Jeżeli pojawiają się nowe informacje, które mogą mieć wpływ na ryzyka, konieczne będzie dokonanie oceny, czy strategia kontroli (np. całokształt wdrożonych środków kontroli i redukcji ryzyka) jest nadal odpowiednia.

2.17. Ocena ryzyka i skuteczności środków kontroli i redukcji ryzyka powinna być oparta na aktualnej wiedzy naukowej i zgromadzonym doświadczeniu. Ostatecznie ocena ta jest powiązana z ochroną pacjentów.

2.18. Poziom zaangażowanych środków i dokumentacja powinny być współmierne do poziomu ryzyka. Zastosowanie formalnej procedury zarządzania ryzykiem (przy użyciu uznanych narzędzi lub wewnętrznych procedur, np. Standardowych Procedur Operacyjnych) nie zawsze jest właściwe albo

konieczne. Wykorzystanie nieformalnych procesów zarządzania ryzykiem (wykorzystujących narzędzia empiryczne lub procedury wewnętrzne) może być dopuszczalne.

2.19. Zastosowanie podejścia opartego na ocenie ryzyka może ułatwić zgodność z wymaganiami, ale nie zwalnia wytwórcy z obowiązku zapewnienia zgodności z odpowiednimi wymaganiami regulacyjnymi i wykazania, że jest w stanie odpowiednio zarządzać ryzykiem dla produktu lub procesu wytwarzania. Nie zastępuje to właściwej komunikacji z organami kompetentnymi.

Badane ATMP

2.20. Stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania badanych ATMP ma na celu ochronę uczestników badań klinicznych i jest ważne dla wiarygodności wyników badania klinicznego, w szczególności przez zapewnienie powtarzalności produktu, która powoduje, że na badania kliniczne nie wpływa niewłaściwe wytwarzanie oraz że zmiany podczas rozwoju są odpowiednio udokumentowane.

2.21. Ważne jest zapewnienie, że dane uzyskane na wczesnych etapach badania klinicznego mogą być stosowane w późniejszych fazach rozwoju. W związku z tym wytwarzanie badanych ATMP powinno mieć miejsce w sprawnie funkcjonującym systemie jakości.

2.22. Od wczesnych etapów rozwoju muszą być zapewnione jakość i bezpieczeństwo produktu. Niemniej jednak wiadomo, że wraz ze stopniowym wzrostem wiedzy na temat produktu, poziom zaangażowania w opracowanie i wdrażanie strategii na rzecz zapewnienia jakości będzie stopniowo wzrastał. To powoduje, że oczekuje się, aby procedury wytwarzania i kontroli stawały się bardziej szczegółowe i bardziej doprecyzowane na kolejnych etapach badania klinicznego.

2.23. Podczas gdy odpowiedzialność za stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka spoczywa na wytwórcy, zachęca się, aby zwracać się o opinię do organów kompetentnych w związku z wdrożeniem podejścia opartego na analizie ryzyka w odniesieniu do badanych ATMP, w szczególności na wczesnych etapach badań klinicznych. Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka powinno być spójne z warunkami pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego. W przypadku gdy wytwórca stosuje podejście oparte na analizie ryzyka, to opis procesów wytwarzania i kontroli przedstawionych we wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego powinien wyjaśnić, jeżeli dotyczy, strategię jakości wytwórcy.

2.24. W odniesieniu do aspektów, które nie są objęte pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego, to na wytwórcy spoczywa obowiązek udokumentowania zastosowanego podejścia i uzasadnienie, że całokształt wdrożonych środków jest odpowiedni do zapewnienia jakości produktu. W tym względzie należy zaznaczyć, że alternatywne podejścia do wymagań określonych w niniejszym załączniku są dopuszczalne tylko wówczas, gdy są w stanie osiągnąć ten sam cel.

Zarejestrowane ATMP

2.25. W odniesieniu do zarejestrowanych ATMP stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka powinno być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku umieszczania we wniosku o dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, w związku ze zgłoszeniem zmiany opisu procesu wytwarzania i procesu kontroli można brać pod uwagę szczególne cechy produktu lub procesu wytwarzania celem uzasadnienia dostosowania lub odchylenia od standardowych wymagań. W związku z powyższym w procedurze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy uzgodnić, że częścią pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest strategia mająca na celu rozwiązanie szczególnych ograniczeń, które mogą istnieć w powiązaniu z procesem wytwarzania, w tym kontroli surowców i materiałów wyjściowych, obszarów produkcyjnych i sprzętu, badań i kryteriów akceptacji, walidacji procesowej, specyfikacji do zwolnienia do obrotu lub danych dotyczących stabilności.

2.26. W odniesieniu do aspektów, które nie są objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, to na wytwórcy spoczywa obowiązek udokumentowania powodów zastosowanego podejścia, w przypadku gdy stosuje się podejście oparte na analizie ryzyka, i uzasadnienie, że całokształt zastosowanych środków jest odpowiedni do zapewnienia jakości produktu. W tym względzie należy zaznaczyć, że alternatywne podejścia do wymagań określonych w niniejszym załączniku są dopuszczalne tylko wówczas, gdy są w stanie osiągnąć ten sam cel.

Przykłady stosowania podejścia opartego na analizie ryzyka

2.27. Podejście oparte na analizie ryzyka pozwala na stosowanie wielu strategii. Poniżej znajduje się lista przykładowych strategii w celu zilustrowania niektórych możliwości i ograniczeń podejścia opartego na analizie ryzyka.

Podejście oparte na ryzyku w odniesieniu do surowców

2.28. Stosując podejścia oparte na analizie ryzyka, należy zapewniać odpowiednią jakość surowca, zgodnie z pkt 7.12–7.31.

2.29. Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka wymaga od wytwórcy dobrego zrozumienia roli surowca w procesie wytwarzania, a w szczególności właściwości surowców, które mają kluczowe znaczenie dla procesu wytwarzania i jakości produktu końcowego.

2.30. Ponadto ważne jest, aby uwzględniać poziom ryzyka surowca wynikający z jego swoistych właściwości (np. czynniki wzrostu względem podstawowych mediów, pożywki zawierające cytokininy względem pożywek bez cytokin, surowce pochodzenia zwierzęcego względem autologicznego osocza) lub jego wykorzystania w procesie wytwarzania (jest wyższe ryzyko, gdy surowiec kontaktuje się z materiałem wyjściowym).

2.31. Należy ocenić, czy strategia kontroli (np. system kwalifikacji dostawców, wyniki odpowiednich badań funkcjonalnych) jest wystarczająca do wyeliminowania ryzyka lub do ograniczenia go do dopuszczalnego poziomu.

Podejście oparte na analizie ryzyka w odniesieniu do strategii badań

2.32. Uznaje się, że w niektórych przypadkach może nie być możliwe przeprowadzenie badania do zwolnienia substancji czynnej lub produktu końcowego, np. z przyczyn technicznych (np. na połączonych składnikach niektórych produktów skojarzonych), ograniczeń czasowych (np. gdy produkt musi być podany natychmiast po zakończeniu produkcji) lub gdy dostępna ilość produktu będzie ograniczona tylko do dawki klinicznej.

2.33. W tych przypadkach powinna być zaprojektowana odpowiednia strategia kontroli. Należy rozważyć warianty opisane w pkt 2.34–2.36.

2.34. Badania kluczowych produktów pośrednich (zamiast produktu końcowego) lub kontrole wewnątrzprocesowe (zamiast badania serii przed zwolnieniem), w przypadkach gdy nie jest możliwe przeprowadzenie badania do zwolnienia substancji czynnej lub produktu końcowego, jeżeli można wykazać związek otrzymanych wyników z krytycznymi atrybutami jakości produktu końcowego.

2.35. Badania w czasie rzeczywistym w przypadku materiałów lub produktów o krótkim terminie ważności.

2.36. Zwiększenie polegania na procesie walidacji. W przypadku gdy możliwości badań wykonywanych w celu zwolnienia serii ATMP ogranicza brak materiałów lub bardzo krótki okres ich przydatności do użycia, te ograniczenia powinny zostać zrekompensowane wsparciem o proces walidacji (np. dodatkowe badania, takie jak badanie aktywności lub testy proliferacji, mogą być przeprowadzone po zwolnieniu serii jako dane wspierające proces walidacji). Może to odnosić się także do badanych ATMP, chociaż walidacja procesu nie jest wymagana dla badanych produktów leczniczych (pkt 10.3). Dla badanych ATMP może to być istotne, kiedy jest ograniczone lub nie jest możliwe wykonywanie rutynowych badań wewnątrzprocesowych lub przy zwolnieniu.

2.37. Należy podkreślić, że strategia badań przy zwolnieniu powinna być przeprowadzona zgodnie z pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego lub pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

2.38. Strategia badań przy zwolnieniu może objąć również przykłady opisane w pkt 2.39–2.43.

2.39. Wykonywanie badań jałowości produktu końcowego zgodnie z Farmakopeą Europejską (monografia 2.6.1) nie zawsze może być możliwe ze względu na niedobór dostępnych materiałów lub może nie być możliwe oczekiwanie na wynik końcowy badania, przed zwolnieniem produktu, ze względu na krótki okres przydatności do użycia albo ze względów medycznych. W takich przypadkach musi zostać zastosowana strategia zapewniająca sterylność. Na przykład można rozważać stosowanie alternatywnych metod w celu uzyskania wstępnych wyników badania w powiązaniu z wynikami badań jałowości mediów lub produktu pośredniego w kolejnych (odpowiednich) punktach czasowych.

2.40. Można również rozważyć wykorzystanie zwalidowanych, szybkich alternatywnych metod mikrobiologicznych, np. może być dopuszczalne wyłączne użycie alternatywnych metod mikrobiologicznych zgodnie z Farmakopeą Europejską (monografia 2.6.27), jeżeli jest to uzasadnione ze względu na specyficzne cechy produktu i związane z nim ryzyko oraz pod warunkiem, że została wykazana odpowiedniość metody w odniesieniu do konkretnego produktu.

2.41. Jeżeli wyniki badania sterylności produktu nie są dostępne przy zwolnieniu produktu, należy wdrożyć odpowiednie środki redukcji ryzyka, w tym informowanie lekarza prowadzącego leczenie (pkt 11.37–11.42).

2.42. Jeśli zawiesina komórek nie jest przejrzysta, dopuszczalne jest zastąpienie badania obecności cząstek stałych badaniem wyglądu (np. koloru) pod warunkiem, że są stosowane inne środki, takie jak kontrolowanie cząstek stałych pochodzących z materiałów (np. filtrowanie roztworów surowców) i urządzeń wykorzystywanych podczas wytwarzania albo weryfikacja zdolności procesów produkcyjnych do wytwarzania produktów o niskim poziomie cząstek na zasymulowanych próbach (bez komórek).

2.43. Może być uzasadnione odstąpienie od programu ciągłego badania stabilności dla produktów o krótkim okresie ważności.

Dodatkowe uwagi istotne w odniesieniu do ATMP, które nie dotyczą istotnej znaczącej manipulacji

2.44. Procesy wytwarzania ATMP, które nie obejmują znaczącej manipulacji komórek lub tkanek, zwykle wiążą się z niższym ryzykiem niż wytwarzanie ATMP obejmujące złożone znaczące manipulacje. Nie można jednak wnioskować, że procesy, które nie są kwalifikowane jako znaczące manipulacje, są pozbawione ryzyka, w szczególności jeżeli przetwarzanie komórek pociąga za sobą długie narażenie komórek lub tkanek na ekspozycję na środowisko. W związku z tym analiza ryzyka związana z określonym procesem wytwarzania powinna zostać wykonana w celu określenia środków koniecznych do zapewnienia jakości produktu.

2.45. W celu zmniejszenia obciążeń administracyjnych w zakresie stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania do ATMP, których proces produkcji nie wymaga znaczącej manipulacji, można wziąć pod uwagę równoważne standardy, które są stosowane przez wytwórców ATMP zgodnie z innymi ramami prawnymi. Na przykład pomieszczenia i wyposażenie, które zostały właściwie zwalidowane do przetwarzania komórek lub tkanek do przeszczepienia lub zastosowania u ludzi zgodnie z normami, które można uznać za porównywalne z tymi określonymi w niniejszym załączniku, nie wymagają ponownej walidacji (dla tego samego rodzaju operacji wytwarzania). Jednocześnie na przykład walidacja pomieszczeń lub wyposażenia do przetwarzania komórek lub tkanek do badań naukowych, w ramach odstępstwa przewidzianego w przepisach dotyczących badań naukowych, nie jest uważana za porównywalną z normami przewidzianymi na mocy niniejszego załącznika. W związku z tym przed wytwarzaniem ATMP w takich pomieszczeniach wymagane jest, aby pomieszczenia i wyposażenie zostały zwalidowane zgodnie z niniejszym załącznikiem.

2.46. Istnieją jednak elementy wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, które mają na celu zapewnienie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności ATMP, które nie zostały uwzględnione na mocy innych ram prawnych i w związku z tym wymagania zawarte w niniejszym załączniku należy stosować także podczas procesu wytwarzania, który nie obejmuje znaczących manipulacji. W szczególności wymagania dotyczące charakterystyki produktu (przez ustanowienie odpowiednich specyfikacji), walidacji procesu (oczekiwania dotyczące badanych ATMP są opisane w pkt 10.36–10.47), kontroli jakości (zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na badanie kliniczne) i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną powinny być przestrzegane.

2.47. ATMP wytwarzane i stosowane w ramach jednego zabiegu chirurgicznego są objęte zakresem stosowania niniejszego rozporządzenia (w tym zapewnienia zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania).

Dodatkowe zagadnienia istotne dla badanych ATMP

2.48. Podczas gdy dodatkowe dostosowania w stosowaniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mogą być uzasadnione w przypadku badanych ATMP, jakość, bezpieczeństwo i identyfikowalność produktu powinny być zapewnione również w kontekście badań klinicznych.

2.49. W pkt 2.50–2.54 przedstawiono przykłady dodatkowych ewentualnych dostosowań, które mogą być dopuszczalne w przypadku badanych ATMP:

2.50. Chociaż badane ATMP powinny być wytwarzane w obiekcie o jakości powietrza zgodnej z wymogami określonymi w pkt 4.37–4.42 i pkt 9.39–9.69, w przypadku badanych ATMP w bardzo wczesnej fazie (dowód słuszności koncepcji badań), wyjątkowo jest możliwe wytwarzanie produktu w systemie otwartym w krytycznym obszarze o czystości klasy A w otoczeniu środowiska klasy C, jeżeli są spełnione łącznie następujące warunki:

1) przeprowadzono ocenę ryzyka i wykazano, że wdrożone środki kontroli są odpowiednie do zapewnienia wytwarzania produktów odpowiedniej jakości. Ponadto strategia kontroli powinna zostać opisana w dokumentacji badanego produktu leczniczego;
2) produkt jest przeznaczony do leczenia stanu zagrażającego życiu pod warunkiem, że nie istnieją alternatywne metody terapeutyczne;
3) właściwe organy kompetentne wyrażają zgodę (zgoda zarówno osób oceniających badanie kliniczne, jak i inspektorów ds. wytwarzania przeprowadzających inspekcję miejsca wytwarzania).

2.51. We wczesnych fazach badań klinicznych (badania kliniczne fazy I i I/II), kiedy działalność produkcyjna jest bardzo mała, kalibracja, czynności konserwacyjne, kontrole lub sprawdzenia obiektów i urządzeń należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu, które mogą opierać się na analizie ryzyka. Gotowość wszystkich urządzeń powinna być sprawdzana przed ich użyciem.

2.52. Poziom formalności i szczegółowości dokumentów może zostać dostosowany do etapu rozwoju. Jednakże wymogi w zakresie identyfikowalności powinny zostać w pełni wdrożone.

2.53. Podczas wczesnych faz rozwoju badań klinicznych (badania kliniczne fazy I i I/II) specyfikacje mogą opierać się na szerszych kryteriach akceptacji, uwzględniających aktualną wiedzę o ryzyku, powinny być one zatwierdzone przez organ kompetentny, który wydaje pozwolenie na badanie kliniczne.
2.54. Możliwe sposoby przeprowadzenia kwalifikacji pomieszczeń i urządzeń, walidacji czyszczenia, walidacji procesu i walidacji metod analitycznych opisano w pkt 10.10–10.53.

Personel – zasady ogólne
3.10. Wytwórca ATMP zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników posiadających odpowiednie kwalifikacje i odpowiednie doświadczenie praktyczne odnoszące się do zamierzonych działań (operacji).
3.11. Cały personel zaangażowany w wytwarzanie lub badanie ATMP zna swoje zadania i odpowiedzialności, w tym posiada wiedzę dotyczącą produktu w zakresie odpowiednim do przydzielonych im zadań.

Szkolenia
3.12. Wszystkie osoby zaangażowane w proces wytwarzania przechodzą szkolenia z wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz przechodzą szkolenia wstępne i okresowe odpowiednie do rodzaju wykonywanych przez nich czynności.
3.13. Prowadzone są odpowiednie i okresowe szkolenia w zakresie specyficznych wymagań dotyczących wytwarzania, badania i identyfikowalności produktu.
3.14. Personel pracujący w obszarze czystym przechodzi specjalne szkolenia w zakresie wytwarzania aseptycznego, w tym z podstaw wiedzy mikrobiologicznej.
3.15. Personel przed przystąpieniem do rutynowych aseptycznych operacji wytwórczych bierze udział w pozytywnie zakończonych próbach symulacji procesu (pkt 9.55–9.65). Szkolenie w zakresie wymagań dotyczących przebierania określone w pkt 3.20–3.33 jest również wymagane. Kompetencje personelu pracującego w obszarze klasy A i B w zakresie spełniania wymagań dotyczących przebierania są oceniane co najmniej raz w roku.
3.16. Monitoring mikrobiologiczny personelu pracującego w obszarach klas A i B przeprowadza się po wykonaniu operacji krytycznych i w momencie opuszczania obszaru klas A i B. System dyskwalifikacji personelu ustanawia się na podstawie wyników programu monitorowania, jak również innych parametrów, które mogą być istotne. Po zdyskwalifikowaniu wymagane jest ponowne szkolenie lub rekwalifikacja przed dopuszczeniem osoby do prowadzenia operacji aseptycznych. Zaleca się, aby ponowne szkolenia lub rekwalifikacja obejmowały udział w pozytywnie zakończonych próbach symulacji procesu.
3.17. Ponadto są prowadzone odpowiednie szkolenia w celu zapobiegania przenoszenia chorób zakaźnych z biologicznych surowców i materiałów wyjściowych na personel i z personelu na biologiczne surowce i materiały wyjściowe. Osoby zajmujące się GMO wymagają dodatkowych szkoleń w celu zapobiegania ryzyku zanieczyszczenia krzyżowego i potencjalnym wpływom na środowisko.
3.18. Personel odpowiedzialny za czyszczenie i konserwację przechodzi szkolenia odpowiednie do wykonywanych zadań, w szczególności dotyczących środków mających na celu uniknięcie zagrożeń dla produktu i środowiska oraz zagrożenia zdrowia.
3.19. Szkolenia mogą być przeprowadzane wewnętrznie. Skuteczność szkolenia jest okresowo oceniana. Przechowuje się zapisy z prowadzonych szkoleń.

Higiena
3.20. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości personelu. Należy opracować programy higieny.
3.21. Jedzenie, picie, żucie lub palenie, jak również przechowywanie żywności lub prywatnych produktów leczniczych w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione.
3.22. Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni z nieosłoniętym produktem, jak również dłoni z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
3.23. Każda osoba wchodząca do obszarów wytwarzania powinna nosić czystą odzież i obuwie robocze odpowiednie do czynności wytwórczych, jakie ma wykonywać; odzież i obuwie w razie potrzeby są zmieniane. W razie konieczności personel powinien dodatkowo nosić odpowiednie do czynności wykonywanych w tych obszarach osłony twarzy, rąk, dłoni oraz nakrycia głowy.
3.24. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klas czystości miejsca pracy. Odzież należy nosić w sposób zabezpieczający osobę i produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.

3.25. Wymagania odnośnie do odzieży w pomieszczeniach czystych są następujące:
1) Klasa D: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy używać zwykłej odzieży roboczej i odpowiednich butów lub ochraniaczy; należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
2) Klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty; odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;
3) Klasa A lub B: sterylne nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz powinna być osłonięta sterylną maską ochronną, a oczy sterylną osłoną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek i cząstek (jeżeli względy bezpieczeństwa nie wymagają ochrony indywidualnej pracownika, sterylna osłona nie jest wymagana, gdy jej użycie osłabia zdolność personelu do wykonywania przypisanego zadania, np. oceny mikroskopowej); należy nosić wyjałowione, niepokryte talkiem rękawice gumowe lub z tworzyw sztucznych i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie; nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice; odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała personelu.

3.26. Odzież własna nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta (sterylizowana) odzież robocza lub ochronna (w tym maski na twarz i osłona na oczy, przy czym osłona oczu nie jest wymagana, jeśli względy bezpieczeństwa nie wymagają ochrony indywidualnej i gdy jej użycie osłabia zdolność personelu do wykonywania przypisanego zadania, np. oceny mikroskopowej) jest dostarczana każdej osobie przy każdym wejściu do obszaru czystego. Potrzeba opuszczenia i ponownego wejścia do pomieszczenia czystego, w którym jest prowadzony inny etap wytwarzania lub znajduje się inna seria, jest określona na podstawie ryzyka związanego z prowadzonymi czynnościami. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Po wyjściu z pomieszczenia czystego powinna być przeprowadzona wizualna kontrola integralności noszonej odzieży.

3.27. Odzież robocza lub ochronna przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. W przypadku wykonywania operacji w pomieszczeniach czystych przed ich opuszczeniem odzież robocza lub ochronna jest pozostawiana w tych pomieszczeniach.

3.28. W pomieszczeniach czystych nie nosi się zegarków, biżuterii ani makijażu.

3.29. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy wprowadzić ograniczenia ruchu personelu. Zgodnie z ogólną zasadą personel lub każda inna osoba nie może przechodzić bezpośrednio z obszarów, gdzie jest narażona na działanie żywych mikroorganizmów, GMO, toksyn lub zwierząt, do obszarów, w których pracuje się z innymi produktami, produktami inaktywowanymi lub innymi organizmami. Jeżeli taki ruch personelu jest nieunikniony, stosuje się, uwzględniając ryzyko, odpowiednie środki kontroli. W przypadku przemieszczania się personelu z jednego pomieszczenia czystego do innego pomieszczenia czystego (np. z wyższej do niższej klasy lub z niższej do wyższej klasy) należy stosować odpowiednie środki dezynfekcji. Wymagania dotyczące odzieży roboczej lub ochronnej dla poszczególnych klas czystości są przestrzegane.

3.30. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza gdy są prowadzone operacje aseptyczne, są ograniczone do minimum. Należy unikać nadmiernej aktywności w celu ograniczenia nadmiernego rozsiewania cząstek i organizmów.

3.31. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba personelu. Inspekcje i kontrole, jeżeli jest to możliwe, przeprowadza się z zewnątrz pomieszczeń czystych.

3.32. Personel jest zobowiązany do przekazywania informacji o stanie zdrowia, jeżeli może on mieć wpływ na jakość produktu. Chorująca na chorobę zakaźną osoba, która mogłaby negatywnie wpłynąć na jakość produktu lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała, nie może być dopuszczona do wytwarzania ATMP.

3.33. Działania związane z monitorowaniem stanu zdrowia personelu są proporcjonalne do ryzyka. W razie konieczności, biorąc pod uwagę szczególne zagrożenie związane z produktem, personel zaangażowany w produkcję, konserwację, badania i wewnętrzne kontrole oraz opiekę nad zwierzętami podlega szczepieniom. Mogą być wprowadzone inne środki w celu ochrony personelu w zależności od znanego zagrożenia w odniesieniu do produktu i materiałów stosowanych do jego wytwarzania.

Personel kluczowy

3.34. Mając na względzie zasadniczą rolę personelu kluczowego w systemie jakości, kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza pracownika odpowiedzialnego za produkcję, pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości i Osobę Wykwalifikowaną. W przypadku ATMP zawierających lub składających się

z GMO kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza również pracownika odpowiedzialnego za bezpieczeństwo biologiczne.

3.35. Obowiązki i odpowiedzialności personelu kluczowego są wyraźnie zdefiniowane i podane do wiadomości w obrębie przedsiębiorstwa.

3.36. Pracownik odpowiedzialny za produkcję bierze na siebie odpowiedzialność co najmniej za zapewnienie, że wytwarzanie jest prowadzone zgodnie z odpowiednimi specyfikacjami i instrukcjami, za kwalifikację i konserwację obiektów i urządzeń używanych do operacji wytwórczych oraz za to, że odpowiednie walidacje zostały przeprowadzone. Odpowiedzialności pracownika za kontrolę jakości są wyszczególnione w pkt 12.10–12.14, a odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej – w pkt 11.12–11.25.

3.37. Ponadto, w zależności od wielkości przedsiębiorstwa i jego struktury organizacyjnej, może być powołany oddzielny dział odpowiedzialny za zapewnienie jakości. W takim przypadku odpowiedzialności pracownika odpowiedzialnego za produkcję i pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości są dzielone z pracownikiem odpowiedzialnym za zapewnienie jakości.

3.38. Pracownik odpowiedzialny za produkcję, pracownik odpowiedzialny za kontrolę jakości oraz w stosownych przypadkach pracownik odpowiedzialny za zapewnienie jakości dzielą niektóre odpowiedzialności w zakresie opracowywania i wdrażania Farmaceutycznego Systemu Jakości, w szczególności w odniesieniu do szkoleń, wymagań dokumentacyjnych, walidacji procesu, walidacji warunków transportu i procesu rekonstytucji, gdy ma to zastosowanie, kontroli środowiska wytwarzania, kontroli działań zlecanych na zewnątrz i postępowań wyjaśniających w zakresie jakości.

3.39. Obowiązki personelu kluczowego mogą być delegowane pracownikom posiadającym odpowiednie kwalifikacje. W zakresie odpowiedzialności personelu kluczowego nie może być żadnych luk i nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.

3.40. Obowiązki zarówno pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości, jak i Osoby Wykwalifikowanej może pełnić jeden pracownik. Osoba Wykwalifikowana może być także odpowiedzialna za produkcję. Jednakże jedna osoba nie może być odpowiedzialna jednocześnie za produkcję i kontrolę jakości. W małych przedsiębiorstwach, w których zespoły są wielozadaniowe, a pracownicy – przeszkoleni w zakresie wykonywania czynności związanych z kontrolą jakości, jak i produkcją, jeden pracownik może być odpowiedzialny za pełnienie obu funkcji w zakresie produkcji i kontroli jakości w odniesieniu do różnych serii produktu. Dla konkretnej serii produktu odpowiedzialności za produkcję i kontrolę jakości muszą zostać rozdzielone między dwóch pracowników. Niezależność działań związanych z kontrolą jakości i produkcją dla tej samej serii jest szczególnie istotna i wyraźnie określona za pomocą pisemnych procedur.

Pomieszczenia – zasady ogólne

4.10. Pomieszczenia muszą być odpowiednie do wykonywanych operacji. W szczególności powinny one być tak zaprojektowane, aby zminimalizować możliwość zanieczyszczeń czynnikiem zewnętrznym, zanieczyszczeń krzyżowych, ryzyka popełniania pomyłek oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktu.

4.11. Stosuje się następujące zasady:

1) pomieszczenia powinny być utrzymywane w czystości oraz dezynfekowane w razie potrzeby;
2) pomieszczenia powinny być starannie konserwowane w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów;
3) oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie do wykonywanych czynności i nie powinny wywierać negatywnego wpływu na ATMP oraz na działanie urządzeń;
4) w celu monitorowania kluczowych parametrów środowiska powinny być stosowane właściwe środki kontroli;
5) pomieszczenia powinny być zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt;
6) należy podjąć kroki mające na celu zabezpieczenie przed wejściem nieupoważnionych osób. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla pracowników niewykonujących pracy w tych pomieszczeniach. Gdy takie przejście jest nieuniknione, należy zastosować odpowiednie środki kontroli;
7) produkcja trucizn technicznych, takich jak pestycydy i herbicydy, jest niedozwolona w pomieszczeniach wykorzystywanych do wytwarzania ATMP.

4.12. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania ATMP podlegają odpowiedniej kwalifikacji (pkt 10.10–10.27).

Obiekty wieloproduktowe

4.13. Wytwarzanie ATMP w obiektach wieloproduktowych jest dozwolone tam, gdzie mogą być zastosowane środki ograniczające ryzyka związane z zanieczyszczeniem krzyżowym i pomieszaniem. Dalsze informacje można znaleźć w pkt 9.31–9.38.

4.14. Jeżeli w miejscu wytwarzania są wytwarzane produkty lecznicze inne niż ATMP, po przeprowadzeniu oceny ryzyka może zaistnieć konieczność wytwarzania ATMP w przeznaczonym do tego obszarze produkcyjnym.

4.15. Do wytwarzania ATMP stwarzających ryzyko, które nie może być odpowiednio kontrolowane przez środki organizacyjne lub techniczne, powinny być wykorzystywane wydzielone obszary produkcyjne. Jeżeli nie istnieją odrębne ciągi pomieszczeń produkcyjnych, wytwarzanie w tym samym obszarze produkcyjnym odbywa się po przeprowadzeniu przed każdym procesem wytwarzania czyszczenia i dekontaminacji o zwalidowanej skuteczności (przeznaczenie przez rozdzielenie w czasie).

4.16. Należy podjąć szczególne środki ostrożności w przypadku działalności obejmującej wytwarzanie zakaźnych wektorów wirusowych (np. wirusów onkolitycznych) – prowadzenie procesu powinno odbywać się w wydzielonym obszarze.

Równoczesne wytwarzanie różnych serii lub produktów

4.17. Operacje wytwarzania z wykorzystaniem różnych materiałów wyjściowych lub produktów końcowych powinny być rozdzielone przez wydzielenie obszaru produkcyjnego lub rozdzielenie w czasie.

Wydzielenie obszaru produkcyjnego

4.18. Równoczesne wytwarzanie dwóch różnych serii lub dwóch różnych ATMP w tym samym obszarze jest niedopuszczalne. Jednak systemy zamknięte i obszar czysty chroniony mogą być wykorzystywane do rozdzielenia działań w sposób opisany w pkt 4.19–4.25.

4.19. Stosowanie w tym samym czasie więcej niż jednego izolatora zamkniętego lub innych systemów zamkniętych w jednym pomieszczeniu jest dopuszczalne pod warunkiem, że są podejmowane odpowiednie środki minimalizujące ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego lub pomieszania materiałów, w tym indywidualne usuwanie powietrza wylotowego z izolatorów i regularne kontrole integralności izolatora.

4.20. W przypadku gdy w tym samym pomieszczeniu są wykorzystywane dwa izolatory w procesie wytwarzania różnych wektorów wirusowych, należy zapewnić, że powietrze wylotowe jest usuwane w 100% z pomieszczenia i urządzeń (recyrkulacja nie jest dopuszczalna). W innych przypadkach filtracja powietrza jest dozwolona. Ponadto w przypadku równoczesnej produkcji wektorów wirusowych należy zapewnić zamkniętą, wydzieloną i jednokierunkową drogę przepływu odpadów.

4.21. Możliwość zastosowania więcej niż jednej komory o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego w tym samym pomieszczeniu jest dopuszczalna pod warunkiem, że są realizowane skuteczne środki techniczne i organizacyjne w celu rozdzielenia działań (np. ściśle określone drogi przepływu personelu i materiałów, brak krzyżowania się dróg podczas użytkowania urządzeń znajdujących się w tym samym pomieszczeniu). Należy podkreślić, że równoczesne stosowanie więcej niż jednej komory o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego pociąga za sobą dodatkowe ryzyko. W związku z tym należy wykazać, że wdrożone środki zapobiegające ryzykom dla jakości produktu i pomieszaniu są skuteczne.

4.22. Prowadzenie operacji wytwarzania różnych serii lub produktów w pomieszczeniu czystym, przy zastosowaniu jednego inkubatora jest dopuszczalne pod warunkiem, że jest zapewnione indywidualne usuwanie powietrza wylotowego z inkubatora. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie pomieszaniu.

4.23. Jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania różnych serii w tym samym inkubatorze jest dopuszczalne pod warunkiem, że serie te są fizycznie oddzielone (np. różne hodowle komórek w zamkniętych pojemnikach). Jeżeli jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania różnych serii odbywa się w sposób opisany powyżej, wytwórca powinien dokonać oszacowania ryzyka i zastosować odpowiednie środki w celu uniknięcia pomieszania materiałów.

4.24. Nie jest dopuszczalne jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania wektorów zdolnych do replikacji lub produktów opartych na nich, lub zakażonych materiałów, lub produktów opartych na nich z innymi materiałami lub produktami.

4.25. Jednoczesne wytwarzanie w tym samym pomieszczeniu wektorów niewirusowych w oddzielnych komorach laminarnych, ze względu na niższy poziom ryzyka, może być dopuszczalne pod warunkiem, że są stosowane odpowiednie środki w celu uniknięcia pomieszania.

Rozdzielenie w czasie:

4.26. Cały obiekt produkcyjny lub wydzielony obszar produkcji może być przeznaczony do prowadzenia produkcji kampanijnej danego produktu, przy czym produkcja kolejnego produktu jest rozdzielona w czasie od poprzedniego i możliwa po przeprowadzeniu procesu czyszczenia o zwalidowanej skuteczności (pkt 10.28–10.35).

Obszary produkcyjne – projekt i konstrukcja

4.27. Zaleca się, aby projekt pomieszczeń umożliwiał przebieg wytwarzania w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom oraz wymaganym klasom czystości. Organizacja środowiska pracy oraz rozmieszczenie urządzeń i materiałów powinny być odpowiednie, aby ograniczyć do minimum ryzyko pomylenia różnych produktów lub ich komponentów, aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zminimalizować ryzyko pominięcia lub błędnego zastosowania jakiegokolwiek z etapów produkcji lub kontroli.

4.28. Układ pomieszczeń zapewnia rozdzielenie dróg przepływu niesterylnych i używanych materiałów i urządzeń od wysterylizowanych. Jeżeli nie jest to możliwe, posługiwanie się niesterylnymi i używanymi materiałami i urządzeniami powinno być rozdzielone w czasie i powinny być zastosowane odpowiednie procedury czyszczenia.

4.29. Pomieszczenia produkcyjne powinny być skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i, jeżeli konieczne, wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.

4.30. Centrale klimatyzacyjne powinny być zaprojektowane, zainstalowane i konserwowane w taki sposób, aby zapobiegać ryzyku zanieczyszczeń krzyżowych między różnymi obszarami w miejscu wytwarzania oraz powinny być odpowiednie dla danego obszaru. Zależnie od ryzyka związanego z danym produktem należy rozważyć oddzielne systemy wentylacji i klimatyzacji.

4.31. W pomieszczeniach czystych wszystkie narażone na kontakt z otoczeniem powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.

4.32. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia nie powinno być trudno dostępnych miejsc, a liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być tak zaprojektowane, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane.

4.33. Podwieszane sufity powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

4.34. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

4.35. Wejście do pomieszczeń czystych lub obszarów czystych chronionych odbywa się przez śluzy powietrzne wyposażone w system blokad wewnętrznych drzwi i przy zastosowaniu odpowiednich procedur kontroli zapewniających, że drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie. W ostatniej części śluzy klasa czystości w stanie spoczynku powinna być tej samej klasy co pomieszczenia, do którego śluza prowadzi.

4.36. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy powietrzne, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży roboczej lub ochronnej. Pomieszczenia te są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Niekiedy wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie znajdują się wyłącznie w przebieralniach na pierwszym etapie zmiany odzieży.

Środowisko aseptyczne

4.37. Pomieszczenia powinny być odpowiednie do wykonywanych operacji oraz odpowiednio kontrolowane w celu zapewnienia warunków aseptycznych. Środki zastosowane w celu zapewnienia środowiska aseptycznego powinny być odpowiednie w stosunku do ryzyka związanego z produktem oraz procesem wytwarzania. Należy zwrócić szczególną uwagę w przypadku, gdy produkt końcowy nie jest poddawany sterylizacji końcowej.

Obszary czyste

4.38. Krytyczne pomieszczenie czyste jest to obszar, w którym produkt jest wystawiony na działanie warunków środowiska, zaprojektowany w sposób zapewniający warunki aseptyczne. Powietrze w bezpośrednim sąsiedztwie krytycznych pomieszczeń czystych powinno być również odpowiednio

kontrolowane (otoczenie pomieszczenia czystego). Pomieszczenia czyste powinny być zasilane powietrzem dostarczanym przez filtry o odpowiedniej skuteczności. Właściwy poziom klasyfikacji powietrza należy ustalić, uwzględniając specyficzne ryzyko związane z właściwościami produktu oraz procesem wytwarzania. W szczególności należy wziąć pod uwagę, czy proces wytwarzania przebiega w systemie zamkniętym czy w systemie otwartym (pkt 9.39–9.54).

4.39. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym są klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Podczas kwalifikacji powinny być mierzone cząstki o wymiarze równym 0,5 µm lub większym niż 0,5 µm. Pomiar ten należy przeprowadzić w spoczynku i w działaniu. Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek dla każdej klasy czystości jest następująca:

Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m^3 o wymiarze równym 0,5 µm lub większym niż 0,5 µm			
	W spoczynku	W działaniu	Klasyfikacja wg ISO (w spoczynku / w działaniu)
Klasa			
A	3520	3520	5/5
B	3520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	nieokreślona	8

4.40. W ramach kwalifikacji pomieszczeń czystych należy określić poziom zanieczyszczeń mikrobiologicznych w pomieszczeniu czystym w działaniu. Zalecane limity dotyczące zanieczyszczenia mikrobiologicznego dla każdej klasy czystości są następujące:

Klasa	Próbka powietrza j.t.k./m^3	Płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) j.t.k. / 4 godziny*	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) j.t.k./płytkę
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny. W przypadku kiedy płytki są wystawiane przez okres krótszy niż 4 godziny, limity określone w tabeli powinny być nadal stosowane. Płytki sedymentacyjne należy wystawiać na czas trwania operacji krytycznych i zmieniać po upływie 4 godzin.

** Należy zauważyć, że w przypadku klasy A oczekiwanym wynikiem jest 0 j.t.k., natomiast uzyskanie wzrostu mikroorganizmów w liczbie 1 j.t.k. lub większej powinno skutkować postępowaniem wyjaśniającym.

4.41. W pomieszczeniach czystych powinna zostać ograniczona obecność opakowań lub materiałów, które mogą generować cząstki.

4.42. W obszarach czystych szczególnie ważne są odpowiednie czyszczenie i sanityzacja, obejmujące usuwanie pozostałości środków czyszczących oraz dezynfekujących. Do redukowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana fumigacja. W przypadku stosowania środków dezynfekujących należy sprawdzać ich skuteczność. Wskazane jest również stosowanie więcej niż jednego rodzaju środka dezynfekującego w celu uniknięcia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych oraz zwiększenia skuteczności i zakresu biodekontaminacji. Środki dezynfekujące, detergenty oraz środki czyszczące stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylne.

Monitorowanie środowiska

4.43. Program monitorowania środowiska jest ważnym narzędziem, dzięki któremu skuteczność środków kontroli zanieczyszczenia może być oceniona, a specyficzne zagrożenia dla czystości produktów zidentyfikowane. Program monitorowania środowiska powinien obejmować następujące parametry: zanieczyszczenie cząstkami nieożywionymi i ożywionymi, różnice ciśnień oraz, jeżeli wymagane są

specjalne warunki dla procesu – temperaturę i wilgotność względną. Wyniki uzyskane podczas monitorowania środowiska powinny być poddawane analizie trendów.

4.44. Punkty monitorowania wyznacza się w oparciu o ryzyka (np. znajdują się w miejscach stwarzających największe ryzyko zanieczyszczenia) oraz wyniki otrzymane podczas kwalifikacji pomieszczeń czystych.

4.45. Należy ustalić odpowiednią liczbę prób, objętość, częstotliwość monitorowania, limity alarmowe i limity działania w oparciu o analizę ryzyka oraz ogólny program kontroli stosowany w miejscu wytwarzania. Pobieranie prób nie powinno stwarzać ryzyka zanieczyszczenia podczas prowadzonych operacji wytwarzania.

Monitorowanie cząstek nieożywionych

4.46. Systemy monitorowania cząstek w powietrzu powinny być określone w celu uzyskania danych niezbędnych do oceny potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia i potwierdzenia środowiska aseptycznego w pomieszczeniu czystym. Monitorowanie środowiska obowiązuje również w izolatorach oraz w komorach bezpieczeństwa biologicznego.

4.47. Wybór systemu monitorowania cząstek nieożywionych oraz stopień kontroli środowiska powinny być określone w odniesieniu do specyficznych ryzyk związanych z produktem oraz procesem wytwarzania (np. tych z udziałem żywych organizmów). Częstotliwość pobierania próby, objętość próby oraz czas trwania poboru próby, limity alarmowe, działania korygujące powinny być ustalone indywidualnie dla każdego przypadku z uwzględnieniem ryzyk. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas kwalifikacji pomieszczenia czystego.

4.48. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. W celu zidentyfikowania potencjalnych zmian w poziomie zanieczyszczeń, które mogą mieć negatywny wpływ na proces wytwarzania, limity alarmowe dla klas czystości B–D powinny być niższe niż te, które określono jako limity działania, i powinny opierać się na danych uzyskanych podczas użytkowania obszaru.

4.49. System monitorowania cząstek powinien zapewnić, że w momencie przekroczenia limitów alarmowych zostanie to szybko zidentyfikowane (np. przez sygnalizację alarmową). Jeżeli limit działania jest przekroczony, należy podjąć odpowiednie działania korygujące i je udokumentować.

4.50. Zalecane limity działania są następujące:

Klasa	Zalecane maksymalne limity dla cząstek/m^3 o wymiarze równym 0,5 µm lub większym niż 0,5 µm		Zalecane maksymalne limity dla cząstek/m^3 o wymiarze równym 5 µm lub większym niż 5 µm	
	W działaniu	W spoczynku	W działaniu	W spoczynku
A	3520	3520	20**	20**
B	352 000	3520	2900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2900
D	wyznaczyć w oparciu o analizę ryzyka	3 520 000	wyznaczyć w oparciu o analizę ryzyka	29 000

** Ze względu na ograniczenia urządzeń monitorujących wartość 20 została utrzymana. Częste, utrzymujące się wyniki poniżej tej wartości powinny również spowodować dochodzenie przyczyn.

4.51. Monitorowanie cząstek w klasie A jest prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem należycie uzasadnionych przypadków (np. gdy zanieczyszczenia pochodzące z procesu uszkodziłyby licznik cząstek lub gdy stanowią zagrożenie związane np. z żywymi organizmami chorobotwórczymi). W takich przypadkach monitorowanie w trakcie montażu elementów wyposażenia ma miejsce np. przed czynnościami powodującymi narażenie produktu na szkodliwe czynniki. Prowadzony jest również monitoring podczas symulacji procesu.

4.52. Monitorowanie cząstek w klasie B jest prowadzone podczas operacji krytycznych, nie musi jednak obejmować całego czasu trwania procesu krytycznego. W klasie B monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby, tak aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń mogły być uchwycone.

4.53. Program monitorowania pomieszczeń klas C i D powinien być opracowany przy uwzględnieniu specyfiki operacji oraz związanego z tym ryzyka.

4.54. W przypadku gdy operacje krytyczne nie są wykonywane (tzn. stan w spoczynku), pobieranie prób należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu. W stanie „w spoczynku” system wentylacji i klimatyzacji nie powinien być wyłączany, ponieważ może to spowodować konieczność jego

rekwalifikacji. W przypadku przerwy w działaniu systemu wentylacji i klimatyzacji należy przeprowadzić ocenę ryzyka w celu ustalenia wszelkich działań koniecznych do przeprowadzenia w odniesieniu do operacji wykonywanych w pomieszczeniach, na które miało to wpływ (np. dodatkowy monitoring).

4.55. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek ≥5 µm jest wykonywane rutynowo, ponieważ jest to istotne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Natomiast badanie liczby cząstek ≥5 µm nie jest wymagane podczas kwalifikacji. Sporadyczne wykrycie cząstek ≥5 µm może być błędnym odczytem, podczas gdy pojawienie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i musi zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać np. na początki niesprawności HVAC, urządzenia napełniającego lub mogą wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.

Monitorowanie zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi

4.56. Prowadzone są odpowiednie badania w celu wykrycia obecności specyficznych mikroorganizmów w pomieszczeniu czystym (np. drożdży, pleśni). Monitorowanie zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi obowiązuje również w izolatorach oraz komorach o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego.

4.57. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem takich metod jak: płytki sedymentacyjne, pobieranie objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (np. wymazów lub płytek odciskowych). Metody szybkiego monitoringu mikrobiologicznego powinny być brane pod uwagę. Metody te mogą być stosowane po walidacji pomieszczeń.

4.58. Ciągłe monitorowanie środowiska podczas wykonywania operacji krytycznych jest prowadzone w obszarze, w którym produkt jest wystawiony na działanie środowiska. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży roboczej lub ochronnej personelu i powierzchni jest prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych może być wymagane podczas wykonywania innych operacji w zależności od ryzyk.

4.59. Stosuje się następujące zalecane maksymalne limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych:

Klasa	Próbka powietrza j.t.k./m^3	Płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) j.t.k. / 4 godziny*	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) j.t.k./płytkę	Odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) j.t.k./ rękawiczkę
A**	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

* Poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny. W przypadku kiedy płytki są wystawiane przez okres krótszy niż 4 godziny, limity określone w tabeli powinny być nadal stosowane. Płytki sedymentacyjne należy wystawiać na czas trwania operacji krytycznych i zmieniać po upływie 4 godzin.

** Należy zauważyć, że w przypadku klasy A oczekiwanym wynikiem jest 0 j.t.k., natomiast uzyskanie wzrostu mikroorganizmów w liczbie 1 j.t.k. lub większej powinno skutkować postępowaniem wyjaśniającym.

4.60. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. W celu zidentyfikowania potencjalnych zmian w poziomie zanieczyszczeń, które mogą mieć negatywny wpływ na proces wytwarzania, limity alarmowe dla klas czystości B–D powinny być niższe niż te, które określono jako limity działania, i powinny opierać się na danych uzyskanych podczas użytkowania obszaru. Jeżeli limit działania jest przekroczony, należy podjąć działania korygujące i je udokumentować.

4.61. Mikroorganizmy wykryte w strefie klasy A powinny zostać zidentyfikowane do poziomu gatunku. Należy ocenić wpływ zidentyfikowanego mikroorganizmu na jakość produktu oraz odpowiedniość pomieszczeń, w których mają być wykonywane planowane operacje wytwarzania.

Różnica ciśnień

4.62. Istotnym elementem w zapobieganiu zanieczyszczeniom jest odpowiednie rozdzielenie obszarów produkcyjnych. W celu utrzymania odpowiedniej jakości powietrza w pomieszczeniach czystych należy zapewnić, aby przepływ powietrza odbywał się w kierunku od pomieszczeń o wyższej klasie czystości do pomieszczeń sąsiadujących o niższej klasie czystości. Między pomieszczeniami o wyższej klasie czystości oraz sąsiadującymi pomieszczeniami o niższej klasie czystości istotne jest zapewnienie znaczącej pozytywnej różnicy ciśnień. W pomieszczeniach o wyższej klasie czystości jest zapewnione znaczne nadciśnienie w odniesieniu do sąsiadujących pomieszczeń o niższej klasie czystości. Kaskada ciśnień powinna być jednoznacznie określona i monitorowana w sposób ciągły, przy użyciu odpowiednich metod (np. przy zastosowaniu sygnalizacji alarmowej). Różnica ciśnień między sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powinna wynosić 10–15 Pa (wartości zalecane).

4.63. W specyficznych obszarach może być wymagane zastosowanie podciśnienia w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się zanieczyszczeń (np. kiedy używane są wektory zdolne do replikacji lub chorobotwórcze bakterie). W takich przypadkach obszary, w których panuje podciśnienie, powinny się znajdować w otoczeniu pomieszczeń o odpowiedniej klasie czystości, w których panuje nadciśnienie.

Studzienki odpływowe

4.64. Odpływy powinny mieć odpowiednie rozmiary oraz zamknięcia syfonowe. Systemy odprowadzania ścieków powinny być tak zaprojektowane, aby ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego przez skuteczne neutralizowanie lub odkażanie ścieków. Należy unikać otwartych odpływów, a w przypadku gdy są konieczne, ich konstrukcja powinna ułatwiać czyszczenie i dezynfekcję. Wytwórcy powinni stosować odpowiednie przepisy prawa, jeżeli występuje ryzyko związane z odpadami pochodzenia biologicznego.

4.65. W obszarze o klasie czystości A lub B nie należy instalować zlewów i odpływów.

Pomieszczenia magazynowe

4.66. Pomieszczenia magazynowe muszą być dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: surowców i materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w kwarantannie, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.

4.67. Pomieszczenia magazynowe muszą być czyste, suche, a panującą w nich temperaturę należy utrzymywać w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te są wyspecyfikowane i monitorowane.

4.68. Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych obszarach, to są one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich może mieć wyłącznie upoważniony personel. Inny system, zastępujący fizyczną kwarantannę, powinien zapewnić równoważny stopień zabezpieczenia.

4.69. Materiały i produkty wycofane lub zwrócone są przechowywane w oddzielonych miejscach, chyba że kontrola materiałów i produktów odbywa się za pomocą środków elektronicznych. Materiały i produkty odrzucone są przechowywane w wydzielonych obszarach (np. zamkniętych).

4.70. Materiały lub produkty o silnym działaniu są przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.

Pomieszczenia Kontroli Jakości

4.71. Laboratoria kontrolne są zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Są wystarczająco duże, tak aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych podczas wykonywania badań. Posiadają odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.

4.72. Laboratoria kontroli jakości powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jednak kontrole w trakcie procesu mogą odbywać się w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie stwarzają żadnego ryzyka dla produktów. Dodatkowe informacje dostępne są w pkt 12.10–12.14.

Pomieszczenia pomocnicze

4.73. Pomieszczenia socjalne są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych, magazynowych i pomieszczeń kontroli jakości. Toalety i umywalnie nie mają bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi, magazynowymi i pomieszczeniami kontroli jakości.

4.74. Zwierzętarnie są odizolowane od pomieszczeń produkcyjnych, magazynowych i pomieszczeń kontroli jakości, powinny mieć osobne wejście oraz instalację oczyszczania powietrza. Należy wprowadzić odpowiednie ograniczenia dróg przepływu w przemieszczaniu się personelu i materiałów.

Wyposażenie – wymagania ogólne

5.10. Wyposażenie używane do operacji produkcyjnych albo kontrolnych jest odpowiednie do zamierzonego zastosowania i nie może stwarzać zagrożenia dla produktu. Elementy urządzeń produkcyjnych, które wchodzą w kontakt z produktem, nie mogą wykazywać niepożądanych właściwości, reagować, wydzielać, absorbować lub adsorbować jakichkolwiek składników w sposób mogący wpłynąć na jakość produktu. Dodatkowo elementy urządzeń wchodzące w kontakt z komórkami lub tkankami powinny być sterylne.

5.11. Główne wyposażenie (np. reaktory, zbiorniki) i zainstalowane na stałe linie produkcyjne są odpowiednio oznakowane, aby zapobiegać pomieszaniu.

5.12. Integralność elementów wyposażenia jest sprawdzana, jeśli zachodzi taka potrzeba, z uwzględnieniem specyficznego ryzyka związanego z produktem i zamierzonym procesem wytwarzania (np. zapewnienie integralności strukturalnej podczas zamrażania i rozmrażania).

5.13. Lokalizacja i sposób instalacji wyposażenia są odpowiednie, aby minimalizować ryzyko pomyłek lub zanieczyszczenia. Połączenia, które należy wykonywać w warunkach aseptycznych, powinny być wykonywane w krytycznym obszarze klasy A, w otoczeniu klasy B, chyba że wykonywana jest później sterylizacja w miejscu (SIP) lub połączenia są wykonywane za pomocą zwalidowanego systemu sterylnego (np. zgrzewarki do drenów, aseptyczne połączenia ze sterylnym septum).

5.14. Wagi i urządzenia pomiarowe powinny mieć odpowiedni zakres i precyzję, by zapewnić dokładność operacji ważenia.

5.15. Kwalifikacja odpowiedniego wyposażenia powinna odbywać się zgodnie z zasadami określonymi w pkt 10.10–10.27.

5.16. Niesprawne urządzenia, jeżeli to możliwe, należy usuwać z obszarów produkcji i kontroli jakości lub przynajmniej odpowiednio oznakować jako niesprawne.

Konserwacja, czyszczenie i naprawy

5.17. Wyposażenie powinno być odpowiednio utrzymywane:

1) wyposażenie powinno być kalibrowane, przeglądane lub sprawdzane w wyznaczonych odstępach czasu, by zapewnić ich odpowiednie działanie, w przypadku systemów skomputeryzowanych sprawdzenia powinny zawierać ocenę zdolności systemu do zapewnienia integralności danych; odpowiednie zapisy z kontroli urządzeń są przechowywane;
2) filtry powietrza są odpowiednio skwalifikowane, utrzymywane i wymieniane z odpowiednią częstotliwością (w zależności od krytyczności filtra); kwalifikacja może być wykonana przez wytwórcę ATMP albo przez dostawcę lub producenta filtra, a po wymianie filtra należy wykonać test integralności.

5.18. Odpowiednie czyszczenie i przechowywanie urządzeń jest kluczowe dla uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia produktu. Kiedy tylko jest to możliwe, należy używać materiałów czyszczących jednorazowego użytku. Procedury czyszczenia lub dekontaminacji wyposażenia wielorazowego użytku wchodzącego w kontakt z produktem powinny być zwalidowane zgodnie z pkt 10.28–10.35.

5.19. Naprawy i konserwacje nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktu. Jeśli to tylko możliwe, naprawy i konserwacje powinny być prowadzone z zewnątrz pomieszczeń czystych. Jeżeli konserwacja lub operacje czyszczenia przeprowadzane są w obrębie obszaru czystego, produkcja może być wznowiona dopiero po zweryfikowaniu, że obszar został odpowiednio wyczyszczony i wymagane warunki środowiskowe zostały odtworzone.

5.20. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy ograniczyć przenoszenie wyposażenia. Zwykle wyposażenie nie powinno być przenoszone z obszarów wysokiego ryzyka do innych lub między obszarami wysokiego ryzyka (np. wyposażenie używane do operacji na komórkach od zainfekowanych dawców lub na wirusach onkolitycznych). W przypadku przenoszenia wyposażenia należy wprowadzić odpowiednie środki w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Należy również ponownie ocenić status kwalifikacji przeniesionego wyposażenia.

Dokumentacja – zasady ogólne

6.10. Dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu zapewnienia jakości. System dokumentacji jest wykorzystywany głównie w celu ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mogą mieć wpływ na jakość produktów leczniczych. Zapisy konieczne do zapewnienia identyfikowalności są przechowywane.

6.11. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji istotne dla systemu zapewnienia jakości: specyfikacje i instrukcje (w tym – jeżeli dotyczy – wymagania techniczne, Standardowe Procedury Operacyjne (SOP) i umowy oraz zapisy i raporty).

6.12. Dokumentacja jest prowadzona w różnych postaciach, w tym w postaci papierowej, elektronicznej, fotograficznej lub nagrań wideo.

6.13. Niezależnie od formy, w jakiej dane są przechowywane, prowadzi się odpowiednie kontrole w celu zapewnienia integralności danych, w tym:

1) wdrożenie środków mających na celu ochronę danych przed przypadkową utratą lub uszkodzeniem, np. przez powielanie lub tworzenie kopii zapasowych oraz przekazywanie danych do innego systemu archiwizacji;
2) wdrożenie środków w celu ochrony danych przed ingerencją lub nieupoważnioną modyfikacją; w celu ograniczenia dostępu do systemu skomputeryzowanego tylko do osób upoważnionych należy wprowadzić zabezpieczenia fizyczne lub logiczne; odpowiednimi metodami zapobiegania nieupoważnionym wejściom do systemu mogą być klucze, karty dostępu, osobiste kody z hasłami, dane biometryczne, ograniczenie dostępu do sprzętu komputerowego i miejsc przechowywania danych; zakres zabezpieczeń zależy od krytyczności systemu skomputeryzowanego;
3) wdrożenie środków zapewniających dokładność, kompletność, dostępność i czytelność dokumentów w okresie archiwizacji.

6.14. Treść dokumentów jest jednoznaczna.

6.15. Jeżeli różne etapy wytwarzania są prowadzone w różnych miejscach i różne Osoby Wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach.

Specyfikacje i instrukcje

6.16. Specyfikacje dotyczące materiałów i produktu końcowego oraz instrukcje wytwarzania mają zapewnić zgodność z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, zgodność i powtarzalność produktu odpowiednią dla danego etapu rozwoju oraz wymagany poziom jakości. Dlatego istotne jest, aby specyfikacje i instrukcje były udokumentowane we właściwy sposób oraz aby były jasne i wystarczająco szczegółowe.

6.17. Dokumenty zawierające specyfikacje i instrukcje, w tym zmiany do nich, są zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez uprawnione osoby oraz data wejścia w życie jest zdefiniowana. Należy zapewnić, aby tylko aktualna wersja dokumentu była używana.

6.18. Specyfikacje i instrukcje powinny być okresowo poddawane ocenie w trakcie rozwoju produktu oraz po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz aktualizowane w razie potrzeby. Każda nowa wersja powinna uwzględniać najnowsze dane, aktualnie stosowane technologie, jak również warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego. Powinna również umożliwiać identyfikowalność w stosunku do poprzedniej wersji dokumentu.

6.19. Uzasadnienia wprowadzanych zmian są zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu oraz, jeżeli dotyczy, wszelkich trwających badań przedklinicznych lub klinicznych są wyjaśniane i dokumentowane. Należy zauważyć, że zmiany w wymaganiach dotyczących wytwarzania, zatwierdzonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, muszą być złożone do organów kompetentnych (procedura zmian według rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008, str. 7) oraz że istotne zmiany w procesie wytwarzania badanych ATMP również wymagają zatwierdzenia przez właściwe organy (definicja istotnej zmiany jest zawarta w art. 2.2(13) rozporządzenia nr 536/2014).

6.20. Udokumentowane powinny być co najmniej następujące elementy:

1) specyfikacje surowców zawierające:
   a) opis surowców, w tym odniesienie do przypisanej nazwy, oraz wszelkie inne informacje niezbędne do uniknięcia ryzyka pomyłki (np. stosowanie wewnętrznych kodów), ponadto w odniesieniu do surowców pochodzenia biologicznego powinna być opisana identyfikacja gatunku i anatomicznego elementu źródłowego,
   b) wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego zastosowania, a także kryteria dopuszczalności (pkt 7.12–7.21) dla krytycznych surowców (np. surowice, czynniki wzrostu, enzymy (np. trypsyna), cytokiny), wymagania jakościowe ustalone z dostawcami powinny być przechowywane (wymagania odnośnie do badanych ATMP są wyjaśnione w pkt 7.12–7.21),
   c) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań, jeżeli dotyczą (patrz pkt 7.12–7.21 i 12.15–12.36),
   d) warunki przechowywania oraz maksymalny okres przechowywania,
   e) warunki transportu i środki ostrożności;

2) specyfikacje materiałów wyjściowych zawierające:
   a) opis materiału wyjściowego, w tym wszelkie istotne informacje niezbędne do uniknięcia ryzyka pomyłki (np. stosowanie wewnętrznych kodów); w odniesieniu do materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego powinna być opisana identyfikacja dostawcy i anatomicznego elementu źródłowego, z którego pochodzą komórki, tkanki, wirusy, lub, jeśli dotyczy, określona linia komórkowa, macierzysty bank komórek, serie siewne,
   b) wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego zastosowania, a także kryteria akceptacji (pkt 7.22–7.40), umowy i wymagania jakościowe ustalone z dostawcami powinny być przechowywane,
   c) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań (pkt 7.22–7.40 i 12.15–12.36),
   d) warunki przechowywania oraz maksymalny okres przechowywania,
   e) warunki transportu i środki ostrożności;
3) specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem są dostępne, jeżeli jest to zasadne, i zawierają kryteria zwolnienia i maksymalny okres przechowywania;
4) specyfikacje bezpośrednich materiałów opakowaniowych zawierające kryteria zwolnienia;
5) jeżeli ma to zastosowanie, specyfikacje innych materiałów, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania i mogą mieć krytyczny wpływ na jakość (np. wyrobów medycznych stosowanych razem z ATMP, materiałów i materiałów zużywalnych, takich jak naczynia, dyski lub koraliki opłaszczone przeciwciałami monoklonalnymi, które są aktywne biologicznie i mogą mieć wpływ na komórki);
6) definicja serii, produkty wytworzone z różnych materiałów wyjściowych powinny być uznane za odrębne serie;
7) instrukcje wytwarzania (zawierające opis najważniejszych urządzeń, które są używane) oraz kontrole wewnątrzprocesowe;
8) specyfikacje produktów końcowych, w szczególności:
   a) nazwa lub identyfikacja produktu,
   b) opis postaci farmaceutycznej,
   c) instrukcje pobierania prób i wykonywania badań (pkt 12.15–12.36),
   d) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami,
   e) warunki przechowywania i transportu oraz środki ostrożności; w stosownych przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na etap krioprezerwacji (np. szybkość zmian temperatury podczas zamrażania lub rozmrażania), aby zapewnić jakość produktu,
   f) okres ważności;
9) strategia kontroli w przypadkach, gdy wyniki badań materiałów wyjściowych, półproduktów lub produktu końcowego nie są dostępne przed zwolnieniem produktu, jeżeli dotyczy (pkt 11.37–11.42);
10) instrukcje pakowania dla każdego produktu, szczególną uwagę należy zwrócić na zapewnienie identyfikowalności produktu; w odniesieniu do zarejestrowanych ATMP, kod identyfikacyjny donacji otrzymany z banku tkanek / banku krwi powinien zostać umieszczony na opakowaniu zewnętrznym lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zewnętrznego, na opakowaniu bezpośrednim. Inne wymagania dotyczące etykietowania są zawarte w art. 11 i 12 rozporządzenia nr 1394/2007.

Badane ATMP: Podstawowa Dokumentacja Produktu

6.21. W przypadku badanych ATMP poziom szczegółowości specyfikacji i instrukcji jest dostosowany do rodzaju produktu i etapu rozwoju. Biorąc pod uwagę typowe dla badanych produktów udoskonalanie procesu wytwarzania i kontroli jakości, jest ważne, aby dokumentacja była wystarczająca w celu umożliwienia określenia charakterystycznych cech każdej serii. Niedostateczna charakterystyka produktu może utrudnić dopuszczenie wyników badania klinicznego do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6.22. Jeżeli produkty są zaślepiane, to oprócz specyfikacji i instrukcji Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna zawierać odpowiednią dokumentację systemu zapewniającego zaślepianie. Taki system zapewnia, że zaślepianie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwalając na identyfikację produktu, jeżeli jest to konieczne. Skuteczność procedury zaślepiania jest sprawdzona.

6.23. Kopia zlecenia produkcyjnego oraz kopia zatwierdzonej etykiety są częścią Podstawowej Dokumentacji Produktu. W zleceniu produkcyjnym szczególną uwagę należy poświęcić identyfikacji wersji, której wytwórca powinien przestrzegać, ponieważ Podstawowa Dokumentacja Produktu zazwyczaj podlega zmianom.

6.24. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu stanowią podstawę do oceny przez Osobę Wykwalifikowaną, czy dana seria jest odpowiednia do certyfikacji i zwolnienia, i dlatego dokumentacja powinna być dla niej dostępna.

Zapisy i raporty

6.25. Zapisy dokumentują, że odpowiednie specyfikacje, instrukcje są przestrzegane. Zapisy są dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności. Każda zmiana zapisu jest zatwierdzona, podpisana i opatrzona datą przez osobę uprawnioną.

6.26. Poziom dokumentacji będzie różny w zależności od produktu i etapu rozwoju. Zapisy umożliwiają prześledzenie całej historii serii. Zapisy i raporty stanowią podstawę dla oceny, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia. Udokumentowane powinny być co najmniej:

1) zapisy dotyczące odbioru każdej dostawy surowców, materiałów wyjściowych, produktów luzem, produktów pośrednich, a także bezpośrednich materiałów opakowaniowych; zapisy dotyczące odbioru powinny zawierać:
   a) nazwę materiału znajdującą się w dokumencie dostawy oraz na pojemnikach, a także wszelkie wewnętrzne nazwy lub kody, jeżeli dotyczy,
   b) nazwę dostawcy i nazwę producenta,
   c) numer serii lub referencyjny nadany przez producenta,
   d) całkowitą otrzymaną ilość,
   e) datę otrzymania,
   f) niepowtarzalny numer nadany przy odbiorze,
   g) wszelkie istotne uwagi;
2) zapisy wytwarzania serii powinny być przechowywane dla każdej wyprodukowanej serii; powinny zawierać następujące informacje:
   a) nazwę produktu i numer serii,
   b) datę i czas rozpoczęcia produkcji, krytycznych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji,
   c) numery serii i ilość każdego materiału wyjściowego,
   d) numery serii i ilość krytycznych surowców,
   e) jeżeli dotyczy, numery serii i ilość innych materiałów, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania i mogą mieć krytyczny wpływ na jakość (np. wyrobów medycznych stosowanych razem z ATMP, materiałów i materiałów zużywalnych, takich jak naczynia, dyski lub koraliki opłaszczone przeciwciałami monoklonalnymi, które są aktywne biologicznie i mogą mieć wpływ na komórki),
   f) potwierdzenie, że linia została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji wytwórczych,
   g) identyfikację operatora (np. za pomocą inicjałów lub innego odpowiedniego systemu), który wykonał istotne działania oraz, jeżeli dotyczy, osoby, która sprawdzała wykonanie tych działań,
   h) zapisy z kontroli wewnątrzprocesowych,
   i) identyfikację pomieszczeń czystych i używanego głównego wyposażenia,
   j) wydajności produktu uzyskiwanego na odpowiednich etapach wytwarzania,
   k) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem akceptacją każdego odchylenia od instrukcji wytwarzania;
3) wyniki badań zwolnieniowych;
4) zapisy z monitoringu środowiska;
5) program ciągłego badania stabilności zgodnie z pkt 12.37–12.39 (w odniesieniu do zarejestrowanych ATMP);
6) wyniki inspekcji wewnętrznych powinny być dokumentowane; raporty powinny zawierać wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeżeli ma to zastosowanie); oświadczenia o podjętych działaniach następczych również powinny zostać zapisane.

6.27. Wszystkie odchylenia powinny być rejestrowane i wyjaśniane oraz odpowiednie działania korygujące powinny być podejmowane.

Inne dokumenty

6.28. Odpowiednie procedury i programy powinny być stosowane przez wytwórcę w celu zapewnienia jakości produktu, włączając w to:

1) kwalifikację obiektów i wyposażenia;
2) walidację procesu wytwarzania (wymagania odnośnie do badanych ATMP są opisane w pkt 10.36–10.47);
3) walidację istotnych metod analitycznych;
4) konserwację i kalibrację sprzętu;
5) procedury czyszczenia;
6) monitorowanie środowiska;
7) postępowania wyjaśniające w zakresie odchyleń i niezgodności;
8) procedury rozpatrywania reklamacji lub wycofania produktów z obrotu.

6.29. Prowadzi się dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej oraz wyposażenia produkcyjnego.

6.30. Procedury i programy powinny być dostosowane do etapu rozwoju. Dokumentacja w fazie I i I/II badań klinicznych może być ograniczona, ale oczekuje się, że stanie się bardziej obszerna na późniejszych etapach rozwoju.

6.31. Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności, zwana dalej „DGM", powinna być przygotowana dla każdego podmiotu uczestniczącego w wytwarzaniu zarejestrowanych ATMP. DGM powinien zapewnić szczegółowy opis obiektów, działań prowadzonych w danym miejscu oraz wdrożonego systemu jakości (wytwórcy ATMP mogą kierować się zasadami ustanowionymi w załączniku nr 4 do niniejszego rozporządzenia).

Archiwizacja dokumentów

6.32. Nie naruszając wymagań określonych w pkt 6.35–6.40, dokumentacja serii (np. dokumenty w zapisach wytwarzania serii, wyniki badań zwolnieniowych, jak również dane dotyczące odchyleń związanych z produktem, jeżeli dotyczą) powinna być przechowywana przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy. Dokumentacja serii badanych produktów leczniczych musi być przechowywana przez co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto danej serii.

6.33. Można zaakceptować, że niektóre dane odnoszące się do dokumentacji serii są przechowywane osobno pod warunkiem, że są łatwo dostępne i jednoznacznie związane z odpowiednią serią.

6.34. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnoszące się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, powinna być przechowywana tak długo, jak długo pozwolenie jest ważne. Jednak dopuszcza się wycofanie niektórych dokumentów (np. danych surowych dotyczących raportów walidacji lub raportów badań stabilności), jeżeli dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Uzasadnienie wycofania powinno być udokumentowane i uwzględniać wymagania dotyczące przechowywania dokumentacji serii.

Dane dotyczące identyfikowalności

6.35. Powinien zostać stworzony system, który umożliwia dwukierunkowe śledzenie komórek, tkanek zawartych w ATMP od momentu donacji przez wytwarzanie do dostarczenia produktu końcowego do odbiorcy. Taki system, ręczny lub elektroniczny, powinien być ustanowiony od rozpoczęcia wytwarzania serii do badań klinicznych.

6.36. Zgodnie z art. 15 rozporządzenia nr 1394/2007 informacje dotyczące identyfikowalności powinny również obejmować surowce i wszystkie substancje mające kontakt z komórkami lub tkankami. Niniejszy punkt opisuje rodzaj i ilość danych, które muszą być zebrane i przechowywane przez wytwórców ATMP.

6.37. Wytwórca powinien zapewnić, że następujące dane są przechowywane przez co najmniej 30 lat od upływu daty ważności produktu, chyba że w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu jest przewidziany dłuższy okres:

1) kod identyfikacyjny donacji nadany przez bank tkanek i komórek lub bank krwi; w przypadku komórek i tkanek (takich jak np. linie komórkowe), które nie są objęte zakresem stosowania przepisów dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub ustanawiających normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi, powinny być przechowywane informacje pozwalające na identyfikację dawcy;
2) wewnętrzny kod (lub inny system identyfikacji), który jest tworzony przez wytwórcę w celu jednoznacznej identyfikacji tkanek, komórek wykorzystanych jako materiały wyjściowe w całym procesie wytwarzania aż do zwolnienia serii; wytwórca musi zapewnić, że zawsze można ustalić związek między wewnętrznym kodem a kodem identyfikacji donacji; w przypadku materiałów wyjściowych, które nie są objęte zakresem stosowania przepisów dotyczących norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi), należy zawsze zapewnić możliwość ustalenia związku między wewnętrznym kodem a identyfikacją dawcy;
3) identyfikacja (w tym numer serii) krytycznych surowców i innych substancji mających kontakt z komórkami lub tkankami stosowanymi jako materiały wyjściowe, które mogą mieć znaczący wpływ na bezpieczeństwo końcowego ATMP (np. odczynniki pochodzenia biologicznego, rusztowania, matryce); w odniesieniu do materiałów biologicznych należy również opisać identyfikację dostawcy, gatunku i anatomicznego elementu źródłowego;

4) dane identyfikacyjne (w tym numer serii) wszystkich innych substancji czynnych zawartych w ATMP, jeżeli dotyczy.

6.38. Jeżeli komórki ksenogeniczne są wykorzystywane jako materiał wyjściowy dla ATMP, informacje pozwalające na identyfikację dawcy zwierzęcego należy przechowywać przez okres 30 lat.

6.39. Dane dotyczące identyfikowalności powinny być możliwe do skontrolowania. Można je przechowywać poza zapisami wytwarzania serii pod warunkiem, że są one łatwo dostępne i jednoznacznie związane z odnośnym produktem leczniczym. System przechowywania powinien zapewnić, że dane dotyczące identyfikowalności mogą być szybko dostępne w przypadku wystąpienia działania niepożądanego u pacjenta.

6.40. Przez pisemną umowę odpowiedzialność za utrzymanie danych dotyczących identyfikowalności może być przekazana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub sponsorowi.

Materiały wyjściowe i surowce – wymagania ogólne

7.10. Jakość materiałów wyjściowych i surowców jest kluczowym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy produkcji ATMP. Szczególną uwagę należy zwrócić na unikanie zanieczyszczeń i w miarę możliwości minimalizację zmienności materiałów wyjściowych i surowców. Specyfikacje dotyczące produktów (np. monografie farmakopealne, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz pozwolenie na prowadzenie badań klinicznych) zawierają informacje, czy i do jakiego etapu substancje i materiały mogą posiadać określony poziom obciążenia biologicznego lub czy mają one być jałowe. Przed wprowadzeniem do procesu wytwarzania zgodność z odpowiednimi wymaganiami jest sprawdzana.

7.11. Użycie środków przeciwdrobnoustrojowych może być niezbędne, by zredukować obciążenie biologiczne związane z poborem żywych tkanek i komórek. Należy jednak podkreślić, że użycie środków przeciwdrobnoustrojowych nie zastępuje wymogu wytwarzania aseptycznego. Jeśli środki te są stosowane, to należy je usunąć z procesu wytwarzania tak szybko, jak to jest możliwe, chyba że ich obecność w końcowym produkcie jest wyraźnie przewidziana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (np. antybiotyki, które są częścią matrycy produktu końcowego). Dodatkowo należy się upewnić, że antybiotyki lub środki przeciwdrobnoustrojowe nie zakłócają testów sterylności i nie są obecne w produkcie końcowym, chyba że ich obecność przewidziano w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (rozdział 2.6.1 Farmakopei Europejskiej dotyczący testów sterylności opisuje użycie substancji neutralizujących dla produktów zawierających antybiotyki).

Surowce

7.12. Surowce są odpowiedniej jakości do ich zamierzonego zastosowania. W szczególności wykazuje się, że żyzność pożywek jest odpowiednia do zamierzonego zastosowania.

7.13. W miarę możliwości w przypadku surowców używanych do wytwarzania ATMP należy wziąć pod uwagę rozdział 5.2.12 Farmakopei Europejskiej dotyczący surowców pochodzenia biologicznego służących do wytwarzania produktów leczniczych opartych na komórkach oraz terapii genowej. Surowce powinny być jakości farmaceutycznej, jednak w niektórych przypadkach, kiedy dostępne są jedynie surowce jakości badawczej, należy rozumieć ryzyko związane z użyciem takich materiałów (w tym ryzyko związane z ciągłością dostaw w przypadku wytwarzania większej ilości produktu). Dodatkowo należy zapewnić, że surowce o jakości badawczej są odpowiednie do zamierzonego użycia, i tam, gdzie to stosowne, wykonać odpowiednie testy (np. test funkcjonalności, test bezpieczeństwa).

7.14. Specyfikacje dotyczące surowców należy ustalić zgodnie z pkt 6.16–6.24. W przypadku surowców krytycznych specyfikacje powinny zawierać wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego użycia wraz z kryteriami akceptacji. W przypadku zarejestrowanych ATMP wymagania jakościowe, zwane dalej „uzgodnionymi specyfikacjami”, powinny być uzgodnione z dostawcami surowców. W przypadku badanych ATMP specyfikacje techniczne krytycznych surowców powinny być uzgodnione z dostawcami, jeżeli tylko jest to możliwe. Ocena, czy konkretny surowiec jest krytyczny, powinna być wykonana przez wytwórcę ATMP (lub, jeżeli to stosowne, przez sponsora lub podmiot odpowiedzialny), uwzględniając konkretne ryzyko, a wynik oceny powinien być udokumentowany. Uzgodnione specyfikacje powinny uwzględniać aspekty związane z produkcją, badaniem i kontrolą, a także inne aspekty związane z dalszym postępowaniem i dystrybucją, jeśli zachodzi taka potrzeba. Specyfikacje są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.

7.15. Wytwórca ATMP sprawdza zgodność dostarczonych surowców z uzgodnionymi specyfikacjami. Poziom nadzoru i dalszego badania przez wytwórcę ATMP jest proporcjonalny do ryzyk, jakie stwarzają poszczególne surowce. Opieranie się na certyfikatach producenta jest akceptowalne pod warunkiem, że ryzyka z tym związane są w pełni rozumiane oraz wprowadzone zostały środki mające na celu

wyeliminowanie ryzyka lub ograniczenie go do akceptowalnego poziomu (np. kwalifikacja dostawców). Dla surowców będących produktami leczniczymi wykorzystywanych przez wytwórców, które mogą być jednocześnie produktami leczniczymi posiadającymi pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (np. cytokiny, albumina ludzka, rekombinowane białka), certyfikat analityczny dostawcy nie jest wymagany. Tam, gdzie jest to możliwe, zaleca się używanie produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

7.16. Ryzyko zanieczyszczenia surowców pochodzenia biologicznego w łańcuchu dostaw zostaje poddane ocenie ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa wirusowego i mikrobiologicznego, a także TSE. Wymagana jest zgodność z najnowszą wersją wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przemieszania czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze (wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze (EMA/410/01 rev. 3)). Tam, gdzie występuje potencjalne ryzyko zanieczyszczenia surowców mykoplazmą, wytwórca ATMP powinien przefiltrować materiał bezpośrednio przed użyciem przez filtr 0,1 µm, chyba że dostawca materiału wyjściowego zaświadczył, że materiał został zbadany i jest wolny od mykoplazm.

7.17. Należy także wziąć pod uwagę ryzyko zanieczyszczenia pochodzącego od innych materiałów wchodzących w bezpośredni kontakt z wyposażeniem produkcyjnym lub produktem (takie jak smary mogące mieć kontakt z produktem i pożywka wykorzystywana w badaniu symulacji procesu).

7.18. Surowce przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane. Etykiety dla krytycznych surowców zawierają co najmniej następujące informacje:

1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
2) numer serii nadany przy przyjęciu;
3) warunki przechowywania;
4) status materiału (np. w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
5) termin ważności lub termin ponownego badania.

7.19. W przypadku gdy system magazynowania jest w pełni skomputeryzowany, wszystkie powyższe informacje nie muszą być dostępne w formie czytelnej na etykiecie. Używanie zautomatyzowanych systemów (np. kodów kreskowych) jest dopuszczalne.

7.20. Mogą być użyte tylko te surowce, które zostały zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.

7.21. Wytwórca ATMP powinien wprowadzić odpowiednie środki zapewniające identyfikowalność surowców w celu ułatwienia wycofania produktów, jeżeli zajdzie taka potrzeba.

Materiały wyjściowe

7.22. Dawstwo, pobieranie i testowanie ludzkich tkanek i komórek używanych jako materiały wyjściowe jest uregulowane w przepisach Unii Europejskiej dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Dla komórek krwiopochodnych akceptowane jest również zastosowanie wymogów dotyczących doboru dawców i poboru oraz badania krwi i składników krwi przedstawionych w odpowiednich przepisach ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi. Wytwórca ATMP powinien zweryfikować, czy dostawcy materiałów wyjściowych posiadają odpowiednie zezwolenia wydane na mocy powyższych przepisów.

7.23. W przypadku kiedy użyte komórki lub tkanki nie są objęte zakresem przepisów Unii Europejskiej dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub, jeżeli to właściwe, przepisów ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi, np. linie komórkowe, banki komórek powstałe poza Unią Europejską lub komórki pobrane przed wejściem w życie powyższych przepisów, wytwórca ATMP (lub, jeżeli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny) podejmie odpowiednie kroki, by zapewnić jakość, bezpieczeństwo i identyfikowalność zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych.

7.24. Wytwórca ATMP (lub, jeżeli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny) powinien ustalić wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych (specyfikacje), które powinny być uzgodnione z dostawcami. Uzgodnione specyfikacje powinny uwzględniać aspekty związane z produkcją, badaniem i kontrolą, a także inne aspekty związane z dalszym postępowaniem i dystrybucją, jeśli zachodzi taka potrzeba. W zależności od charakterystyki produktu mogą być wymagane dodatkowe badania oprócz tych przewidzianych w przepisach Unii Europejskiej dotyczących dawstwa, pobierania i testowania

ludzkich tkanek i komórek używanych jako materiały wyjściowe lub, jeżeli to właściwe, w odpowiednich przepisach Unii Europejskiej ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi. Uzgodnione specyfikacje są zgodne z warunkami dopuszczenia do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.

7.25. Wytwórca ATMP sprawdza zgodność materiałów pochodzących od dostawcy z uzgodnionymi specyfikacjami. Poziom nadzoru i dalsze badania wykonywane przez wytwórcę są proporcjonalne do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały.

7.26. Banki krwi i banki tkanek lub komórek autoryzowane i nadzorowane zgodnie z przepisami Unii Europejskiej dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub dla komórek krwiopochodnych przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi nie wymagają przeprowadzenia audytu przez wytwórcę ATMP, obejmującego sprawdzenie zgodności z wymaganiami dyrektywy 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Zaleca się jednak, aby umowa między wytwórcą ATMP a bankiem krwi lub bankiem tkanek lub komórek przewidywała możliwość wykonywania audytów przez wytwórcę. Ponadto, jeśli uzgodnione specyfikacje przewidują wymagania, które oznaczają, że bank krwi lub bank tkanek lub komórek powinien przeprowadzać działania dodatkowe w stosunku do tych, które zostały zatwierdzone i są nadzorowane przez organy kompetentne zgodnie z odpowiednimi przepisami, np. dodatkowe badania, powinien zostać zastosowany odpowiedni nadzór w odniesieniu do dodatkowego wymagania.

7.27. Oprócz specyfikacji dla materiałów wyjściowych umowa między wytwórcą ATMP (lub, jeżeli to właściwie, sponsorem lub podmiotem odpowiedzialnym) a dostawcą (w tym bankami krwi i bankami tkanek lub komórek) powinna zawierać jasne zapisy o przekazywaniu informacji dotyczących materiałów wyjściowych, w szczególności o wynikach badań wykonywanych przez dostawcę, danych dotyczących identyfikowalności, a także informacje dotyczące zdrowia dawcy, które mogą stać się dostępne dopiero po dostarczeniu materiału wyjściowego i które mogą mieć wpływ na jakość i bezpieczeństwo wytwarzanych z niego ATMP.

7.28. Ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych w łańcuchu dostaw zostaje poddane ocenie ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa wirusowego i mikrobiologicznego a także TSE. Wymagana jest zgodność z najnowszą wersją wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze.

7.29. Mogą być użyte tylko te materiały wyjściowe, które zostały zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.

7.30. Jeśli okres oczekiwania na wyniki badań potrzebnych do zwolnienia materiałów wyjściowych jest długi (np. testu sterylności), może być dopuszczalne rozpoczęcie procesu wytwarzania przed uzyskaniem wyników badań. Ryzyko użycia potencjalnie wadliwego materiału oraz ryzyko potencjalnego wpływu na inne serie mają być wyraźnie ocenione i zrozumiałe. W takich przypadkach produkt końcowy może być zwolniony tylko wtedy, gdy wyniki tych badań są satysfakcjonujące, jeżeli nie zostaną wprowadzone odpowiednie środki ograniczające ryzyko (także pkt 11.37–11.42).

7.31. Materiały wyjściowe przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane. Etykiety zawierają co najmniej następujące informacje:

1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
2) numer serii nadany przy przyjęciu;
3) warunki przechowywania;
4) status materiału (np. w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
5) termin ważności lub termin ponownego badania.

7.32. W przypadku kiedy system magazynowania jest w pełni skomputeryzowany, wszystkie powyższe informacje nie muszą być dostępne w formie czytelnej na etykiecie. Używanie zautomatyzowanych systemów (np. kodów kreskowych) jest dopuszczalne.

Przetwarzanie materiałów wyjściowych

7.33. Jakość ATMP jest zależna od jakości materiałów wyjściowych. Komórki i tkanki pochodzące od człowieka muszą być zgodne z wymaganiami dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich, lub, jeżeli to właściwe, z przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej

krwi. Dalsze przetwarzanie lub wytwarzanie z użyciem wyżej wspomnianych materiałów odbywa się w warunkach Dobrej Praktyki Wytwarzania.

7.34. Jednak tam, gdzie etapy takie jak przemywanie, czy konserwacja są wymagane do odpowiedniego przygotowania komórek lub tkanek, mogą one również być wykonywane w miejscu pobierania komórek lub tkanek (np. w banku krwi lub banku tkanek lub komórek) zgodnie z wymaganiami Unii Europejskiej dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub dla komórek krwiopochodnych przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi.

7.35. W wyjątkowych sytuacjach dopuszcza się, aby wytwarzanie ATMP rozpoczęło się z użyciem wcześniej dostępnych komórek lub tkanek, dla których pewne wstępne etapy przetwarzania lub wytwarzania zostały przeprowadzone w warunkach innych niż wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania pod warunkiem, że niemożliwe jest zastąpienie takiego materiału materiałem wyprodukowanym zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Użycie komórek, które zostały oddzielone lub wyizolowane i zakonserwowane w warunkach innych niż wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytworzenia ATMP, powinno być wyjątkiem. Jest to możliwe tylko w przypadku, gdy wykonano analizę ryzyka w celu zidentyfikowania wymagań dotyczących badań niezbędnych do zapewnienia jakości materiału wyjściowego.

Pełna odpowiedzialność za jakość – jak również jej wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność produktu – spoczywa na wytwórcy ATMP (lub, jeśli dotyczy, sponsorze lub podmiocie odpowiedzialnym), nawet jeśli pewne działania zostały zlecone na zewnątrz. Zwolnienie takich komórek lub tkanek do użycia w procesie wytwarzania powinno być dokonane przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości po zweryfikowaniu ich jakości i bezpieczeństwa. Dodatkowo organy kompetentne powinny wyrazić zgodę na strategię kontroli w ramach oceny wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o wydanie pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych.

7.36. W przypadku wektorów i nagich plazmidów używanych jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych terapii genowej wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania mają zastosowanie od momentu utworzenia systemu banku komórek wykorzystywanego do wytworzenia wektora lub plazmidu do transferu genów.

Dodatkowe uwagi dotyczące komórek i tkanek ksenogenicznych

7.37. Użycie komórek lub tkanek ksenogenicznych do wytwarzania ATMP stwarza dodatkowe ryzyko przenoszenia znanych i nieznanych patogenów na ludzi, włącznie z potencjalnym ryzykiem wprowadzenia nowych chorób zakaźnych. Wybór dawców zwierzęcych musi być zatem ściśle kontrolowany. Zwierzęta źródłowe lub dawcy powinni być zdrowi i wolni od specyficznych patogenów i hodowane w warunkach wolnych od specyficznych patogenów, włączając w to monitoring zdrowia. Zwierzęta źródłowe lub dawcy powinni być hodowani specjalnie do tego celu w zamknięciu (w obiektach z systemami barierowymi). Zabrania się używania do wytwarzania ATMP komórek i tkanek ksenogenicznych pochodzących od dzikich zwierząt lub zwierząt z ubojni. Podobnie nie należy wykorzystywać komórek i tkanek pochodzących od zwierząt założycieli.

7.38. Należy wdrożyć odpowiednie środki, aby zidentyfikować i zapobiegać incydentom, które negatywnie wpływają na zdrowie zwierząt źródłowych lub dawców lub mogłyby negatywnie wpłynąć na systemy barierowe w obiekcie lub status zwierząt źródłowych lub dawców wolnych od specyficznych patogenów. Oprócz zgodności z przepisami dotyczącymi TSE inne przypadkowe czynniki budzące obawy powinny być monitorowane i rejestrowane (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). Przy tworzeniu programu monitorowania należy skorzystać ze specjalistycznej porady.

7.39. Przypadki złego stanu zdrowia występujące w stadzie badane są pod kątem możliwości dalszego wykorzystywania zwierząt pozostających w kontakcie ze zwierzętami chorymi (w procesie wytwarzania jako źródło materiałów wyjściowych i surowców, w kontroli jakości i badaniach bezpieczeństwa). Podejmowane decyzje są udokumentowane. Należy opracować procedurę wstecznej identyfikacji (tzw. procedurę look-back) mającą na celu identyfikację biologicznych substancji czynnych lub produktów leczniczych, które mogą ucierpieć wskutek wykorzystania lub włączenia materiałów zwierzęcych. Proces podejmowania decyzji może obejmować ponowne przeprowadzenie badań przechowywanych prób z poprzednich poborów pochodzących od tego samego dawcy zwierzęcego (jeżeli to właściwe) w celu określenia ostatniej negatywnej donacji.

7.40. Okres wycofania czynników terapeutycznych stosowanych w procesie leczenia zwierząt źródłowych lub dawców jest udokumentowany, a na jego podstawie należy określić czas, na jaki te zwierzęta zostaną usunięte z programu.

Seria siewna i system bankowania komórek

8.10. Zaleca się, aby system macierzystej i roboczej serii siewnej lub banku komórek stosowano do produktów alogenicznych, które nie wymagają zgodności między dawcą a pacjentem. Jednak założenie serii siewnej lub banku komórek nie jest obowiązkowe.

8.11. Używane serie siewne i banki tkanek, w tym generacji macierzystych i roboczych, powinny być tworzone w warunkach odpowiadających wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania. Warunki te obejmują odpowiednio kontrolowane środowisko zapewniające ochronę serii siewnych i zbankowanych komórek oraz personelu zaangażowanego w powyższe działania. Podczas zakładania serii siewnych lub bankowania komórek żadna inna operacja z wykorzystaniem żywych lub zakaźnych materiałów (np. wirusów, linii komórkowych lub szczepów komórek) nie powinna być równocześnie prowadzona w tym samym obszarze.

8.12. Liczba generacji (podwojeń, pasaży) powinna być zgodna ze specyfikacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu albo pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

8.13. Dokumentacja etapów poprzedzających otrzymanie macierzystej serii siewnej lub banku komórek powinna być dostępna w celu zapewnienia ich identyfikowalności, w tym dokumentacja dotycząca składników stosowanych w trakcie rozwoju produktu, mających potencjalny wpływ na jego bezpieczeństwo (np. odczynników pochodzenia biologicznego), poczynając od pierwotnego źródła i rozwoju genetycznego, jeżeli dotyczy.

8.14. Wszechstronna i kompletna informacja dotycząca serii siewnej i banków komórek utworzonych w przeszłości (przed obowiązywaniem rozporządzenia nr 1394/2007) może być niedostępna. Użycie materiałów wyjściowych pochodzących z takich serii siewnych lub banków komórek może być akceptowalne tylko w wyjątkowych przypadkach, pod warunkiem opracowania rozszerzonej charakterystyki rekompensującej brakujące informacje. Ponadto właściwe organy powinny wydać zgodę na taką strategię w kontekście oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego.

8.15. Badanie bezpieczeństwa i charakterystyka banku komórek są ważne dla powtarzalności następujących po sobie serii oraz dla ochrony przed zanieczyszczeniem przypadkowymi czynnikami. Serie siewne i banki komórek powinny być przechowywane i wykorzystywane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń (np. przechowywane w szczelnych pojemnikach w fazie parowej ciekłego azotu) i powstanie niepożądanych zmian. Środki kontroli, uwzględniające zakaźny charakter materiałów, są stosowane w zakresie przechowywania w tym samym obszarze lub przy użyciu tego samego sprzętu różnych serii siewnych lub komórek w celu zapobieżenia ich pomieszaniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.

8.16. Pojemniki używane do przechowywania są szczelnie zamknięte, czytelnie opisane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Ewidencja pojemników i ich zawartości musi być prowadzona. Temperatura przechowywania jest stale monitorowana a zapisy z monitoringu są archiwizowane. Należy rozważyć stosowanie systemów alarmowych w zależności od krytyczności. Gdy używany jest ciekły azot, jego poziom jest monitorowany. Odchylenia od założonych limitów oraz podjęte działania korygujące i zapobiegawcze powinny być rejestrowane.

8.17. Po utworzeniu banku komórek, macierzystej serii siewnej lub wirusowej serii siewnej należy postępować zgodnie z procedurami kwarantanny i zwolnienia. Potwierdzenie stabilności i odzysk materiału siewnego lub zbankowanego powinny być dokumentowane, a zapisy prowadzone w sposób umożliwiający ocenę trendów. W przypadku badanego ATMP podejście stopniowe jest akceptowalne. W związku z tym wstępne dane dotyczące stabilności (np. z wcześniejszych faz rozwoju lub z odpowiednich komórek modelowych) powinny być dostępne przed użyciem produktu w badaniu klinicznym, a dane z badań stabilności powinny być uzupełnione rzeczywistymi danymi z badania klinicznego w miarę jego zaawansowania.

8.18. Pojemniki wyjęte z jednostek utrzymujących warunki kriogeniczne mogą być ponownie do nich wprowadzone tylko wtedy, gdy można udokumentować, że odpowiednie warunki były utrzymywane.

8.19. Dostęp do banku komórek powinien być ograniczony tylko do osób upoważnionych.

Pula komórek

8.20. Produkty pochodzenia komórkowego często otrzymuje się z hodowli o określonej, limitowanej liczbie pasaży. Podczas gdy bank komórek jest oparty na systemie dwustopniowym (banku macierzystego i roboczego), to liczba cykli produkcyjnych z utrzymywanej puli komórek jest ograniczona liczbą porcji otrzymanych po namnożeniu komórek i nie obejmuje całego cyklu życia produktu. Zmiany w puli komórek (w tym wprowadzanie do niej komórek od nowych dawców) powinny zostać uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego, a wdrożone postępowanie powinno być zgodne z zapisami w powyższych dokumentach.

8.21. W celu zminimalizowania ryzyka utraty całej puli komórek zaleca się jej podzielenie i przechowywanie rozdzielonych części w oddzielnych lokalizacjach. Kontrola we wszystkich miejscach przechowywania powinna zapewniać, że zostały spełnione wymagania zapisane w powyższych punktach.

8.22. W przypadku korzystania z puli komórek postępowanie z materiałem, przechowywanie i zwalnianie komórek powinno odbywać się zgodnie z regułami przedstawionymi powyżej dla banku komórek. Dotyczy to również puli komórek lub banków komórek i wirusowych puli siewnych założonych przed wejściem w życie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i rozporządzenia nr 1394/2007.

8.23. Procesy tworzenia nowych puli komórek, banku komórek oraz wirusowej puli siewnej powinny odbywać się zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania. W wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach może być akceptowalne użycie puli komórek, banku komórek albo wirusowej puli siewnej założonej przed wejściem w życie rozporządzenia nr 1394/2007 bez pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach należy przeprowadzić analizę ryzyka w celu określenia wymagań dotyczących badań koniecznych do potwierdzenia jakości materiału wyjściowego. We wszystkich przypadkach całkowita odpowiedzialność za jakość i jej wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczność produktów spoczywa na wytwórcy ATMP lub w stosownych przypadkach na sponsorze lub posiadaczu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

8.24. Wykorzystanie materiałów wyjściowych pochodzących z puli komórek, banku komórek lub wirusowej puli siewnej założonych przed wejściem w życie rozporządzenia nr 1394/2007 niegwarantujących zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno być zatwierdzane przez właściwe organy w ramach oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego.

Produkcja – zasady ogólne

9.10. Operacje produkcyjne, tj. napełnianie, pakowanie i, jeżeli ma to zastosowanie, kriokonserwacja – powinny przebiegać według jasno określonych procedur, zaprojektowanych w sposób zapewniający jakość produktu, spójną produkcję (odpowiednio dla danego etapu rozwoju) oraz być zgodne z wymogami zawartymi w zezwoleniu na wytwarzanie, pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

9.11. W przypadku badanych ATMP wiedza o produkcie i jego znajomość mogą być ograniczone, w szczególności w odniesieniu do wczesnych etapów badań klinicznych (faza I i faza I/II). Uznaje się zatem, że proces wytwarzania (w tym kontrole jakości) może wymagać dostosowania, gdy wzrasta wiedza na temat procesu. W początkowej fazie rozwoju krytyczne znaczenie ma ścisłe kontrolowanie i dokumentowanie procesu wytwarzania. Oczekuje się, że proces wytwarzania i kontrole jakościowe stają się bardziej udoskonalone w miarę postępu rozwoju.

9.12. Procesy wytwarzania i programy ich kontroli powinny być regularnie poddawane przeglądowi i powinny być odpowiednio udoskonalane stosownie do okoliczności. Podczas gdy jest to szczególnie istotne na wczesnych etapach badań klinicznych, ważne jest także, aby brać pod uwagę kroki niezbędne dla redukcji zmienności procesu i zwiększenia odtwarzalności na różnych etapach cyklu życia.

9.13. W przypadku wprowadzenia każdego nowego przepisu wytwarzania lub procesu wytwarzania należy podjąć kroki wykazujące ich odpowiedniość. Przed wprowadzeniem powinno się rozważyć skutki zmian w produkcji w odniesieniu do jakości produktu końcowego i powtarzalności produkcji odpowiednio dla danego etapu rozwoju. Wszelkie zmiany dotyczące przepisu wytwarzania lub metody wytwarzania powinny być zarządzane zgodnie z zasadami określonymi w pkt 6.16–6.24.

9.14. O ile to możliwe, powinno się unikać wszelkich odchyleń od instrukcji lub procedur. W przypadku wystąpienia odchylenia powinno ono zostać zatwierdzone na piśmie przez osobę odpowiedzialną po dokonaniu oceny jego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność przy udziale Osoby Wykwalifikowanej, stosownie do przypadku. Odchylenia powinny być wyjaśnione w celu określenia przyczyny pierwotnej oraz wdrożenia odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych.

Postępowanie z materiałami i produktami przychodzącymi

9.15. Wszystkie przypadki korzystania z materiałów i produktów (takie jak przyjmowanie i kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie i pakowanie) powinny odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i być rejestrowane w odpowiedni sposób. Program kontroli powinien być dostosowany do ryzyka.

9.16. Wszystkie przychodzące materiały powinny zostać zbadane w celu upewnienia się, że przesyłka odpowiada zamówieniu. Szczegółowe wymogi dotyczące surowców i materiałów wyjściowych są opisane w pkt 7.10–7.40. W przypadku innych materiałów poleganie na dokumentacji dostarczonej przez strony trzecie (np. dostawcę) jest dopuszczalne pod warunkiem, że wszystkie ryzyka są odpowiednio rozumiane, a odpowiednie środki są wprowadzone w celu wyeliminowania ryzyk lub ograniczenia ich do

akceptowalnego poziomu (np. kwalifikacja dostawców). Tam, gdzie jest to konieczne, potwierdzenie tożsamości lub badania powinny być brane pod uwagę.

9.17. Przychodzące materiały oraz produkty końcowe są natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub obrotu.

9.18. Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem powinny zostać zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości przed użyciem do produkcji po sprawdzeniu zgodności z odpowiednimi specyfikacjami.

9.19. Wszystkie materiały i produkty powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach w celu zapewnienia jakości i w sposób uporządkowany, aby umożliwić rozdzielenie serii i rotację zapasów. Szczególną uwagę należy zwrócić na wdrożenie odpowiednich środków, aby zapobiec pomieszaniu produktów autologicznych i innych przeznaczonych do tego produktów (np. produktów przeznaczonych dla konkretnych pacjentów).

9.20. Podczas procesu wytwarzania wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia są oznakowane etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu leczniczego lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy, jeżeli ma to zastosowanie, oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe, określa się etap produkcji.

9.21. Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne i jednoznaczne. Zaleca się dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste). Należy zweryfikować zgodność etykiet z warunkami przechowywania lub przetwarzania (np. bardzo niskie temperatury przechowywania, łaźnia wodna).

9.22. W razie potrzeby pojemniki powinny być czyszczone. Uszkodzenie pojemników i wszelkie inne zdarzenia, które mogłyby negatywnie wpłynąć na jakość materiału, powinny zostać zbadane, zarejestrowane i zgłoszone do osoby odpowiedzialnej za kontrolę jakości.

Instalacje pomocnicze – woda

9.23. Woda używana do wytwarzania ATMP powinna być odpowiedniej jakości i regularnie kontrolowana w celu potwierdzenia braku zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych oraz, w stosownych przypadkach, zanieczyszczeń endotoksynami.

9.24. Należy zachować ostrożność w utrzymaniu systemów wody w celu uniknięcia ryzyka rozwoju drobnoustrojów. W przypadku wody do wstrzykiwań wyprodukowanej w miejscu wytwarzania szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie wzrostowi drobnoustrojów, np. przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70°C.

9.25. Rurociągi z wodą do wstrzykiwań, wodą oczyszczoną oraz, jeżeli to potrzebne, inne rurociągi wodne powinny być sanityzowane według pisemnych procedur, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środki, które mają być podjęte. Po każdej chemicznej sanityzacji systemu wody należy zastosować zwalidowaną procedurę płukania w celu zapewnienia, że czynnik sanityzujący został skutecznie usunięty.

9.26. Stosowanie wody do wstrzykiwań w pojemnikach spełniającej wymagania monografii 0169 Farmakopei Europejskiej eliminuje, przewidzianą w poprzednich punktach, potrzebę wykazania odpowiedniej jakości wody do wstrzykiwań.

Instalacje pomocnicze – gazy medyczne

9.27. Gazy wykorzystywane w produkcji ATMP powinny być odpowiedniej jakości.

9.28. Tam, gdzie to możliwe, gazy, które mają bezpośredni kontakt z produktem w trakcie wytwarzania powinny być zgodne z wymogami Farmakopei Europejskiej. Zastosowanie gazów jakości technicznej powinno być oparte na analizie ryzyka, a ich jakość opisana w dokumentacji badań klinicznych lub dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

9.29. Gazy wykorzystywane w aseptycznych warunkach pracy lub gazy które wchodzą w kontakt z produktem, należy poddać filtracji sterylizującej. Integralność krytycznych filtrów do gazu powinna być potwierdzana w stosownych odstępach czasu uzasadnionych naukowo. W przypadku serii przeznaczonych dla więcej niż jednego pacjenta zasadniczo oczekuje się, że krytyczne filtry gazu należy zbadać przed zwolnieniem serii. Ciekły azot wykorzystywany do przechowywania komórek w zamkniętych pojemnikach nie musi być filtrowany.

Instalacje pomocnicze – para czysta

9.30. Woda wykorzystywana do produkcji pary czystej powinna być odpowiedniej jakości. Para używana do sterylizacji powinna być odpowiedniej jakości i wolna od domieszek na poziomie, który może spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu w produkcji

9.31. Przed rozpoczęciem każdej operacji wytwórczej należy podjąć kroki w celu zapewnienia, że obszar prac i wyposażenie są czyste i wolne od wszelkich materiałów wyjściowych, produktów lub pozostałości produktów lub dokumentów, które nie są wymagane w odniesieniu do bieżącej operacji. Należy zapobiegać pomieszaniu materiałów; należy podjąć specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia pomieszania materiałów autologicznych lub innych przeznaczonych do tego materiałów.

9.32. Na każdym etapie produkcji produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi, np. pyrogenami, endotoksynami, jak również cząstkami (szkłem i innymi cząstkami widocznymi i niewidocznymi okiem nieuzbrojonym). Należy także przedsięwziąć odpowiednie środki w celu ochrony przygotowania roztworów, buforów i innych dodatków przed ryzykiem zanieczyszczenia (lub w ramach obciążenia mikrobiologicznego wskazanego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego).

9.33. Ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego należy ocenić w odniesieniu do właściwości produktu (np. biologicznych cech materiałów wyjściowych, wytrzymałości na techniki oczyszczania) i procesu wytwarzania (np. stosowania procesów umożliwiających wzrost zanieczyszczenia mikroorganizmami pochodzącymi z zewnątrz). Jeżeli sterylizacja produktu końcowego nie jest możliwa, szczególną uwagę należy zwrócić na etapy wytwarzania, w których występuje narażenie na działanie środowiska (np. napełnianie).

9.34. We wszystkich etapach wytwarzania, które mogą prowadzić do niepożądanego tworzenia się aerozoli (np. wirowania, pracy pod próżnią, homogenizacji, działania ultradźwiękami), powinny zostać wdrożone odpowiednie środki ograniczające w celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego. Należy podjąć szczególne środki ostrożności podczas pracy z materiałami zakaźnymi.

9.35. Należy wprowadzić w życie środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym odpowiednie do zidentyfikowanych ryzyk. Środki, które można rozważyć w celu zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu, obejmują między innymi:

1) wydzielone pomieszczenia;
2) przeznaczenie całego obiektu produkcyjnego lub wydzielonych obszarów do prowadzenia produkcji kampanijnej, zgodnie z pkt 4.26;
3) stosowanie „zamkniętych systemów” produkcji i transportu materiałów oraz produktu między urządzeniami;
4) stosowanie śluz i kaskady ciśnień w celu ograniczenia potencjalnych zanieczyszczeń powietrza w określonym obszarze;
5) wykorzystanie technologii, wykorzystującej wyposażenie jednorazowego użytku;
6) odpowiednie procedury czyszczenia; procedury czyszczenia (np. technika, liczba etapów sanityzacji) powinny zostać dostosowane do właściwości produktu i procesu wytwarzania; w celu określenia niezbędnych procedur czyszczenia lub dekontaminacji, i ich częstotliwości, należy zastosować analizę ryzyka; jako minimum powinno się przeprowadzać odpowiednie czyszczenie lub dekontaminację po każdej serii; czyszczenie i dekontaminacja powinny być zwalidowane, jak wyjaśniono w pkt 10.28–10.35;
7) inne odpowiednie środki techniczne, takie jak przeznaczenie niektórych części urządzeń (np. filtrów) dla danego rodzaju produktu o danym profilu ryzyka;
8) inne odpowiednie środki organizacyjne, takie jak pozostawianie odzieży roboczej lub ochronnej w obszarach, gdzie produkowane są produkty o wysokim ryzyku zanieczyszczenia, właściwe sposoby postępowania z odpadami, zanieczyszczonymi popłuczynami, brudną odzieżą lub nakładające ograniczenia na przepływ personelu.

9.36. Program kontroli jest kompleksowy i uwzględnia wszystkie potencjalne ryzyka, w tym m.in. środki na poziomie obiektu, wyposażenia i personelu, kontrole materiałów wyjściowych i surowców, zastosowanie skutecznych procedur sterylizacji i sanityzacji i odpowiednich systemów monitorowania. Wszystkie zastosowane w miejscu wytwarzania środki powinny wyeliminować możliwość zanieczyszczenia wytwarzanych produktów. Nie można opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub badaniu produktu końcowego.

9.37. Skuteczność wprowadzonych środków powinna podlegać okresowemu przeglądowi zgodnie z ustalonymi procedurami. Ocena ta powinna prowadzić, w razie konieczności, do działań korygujących i zapobiegawczych.

9.38. Przypadkowe rozlanie, szczególnie w przypadku organizmów żywych, wymaga natychmiastowego podjęcia działań zabezpieczających. Powinny być dostępne skwalifikowane środki dekontaminacji, z uwzględnieniem organizmów użytych w produkcji, a także ryzyk związanych z istotnymi materiałami biologicznymi.

Wytwarzanie aseptyczne – zasady ogólne

9.39. Większość ATMP nie może być sterylizowana końcowo. W takich przypadkach proces wytwarzania powinien być prowadzony w sposób aseptyczny, tzn. w warunkach zapobiegających zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu. W szczególności wymagane jest, aby w przypadku wykonywania jakiejkolwiek czynności wytwórczej, podczas której produkt może być narażony na ryzyko zanieczyszczenia, stosować środki opisane w pkt 9.40–9.54.

9.40. Operacje wytwarzania powinny odbywać się w pomieszczeniach czystych o odpowiednim poziomie czystości środowiska: w systemach zamkniętych opisanych w pkt 9.41–9.45, w systemach otwartych opisanych w pkt 9.46–9.48 lub jako produkcja wewnątrz sterylnych zestawów jednorazowych, inkubacja w zamkniętych kolbach, workach lub fermentorach opisanych w pkt 9.49–9.54.

Produkcja w systemie zamkniętym

9.41. W izolatorze lub w izolatorach pracujących w nadciśnieniu klasa czystości powietrza D dla środowiska otaczającego jest dopuszczalna.

9.42. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja uwzględnia wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, np. jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz (otoczenie) izolatora, system dezynfekcji izolatora, proces transferu, a także jego integralność.

9.43. Monitorowanie jest prowadzone rutynowo i obejmuje częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów. Podczas transferu materiałów do oraz na zewnątrz izolatora, który jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń, należy wprowadzić odpowiednie środki kontroli.

9.44. Kiedy materiały są dostarczane lub usuwane z systemu zamkniętego bez zastosowania aseptycznych połączeń (np. przez stosowanie sterylnych złączek, stosowanie filtrów), system ten nie jest uważany za system zamknięty.

9.45. W wyjątkowych okolicznościach i pod warunkiem, że jest to należycie uzasadnione (np. w przypadku gdy wytwarzanie ATMP odbywa się w sali operacyjnej i nie jest możliwe przeniesienie produkcji do pomieszczenia czystego znajdującego się na zewnątrz, ponieważ czas między pobraniem produktu od dawcy i podaniem go pacjentowi, który znajduje się w sali operacyjnej w oczekiwaniu na podanie ATMP, jest bardzo krótki), systemy zamknięte mogą być zainstalowane w środowisku kontrolowanym, ale nieklasyfikowanym. Warunki panujące w sali operacyjnej, w której prowadzone są czynności wytwórcze, powinny być odpowiednie i wystarczające, aby zapewnić jakość i bezpieczeństwo produktu. Należy podkreślić, że jest to dopuszczalne jedynie w wyjątkowych przypadkach i że produkt nie powinien być w żadnym momencie wystawiony na środowisko (np. pomocne są wyniki z badania szczelności i kontroli ciśnienia w urządzeniu). Ponadto należy wykazać, że spodziewane korzyści kliniczne dla pacjenta są większe niż ryzyko związane z brakiem klasyfikowanego otoczenia.

Produkcja w systemie otwartym

9.46. Zgodnie z ogólną zasadą, jeżeli produkt jest wystawiony na działanie środowiska (np. warunki pracy zapewnione przez laminarny przepływ powietrza), przy przygotowaniu i napełnianiu aseptycznym wymagana jest krytyczna strefa czysta klasy A w otoczeniu klasy B.

9.47. Stosuje się również następujące zasady:

1) przygotowanie roztworów, które w trakcie procesu są poddawane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane przynajmniej w obszarze czystym klasy C;
2) podczas procesu wytwarzania wektorów wirusowych etap wzrostu przed filtracją sterylną może być wykonywany w krytycznej strefie czystej klasy A w otoczeniu klasy C lub filtracja sterylna oraz napełnianie powinny być wykonywane w krytycznej strefie czystej klasy A w otoczeniu klasy B, chyba że stosowany jest system zamknięty ze sterylnymi połączeniami.

9.48. W przypadku badanych ATMP stosowanych w bardzo wczesnej fazie lub podczas badań sprawdzających koncepcję są możliwe podejścia alternatywne pod warunkami wyjaśnionymi w pkt 2.48–2.54.

Produkcja wewnątrz sterylnych zestawów jednorazowych, inkubacja w zamkniętych kolbach, workach lub fermentorach

9.49. Jeżeli zamknięte kolby, worki, fermentory pozwalają na pełną izolację produktu od środowiska i zastosowanie miałyby odpowiednie zasady jak dla systemów zamkniętych, to byłyby uznawane za systemy zamknięte w środowisku klasy C, jeżeli są wdrożone odpowiednie środki kontroli w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego (np. odpowiednia kontrola materiałów, dróg przepływu personelu oraz czystości). Należy zwrócić szczególną uwagę, jeżeli materiały są następnie przemieszczane do pomieszczeń czystych o wyższej klasie czystości.

9.50. Materiały, sprzęt i inne wyposażenie, które są przekazywane do pomieszczeń czystych, nie mogą wprowadzać zanieczyszczeń. W tym celu są wykorzystywane sterylizatory przelotowe wmontowane w ścianę lub stosowane są inne skuteczne procedury (np. śluzy z zastosowaniem nadtlenku wodoru).

9.51. Sterylizacja materiałów i wyposażenia w innym miejscu jest dopuszczalna pod warunkiem, że proces sterylizacji jest zwalidowany oraz że zastosowane jest wielowarstwowe opakowanie (w miarę możliwości, w liczbie równej lub większej od liczby etapów wejścia do obszaru czystego), wprowadzone przez śluzę powietrzną przy zastosowaniu odpowiednich środków do sanityzacji powierzchni. Rekomenduje się, aby podłoża hodowlane były sterylizowane in situ, chyba że dostarczane są w postaci gotowej do użycia (np. poddane sterylizacji przez dostawcę).

9.52. Jeżeli sterylizacja wyposażenia, materiałów lub sprzętu nie jest możliwa, powinien zostać wdrożony ściśle kontrolowany proces w celu zminimalizowania ryzyka (np. potraktowanie bioptatu antybiotykami, filtracja sterylizująca surowców, odpowiednia dezynfekcja materiałów). Skuteczność tego procesu powinna być kontrolowana w odpowiednich odstępach czasu.

9.53. Dodawanie materiałów lub kultur do fermentorów lub innych zbiorników oraz próbkowanie powinny być wykonywane w ściśle kontrolowanych warunkach, aby zapobiegać zanieczyszczeniu. Należy podjąć starania w celu zapewnienia, że zbiorniki są prawidłowo podłączone w trakcie prowadzenia operacji załadunku materiałów lub próbkowania. Filtry sterylizujące w linii, wykorzystywane podczas rutynowego dodawania gazów, podłoży hodowlanych, kwasów oraz zasad, środków przeciwpiennych itp. do bioreaktorów, powinny być wykorzystane tam, gdzie to możliwe.

9.54. Warunki pobierania prób, dodawanie i transfery obejmujące wektory zdolne do replikacji lub materiały od zakażonych dawców powinny zapobiegać uwolnieniu materiału wirusowego lub zakażonego.

Walidacja procesu aseptycznego

9.55. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje test symulacji procesu. Badanie symulacyjne procesu aseptycznego jest odtworzeniem procesu wytwarzania z zastosowaniem sterylnego mikrobiologicznego podłoża hodowlanego lub placebo (np. podłoży hodowlanych komórek, które wspomagają wzrost bakterii) w celu sprawdzenia, czy procedury produkcyjne są wystarczające, aby zapobiec zanieczyszczeniu podczas produkcji. Wyniki i wnioski powinny być rejestrowane. Badanie symulacyjne procesu naśladuje tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces wytwarzania i powinno być prowadzone w tym samym obszarze, w którym ma miejsce produkcja. Badanie symulacyjne procesu powinno koncentrować się na wszystkich operacjach wykonywanych przez operatorów, w tym na etapach procesu z otwartym produktem. Bierze się również pod uwagę wszystkie potencjalne interwencje i specyficzne warunki (np. pracę w nocy).

9.56. Odpowiedni model symulacji procesu, np. użycie alternatywnego wyposażenia w zestawie produkcyjnym (materiału symulującego) jest dopuszczalne pod warunkiem, że jest to należycie uzasadnione.

9.57. Podejścia alternatywne mogą być również opracowywane w przypadku długotrwałych etapów procesu. Skrócony czas niektórych czynności (np. wirowania, inkubacji) podczas symulacji powinien być uzasadniony, uwzględniając ryzyka. W niektórych przypadkach dopuszczalne jest podzielenie procesu na kluczowe etapy, które są symulowane osobno pod warunkiem, że oceniane są również przejścia między poszczególnymi etapami. Kiedy do wytwarzania ATMP wykorzystywany jest zamknięty system, symulacja procesu powinna koncentrować się na działaniach związanych z podłączeniami do systemu zamkniętego.

9.58. W przypadku wytwarzania różnych rodzajów ATMP można rozważyć podejście oparte na regułach określenia grup i macierzy (ang. bracketing and matrix). W ramach podejścia związanego z grupowaniem tylko próby na niektórych skrajnych czynnikach projektowych zostałyby poddane pełnej symulacji procesu. Takie podejście można zaakceptować, jeśli postępowanie z różnymi produktami jest podobne (ten sam sprzęt i etapy procesu). W podejściu opartym na macierzy możliwe jest połączenie symulacji procesów dla różnych ATMP mających podobne etapy procesu pod warunkiem, że podejście oparte na macierzy objęło najgorszy przypadek. Łączne wykorzystanie grupowania i podejścia opartego na macierzy powinno być odpowiednio uzasadnione.

9.59. Napełnione pojemniki należy odwrócić w celu zapewnienia, że pożywka lub placebo dotyka wszystkich części pojemnika i jego zamknięcia. Napełnione pojemniki powinny być inkubowane. Wybór czasu trwania i temperatury inkubacji powinny być uzasadnione i odpowiednie dla procesu podlegającego symulacji i wybranego podłoża lub placebo.

9.60. Należy zidentyfikować wszystkie zanieczyszczenia z napełnionych pojemników. Wyniki należy oceniać, w szczególności w odniesieniu do jakości produktu i odpowiedniości procesu produkcyjnego. Celem powinien być brak wzrostu mikroorganizmów. Każdy wykryty wzrost mikroorganizmów

powinien zostać zbadany. Jeżeli wykrycie wzrostu mikroorganizmów wskazuje na potencjalny błąd systemowy, należy ocenić potencjalny wpływ na serie wyprodukowane od czasu ostatniego pomyślnie zakończonego badania symulacyjnego procesu oraz należy podjąć odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze.

9.61. Badanie symulacyjne jako wsparcie walidacji wstępnej powinno być wykonane z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla procesu wytwarzania.

9.62. Symulacja procesu (jedna próba symulacyjna) powinna być powtarzana okresowo, aby zapewnić ciągłą zdolność procesu i personelu do zagwarantowania wytwarzania w warunkach aseptycznych. Częstotliwość powinna być określona na podstawie oceny ryzyka, ale zazwyczaj nie powinna być niższa niż jeden raz na sześć miesięcy (dla każdego procesu wytwarzania).

9.63. Jednak w przypadku nieczęstej produkcji (tj. jeżeli odstęp czasu między produkcją dwóch serii jest dłuższy niż sześć miesięcy) dopuszczalne jest, aby badanie symulacyjne procesu odbywało się tuż przed produkcją kolejnej serii, pod warunkiem że wyniki badania symulacyjnego procesu są dostępne przed rozpoczęciem produkcji. Niemniej jednak w przypadku długich okresów braku aktywności (tj. ponad jeden rok) walidacja przed ponownym uruchomieniem produkcji powinna zostać wykonana z trzema próbami symulacyjnymi.

9.64. Rozważając częstotliwość badania symulacyjnego, wytwórca musi również uwzględnić znaczenie testu napełniania pożywką podczas szkolenia operatorów i ich zdolność do pracy w środowisku aseptycznym (zobacz pkt 3.12–3.19).

9.65. Symulacja procesu powinna być również prowadzona w przypadkach, gdy są wprowadzane istotne zmiany w procesie (np. zmiana systemu HVAC, urządzeń itd.). W tym przypadku są wymagane trzy próby symulacyjne.

Sterylizacja

9.66. Zastosowane procesy sterylizacji powinny być odpowiednie w odniesieniu do specyficznych cech produktu. W szczególności gdy wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych (np. matryc chemicznych) oraz surowców i substancji pomocniczych, należy zapewnić, że zastosowany proces sterylizacji (np. termiczny, napromienianie, filtracja lub dezaktywacja chemiczna) jest skuteczny pod względem usuwania zanieczyszczenia przy jednoczesnym zachowaniu aktywności materiałów wyjściowych, surowców i substancji pomocniczych.

9.67. Zastosowane procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Należy zwrócić szczególną uwagę, gdy przyjęta metoda sterylizacji nie jest zgodna z Farmakopeą Europejską. Dodatkowe wymagania dotyczące metod sterylizacji znajdują się w Aneksie 1 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia.

9.68. Roztwory lub płyny, których nie można wysterylizować w opakowaniu końcowym, powinny być filtrowane przez sterylny filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o co najmniej równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów do uprzednio wysterylizowanego pojemnika.

9.69. Filtr nie powinien mieć negatywnego wpływu na produkt, np. przez usunięcie składników lub uwalnianie do niego substancji. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzana przed użyciem w przypadku podejrzenia, że filtr może być uszkodzony, a także powinna być potwierdzona przez testowanie w linii natychmiast po użyciu za pomocą odpowiedniej metody, np. testu pęcherzykowego, dyfuzyjnego, wodnego lub ciśnieniowego. Jeżeli sprawdzenie integralności filtra nie jest możliwe, np. w przypadku serii o małych wielkościach, można zastosować podejście alternatywne, które powinno opierać się na ocenie ryzyka. Ten sam filtr nie powinien być używany do różnych serii. Ponadto ten sam filtr nie powinien być używany dłużej niż jeden dzień roboczy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

Pozostałe zasady prowadzenia operacji

9.70. Krytyczne parametry jakości określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego powinny być monitorowane w odpowiednich odstępach czasu. Gdy jest to technicznie możliwe, oczekuje się ciągłego monitorowania kluczowych parametrów procesu, np. w bioreaktorach. Wszelkie odchylenia powinny być rejestrowane i wyjaśniane, a podjęte działania również powinny być udokumentowane.

9.71. Należy przeprowadzać i dokumentować wszelkie niezbędne kontrole środowiska (patrz pkt 4.43–4.63).

9.72. W przypadku stosowania urządzeń do chromatografii należy wdrożyć odpowiedni program kontroli matryc, osłon i związanego z nimi wyposażenia (dostosowany do ryzyka), gdy są one wykorzystywane w produkcji kampanijnej i w środowiskach wieloproduktowych. Należy unikać ponownego wykorzystania tej samej matrycy na różnych etapach przetwarzania. Każde takie ponowne użycie

powinno być wspierane przez odpowiednie dane z walidacji. Należy określić kryteria akceptacji, warunki pracy, metody regeneracji, żywotność i metody sanityzacji lub sterylizacji kolumn chromatograficznych.

9.73. W przypadku gdy stosuje się promieniowanie jonizujące do wytwarzania ATMP, należy zastosować wymagania określone w Aneksie 12 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia.

Pakowanie

9.74. Odpowiedniość materiałów opakowaniowych bezpośrednich należy zapewnić, uwzględniając właściwości produktu i warunki przechowywania (np. produkty, które powinny być przechowywane w bardzo niskiej temperaturze). Specyfikacje określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego powinny być przestrzegane.

9.75. Poziom dokumentacji dotyczącej wykazania odpowiedniości materiału opakowaniowego bezpośredniego powinien być dostosowany do fazy rozwoju. W przypadku wytwarzania zarejestrowanych ATMP należy udokumentować wybór, kwalifikację, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów opakowaniowych bezpośrednich.

9.76. ATMP powinny być odpowiednio pakowane, aby utrzymać jakość produktu podczas przechowywania, przemieszczania i transportu. Szczególną uwagę należy zwrócić na zamknięcie pojemników, tak aby zapewnić ich integralność i jakość produktu. Dla zarejestrowanych ATMP procedury zamykania powinny zostać zwalidowane, a ich skuteczność powinna być weryfikowana w odpowiednich odstępach czasu. Walidacja z zastosowaniem materiałów zastępczych jest dopuszczalna, gdy dostępność materiałów jest ograniczona.

9.77. Należy sprawdzić, czy wszystkie czytniki kodów elektronicznych, liczniki etykiet lub podobne urządzenia działają poprawnie. Etykiety powinny być odpowiednie do warunków transportu i przechowywania, np. w bardzo niskich temperaturach.

9.78. Przed rozpoczęciem operacji etykietowania produktu obszar pracy i każdy używany sprzęt powinny być czyste i wolne od jakichkolwiek produktów, materiałów lub dokumentów, które nie są wymagane podczas bieżących operacji. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć pomieszania produktów i chronić produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.

Pakowanie – dodatkowe wymagania dotyczące badanych ATMP

9.79. Pakowanie i etykietowanie badanych ATMP jest bardziej złożone i bardziej podatne na błędy, które są trudniejsze do wykrycia, niż w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, szczególnie w przypadku zastosowania produktów „zaślepionych” o podobnym wyglądzie. Dlatego należy podjąć specjalne środki ostrożności.

9.80. Podczas pakowania badanych ATMP może być konieczne prowadzenie czynności dotyczących różnych produktów na tej samej linii pakującej w tym samym czasie. Ryzyko pomieszania produktów należy zminimalizować przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, jeśli to właściwe, oraz odpowiedniego szkolenia personelu.

9.81. Etykietowanie badanych ATMP powinno być zgodne z wymaganiami rozporządzenia nr 536/2014. Jeżeli konieczna jest zmiana terminu ważności, należy dołączyć dodatkową etykietę do badanego ATMP. Dodatkowa etykieta powinna podawać nowy termin ważności i powtórzyć numer serii. Ze względu na kontrolę jakości może on być nałożony na stary termin ważności, ale nie na pierwotny numer serii.

9.82. Przepakowywanie i ponowne etykietowanie powinny być wykonywane przez odpowiednio wyszkolony personel zgodnie z określonymi standardowymi procedurami operacyjnymi oraz powinny być sprawdzone przez drugą osobę.

9.83. Tam, gdzie produkty są „zaślepiane”, system zaślepiania należy opisać w Podstawowej Dokumentacji Produktu (patrz pkt 6.16–6.24). W przypadku gdy wytwórcy przekazano odpowiedzialność za generowanie kodów randomizacji, wytwórca powinien umożliwić dostęp do informacji o „odślepianiu” właściwemu personelowi odpowiedzialnemu za prowadzenie badania klinicznego w miejscu jego prowadzenia, zanim zostaną dostarczone badane produkty lecznicze. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć niezamierzonego „odślepiania” w wyniku zmian w wyglądzie między różnymi seriami materiałów opakowaniowych.

Produkty końcowe

9.84. Zgodnie z ogólną zasadą produkty końcowe należy poddać kwarantannie do czasu ich zwolnienia na warunkach ustalonych przez wytwórcę zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego. Uznaje się jednak, że ze względu na krótki okres przydatności do użycia fizyczna lub administracyjna kwarantanna ATMP nie zawsze jest możliwa. Zwolnienie produktów przed zakończeniem wszystkich badań kontroli jakości jest omówione w pkt 11.37–11.42.

9.85. Wypełnione pojemniki z produktami do podawania pozajelitowego powinny być kontrolowane indywidualnie pod kątem zanieczyszczenia czynnikami zewnętrznymi lub innych wad. Gdy przeprowadza się badanie wizualnie, powinno być ono wykonane w odpowiednich warunkach oświetlenia i tła.

9.86. Każda wykryta wada powinna zostać zarejestrowana i wyjaśniona. Wymagania określone w pkt 14.10–14.18 mają również zastosowanie w przypadku wykrytych na tym etapie wad.

9.87. Produkty końcowe są przechowywane w odpowiednich warunkach w celu zachowania jakości produktu i zapobiegania pomieszaniu. Szczególną uwagę należy zwrócić na wdrożenie odpowiednich środków zapobiegających pomieszaniu produktów autologicznych i innych produktów do tego przeznaczonych, tj. produktów przeznaczonych dla konkretnych pacjentów.

Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone

9.88. Materiały odrzucone powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie w wyznaczonych obszarach (np. pod zamknięciem). Materiały wyjściowe i surowce powinny być zwracane dostawcom lub usuwane ze środowiska produkcyjnego. Gdy jakiekolwiek działania zostaną podjęte, powinno to zostać zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.

9.89. Powtórne przetwarzanie produktów odrzuconych powinno być stosowane wyjątkowo. W przypadku zarejestrowanych ATMP powtórne przetwarzanie jest dozwolone tylko wtedy, gdy taka możliwość jest przewidziana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W przypadku badanych ATMP należy poinformować właściwe organy kompetentne, gdy wyjątkowo przeprowadza się powtórne przetwarzanie.

9.90. Ponadto użycie materiałów powtórnie przetworzonych jest możliwe tylko wtedy, gdy nie ma to wpływu na jakość produktu końcowego, a specyfikacje są spełnione. Potrzeba przeprowadzenia dodatkowych badań produktu końcowego, który został powtórnie przetworzony lub do którego został dodany powtórnie przetworzony produkt, powinna zostać oceniona przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości. Należy przechowywać zapisy z operacji powtórnego przetwarzania. Certyfikacja przez osobę wykwalifikowaną jest wymagana przed zwolnieniem produktu.

9.91. Produkty zwrócone, które znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, powinny być oznaczone jako zwrócone i oddzielone, aby nie były dostępne do dalszego zastosowania w praktyce klinicznej, z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie odpowiednia po ich krytycznej ocenie przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.

Kwalifikacja i walidacja – kwalifikacja pomieszczeń i urządzeń

10.10. Pomieszczenia i urządzenia używane do wytwarzania ATMP są kwalifikowane. Kwalifikacja pomieszczeń i urządzeń jest prowadzona w celu wykazania, że pomieszczenia i urządzenia są odpowiednie do zamierzonych operacji.

10.11. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji powinny być podejmowane w oparciu o udokumentowaną ocenę ryzyka. Ocena ryzyka jest brana pod uwagę w momencie wybierania strategii przeprowadzenia kwalifikacji pomieszczeń i urządzeń.

10.12. Pomieszczenia czyste są kwalifikowane zgodnie z normą ISO 14644-1 i poddawane rekwalifikacji w odpowiednich odstępach czasu zgodnie z normą ISO 14644-2. W szczególności raz w roku przeprowadza się okresowe badania klasyfikacyjne (zgodnie z ISO 14644-1), jednakże częstotliwość może zostać wydłużona na podstawie oceny ryzyka, a zakres systemu monitorowania oraz dane powinny być zgodne z limitami akceptacji lub poziomami zdefiniowanymi w planie monitorowania.

10.13. Jeżeli stosowane są systemy skomputeryzowane, ich walidacja powinna być proporcjonalna do wpływu tych systemów na jakość produktu. Zasady odnoszące się do walidacji systemów skomputeryzowanych są określone w Aneksie 11 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia. W przypadku systemów skomputeryzowanych wspomagających procesy krytyczne są ustanowione zasady postępowania w celu zapewnienia ciągłości w przypadku awarii systemu (np. system manualny lub alternatywny).

10.14. W odniesieniu do badanych ATMP należy co najmniej zweryfikować, czy systemy zapewniające wymaganą jakość powietrza (zgodne z normami ISO 14644-1 i ISO 14664-2) oraz pomieszczenia są odpowiednie w celu zapewnienia właściwej kontroli ryzyka zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i cząstkami mechanicznymi. Każdy inny aspekt pomieszczeń, który jest krytyczny w odniesieniu do konkretnych zagrożeń wynikających z zamierzonego procesu produkcyjnego, jest kwalifikowany (np. środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń podczas używania wirusowych wektorów replikujących). Urządzenia krytyczne również podlegają kwalifikacji.

10.15. Przed rozpoczęciem wytwarzania nowego typu ATMP w pomieszczeniach już skwalifikowanych wytwórca powinien ocenić konieczność ponownej rekwalifikacji, biorąc pod uwagę specyficzne ryzyka i właściwości nowego procesu wytwarzania lub nowego produktu. Na przykład, jeśli pomieszczenia

zostały skwalifikowane dla procesów otwartych, a zostanie wprowadzony proces zamknięty, można przyjąć, że istniejąca kwalifikacja pomieszczenia obejmuje najgorszy przypadek, a zatem rekwalifikacja nie jest konieczna. Przeciwnie, gdy pomieszczenia zostały poddane kwalifikacji dla prostych procesów wytwarzania, a zostanie wprowadzony bardziej złożony proces, który może np. wymagać dodatkowego poziomu zabezpieczeń, rekwalifikacja jest wymagana. Podobnie, jeśli zostanie wprowadzona znacząca zmiana w układzie pomieszczeń, wówczas należy przeprowadzić ocenę w celu określenia, czy wymagana jest rekwalifikacja.

10.16. Pomieszczenia i urządzenia są poddawane ponownej ocenie w określonych odstępach czasu w celu potwierdzenia, że są one odpowiednie do zamierzonych operacji.

Etapy procesu kwalifikacji

10.17. Ustanowienie specyfikacji wymagań użytkownika: wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien określić specyfikacje pomieszczeń i urządzeń. Specyfikacja wymagań użytkownika powinna zapewniać, że krytyczne cechy jakościowe produktu i zidentyfikowane ryzyka związane z procesami wytwórczymi są odpowiednio uwzględnione (np. środki zapobiegające zanieczyszczeniu krzyżowemu w przedsiębiorstwie, gdzie wytwarza się wiele produktów). Odpowiedniość materiałów, z których zbudowane są części urządzenia mające kontakt z produktem, powinny być również określone jako część specyfikacji wymagań użytkownika.

10.18. Kwalifikacja projektu (zwana dalej DQ) – w ramach kwalifikacji projektu wykazuje się i dokumentuje zgodność specyfikacji wymagań użytkownika z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

10.19. Weryfikacja zgodności z wymaganiami zawartymi w specyfikacji wymagań użytkownika – wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien zweryfikować, czy pomieszczenia i wyposażenie spełniają wymagania zawarte w specyfikacji wymagań użytkownika i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zazwyczaj weryfikacja obejmuje następujące etapy:

10.20. Kwalifikacja instalacyjna (zwana dalej IQ): Należy co najmniej sprawdzić, czy:

1) elementy, urządzenia, rurociągi i inne instalacje zostały zainstalowane zgodnie ze specyfikacją wymagań użytkownika;
2) instrukcje obsługi i konserwacji zostały dostarczone, jeżeli dotyczy;
3) aparatura kontrolno-pomiarowa jest odpowiednio kalibrowana i, gdy ma to zastosowanie, powiązane alarmy działają.

10.21. Kwalifikacja operacyjna (zwana dalej OQ) obejmuje testy potwierdzające, że pomieszczenia i urządzenia działają tak, jak to zaprojektowano (w tym w warunkach najgorszego przypadku).

10.22. Kwalifikacja procesowa (zwana dalej PQ) obejmuje testy potwierdzające, że pomieszczenia i urządzenia działają w sposób ciągły zgodnie z wymaganiami zamierzonego procesu wytwarzania (zakładając warunki najgorszego przypadku). Dopuszcza się przeprowadzenie kwalifikacji procesowej z wykorzystaniem zamienników lub materiałów symulujących produkt.

10.23. Wszelkie odchylenia są wyjaśniane przed przejściem do kolejnego etapu kwalifikacji. Jednakże w niektórych przypadkach dopuszcza się jednoczesne wykonanie IQ, OQ i PQ. Dopuszcza się również jednoczesne wykonanie walidacji procesu z PQ.

10.24. W przypadku gdy transport i instalacja nie mają wpływu na funkcjonalność urządzenia, przegląd dokumentacji i pewne testy mogą być przeprowadzone w siedzibie dostawcy (np. przez fabryczny test akceptacyjny), bez konieczności powtarzania odpowiednich elementów IQ lub OQ w miejscu wytwarzania.

10.25. Podobnie w przypadku walidacji kilku identycznych elementów urządzenia dopuszcza się, aby wytwórca ustanowił odpowiednią strategię badań opartą na ocenie ryzyka.

Dokumentacja kwalifikacyjna

10.26. Sporządza się raport podsumowujący wyniki i wnioski z przeprowadzonej kwalifikacji. W przypadku dokumentów dostarczanych przez strony trzecie (np. dostawców, instalatorów) wytwórca ATMP lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny ocenia, czy dostarczona dokumentacja jest wystarczająca lub czy powinny być przeprowadzone dodatkowe testy w celu potwierdzenia odpowiedniości urządzeń (np. kiedy brak jest pełnej informacji w odniesieniu do zamierzonego procesu wytwarzania, jeżeli urządzenie ma być używane w inny sposób niż zgodnie z przewidzianym przez producenta urządzenia itp.).

10.27. Jeżeli kwalifikacja pomieszczeń lub urządzeń jest zlecana stronie trzeciej, mają również zastosowanie zasady zawarte w pkt 13.10–13.19.

Walidacja czyszczenia

10.28. Należy zwalidować procedury stosowane do czyszczenia narzędzi i części sprzętu wielorazowego użytku, które mają kontakt z produktem.

10.29. Walidacja czyszczenia jest udokumentowanym dowodem, że dana procedura czyszczenia efektywnie i w sposób powtarzalny usuwa zanieczyszczenia, pozostałości po poprzednim produkcie i środkach czyszczących poniżej uprzednio ustalonego limitu. Może występować więcej niż jeden sposób przeprowadzania walidacji czyszczenia. Celem jest wykazanie, że proces czyszczenia stale spełnia wcześniej określone kryteria akceptacji. Ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego i endotoksynami należy odpowiednio ocenić.

10.30. Przy opracowywaniu strategii walidacji czyszczenia bierze się pod uwagę następujące elementy:

1) zidentyfikowanie czynników, które wpływają na skuteczność procesu czyszczenia (np. operatorzy, czas płukania, czyszczenie sprzętu i ilość stosowanych środków czyszczących), w przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować najgorszy przypadek;
2) odstęp czasu między wytwarzaniem i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym użyciem, aby określić maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między tymi działaniami;
3) stosowanie materiałów symulujących może być uzasadnione w przypadku niedoboru materiałów wyjściowych.

10.31. Procedury czyszczenia ściśle powiązanych ATMP nie muszą być indywidualnie zwalidowane. Jest akceptowalne jedno badanie walidacyjne, które uwzględnia najgorszy przypadek.

10.32. Walidację czyszczenia należy opisać w dokumencie, który powinien obejmować:

1) szczegółowe procedury czyszczenia dla każdego elementu urządzenia: podejścia polegające na grupowaniu (projekt zakłada, że walidacja skrajnych warunków jest reprezentatywna dla walidacji pośrednich poziomów) są dopuszczalne, jeżeli zostanie to odpowiednio uzasadnione (np. czyszczenie zbiorników procesowych o tym samym rodzaju konstrukcji, ale o różnej pojemności); jeśli podobne typy urządzeń są zgrupowane razem, należy uzasadnić wybór specyficznego urządzenia do walidacji czyszczenia; wybór urządzenia powinien być reprezentatywny dla najgorszego przypadku (np. zbiornika o większej pojemności);
2) procedura próbkowania: próby należy pobrać metodą wymazową, metodą popłuczyn lub innymi metodami, w zależności od rodzaju stosowanych urządzeń produkcyjnych; materiały stosowane do pobierania prób i stosowane metody nie mogą wpływać na wynik badania; w przypadku wymazów należy pobrać próby z miejsca określonego jako najgorszy przypadek; należy wykazać, że odzysk z urządzenia jest możliwy dla stykającego się z nim produktu oraz stosowanego materiału próbnika i dla każdej użytej metody; odzysk z wszystkich próbkowanych z urządzenia materiałów mających kontakt z produktem musi być udowodniony dla wszystkich metod próbkowania;
3) zastosowane zwalidowane metody analityczne;
4) kryteria akceptacji, w tym naukowe uzasadnienie ustanowienia określonych limitów.

10.33. W celu udowodnienia, że metoda czyszczenia jest zwalidowana, procedura czyszczenia powinna być wykonana odpowiednią liczbę razy wyznaczoną na podstawie oceny ryzyka i spełniać kryteria akceptacji (zwykle co najmniej trzy kolejne serie). Walidacja czyszczenia może być zredukowana lub jest niewymagana, jeśli w procesie wytwarzania używane są materiały jednorazowego użytku.

10.34. Wizualna kontrola czystości jest ważną częścią kryteriów akceptacji walidacji czyszczenia. Jednak nie jest akceptowalne zastosowanie jej jako samodzielnego kryterium. Nie akceptuje się powtarzania czyszczenia i badań aż do osiągnięcia dopuszczalnego poziomu pozostałości.

Walidacja czyszczenia – podejście do badanych ATMP

10.35. W przypadku badanych ATMP akceptowalna jest weryfikacja czyszczenia. W takich przypadkach powinny istnieć dowody z przeprowadzenia weryfikacji, do uzasadnienia wniosku, że urządzenie jest czyste i gotowe do dalszego użycia.

Walidacja procesu

10.36. Walidacja procesu to udokumentowany dowód, że proces wytwarzania nieprzerwanie prowadzi do zamierzonych rezultatów zgodnych z określonymi parametrami. Z uwagi na właściwości materiałów wyjściowych uznaje się, że pewien stopień zróżnicowania produktu końcowego jest integralną cechą ATMP. Z tego względu celem walidacji procesu wytwarzania ATMP jest wykazanie, że właściwości wytworzonego produktu leczniczego zawierają się w określonym zakresie zgodnym z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

10.37. Podejście do procesu walidacji powinno być określone w protokole walidacji. Protokół powinien definiować i uzasadniać, jeśli dotyczy, krytyczne parametry procesu, krytyczne cechy jakości

i odpowiednie kryteria akceptacji oparte na wiedzy o procesie oraz danych uzyskanych w trakcie rozwoju. Przyjęte podejście powinno być odpowiednio uzasadnione. W stosownych przypadkach w protokole należy określić inne, niekrytyczne cechy i parametry procesu, które należy zbadać lub monitorować w trakcie walidacji. Należy uzasadnić wybór tych parametrów.

10.38. W protokole należy również uwzględnić:

1) wykaz urządzeń i obszarów używanych w procesie – uwzględniając urządzenia pomiarowe, monitorujące i rejestrujące – wraz z ich statusem kalibracji;
2) wykaz metod analitycznych wraz ze sposobem ich walidacji, jeżeli dotyczy;
3) proponowane kontrole międzyoperacyjne wraz z kryteriami akceptacji i uzasadnienie ich wyboru;
4) dodatkowe badania, jeśli są wymagane, z kryteriami akceptacji;
5) plan poboru prób i jego uzasadnienie;
6) metody rejestracji i oceny wyników;
7) opis procesu certyfikacji i zwalniania serii, jeżeli ma zastosowanie;
8) specyfikacje produktu końcowego zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

10.39. Jest akceptowalne, że minimum trzy kolejne serie wytworzone w rutynowych warunkach wystarczą do przeprowadzenia walidacji procesu. Inna liczba serii może być uzasadniona po przeanalizowaniu, czy stosowane są standardowe metody wytwarzania, czy podobne produkty lub procesy są już prowadzone w tym miejscu wytwarzania, jaka jest zmienność materiałów wyjściowych (autologiczne czy alogeniczne), jakie są wskazania kliniczne (np. choroby rzadkie, gdy zostanie wytworzonych tylko kilka serii).

10.40. Ograniczona dostępność komórek albo tkanek typowa dla większości ATMP wymaga opracowania pragmatycznego podejścia. Podejście do walidacji procesu powinno uwzględniać dostępną ilość tkanek albo komórek i powinno koncentrować się na uzyskaniu maksymalnej wiedzy o procesie z każdej wytworzonej serii. Zredukowanie walidacji procesu, o ile to możliwe, powinno być zrównoważone przez dodatkowe badania międzyoperacyjne, których wyniki potwierdzą odpowiedni przebieg procesu.

Walidacja przy użyciu materiałów zastępczych

10.41. Wykorzystanie materiału zastępczego może być akceptowalne, jeżeli występuje niedobór materiału wyjściowego (np. autologicznego ATMP, alogenicznego materiału od zgodnego dawcy, alogenicznego materiału, dla którego nie założono macierzystego banku komórek). Reprezentatywność zastępczego materiału wyjściowego należy ocenić, uwzględniając np. wiek dawcy, wykorzystywanie materiału pochodzącego od zdrowych dawców, użycie innej części anatomicznej (np. kości udowej zamiast kości biodrowej), inne cechy materiału (np. zastosowanie innych, odpowiednich typów komórek lub wykorzystanie komórek uzyskanych z wyższych pasaży niż to przewidziane w specyfikacji produktu).

10.42. Tam, gdzie to możliwe, należy rozważyć uzupełnienie zastępczych materiałów próbami rzeczywistych materiałów wyjściowych i zastosować je w kluczowych aspektach procesu wytwarzania. Np. dla ATMP opartych na modyfikacji komórek autologicznych stosowanych w celu leczenia zaburzeń genetycznych walidacja procesu z użyciem komórek autologicznych (zmienionych pod wpływem warunków) może być ograniczona do tych etapów procesu, które koncentrują się na genetycznej modyfikacji. Inne aspekty mogą być zwalidowane przy zastosowaniu odpowiednich, reprezentatywnych komórek zastępczych.

Walidacja równoczesna

10.43. Ze względu na ograniczoną dostępność materiałów wyjściowych lub gdy istnieje istotny stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta, może być zaakceptowana walidacja równoczesna. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej powinna być uzasadniona, a protokół walidacji opracowany. Regularne przeglądy danych z wytwarzania serii powinny być następnie stosowane w celu potwierdzenia, że proces zapewnia zgodność ze specyfikacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

10.44. W przypadku wyboru walidacji równoczesnej należy zapewnić wystarczające dane do wykazania, że seria spełnia określone kryteria. Wyniki i wnioski powinny być formalnie udokumentowane i dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przed certyfikacją serii.

Strategia walidacji dla pokrewnych produktów

10.45. Gdy ta sama platforma wytwarzania jest stosowana dla kilku pokrewnych produktów (np. genetycznie modyfikowanych komórek, w których wektory wirusowe są wytworzone według takiego samego procesu), zakres walidacji dla każdego nowego produktu powinien być oparty na uzasadnionej i udokumentowanej analizie ryzyka procesu. Powinien być wzięty pod uwagę zakres wiedzy o procesie, w tym dane z przeprowadzonych wcześniej walidacji, każdego istotnego etapu wytwarzania. Zatem jeśli pewne etapy wytwarzania pozostają takie same, to można ograniczyć walidację tylko do etapów będących nowymi w procesie.

Walidacja procesu – badane ATMP

10.46. Nie jest wymagane, aby proces wytwarzania badanych ATMP był zwalidowany, jednakże odpowiedni monitoring oraz środki kontroli muszą być wdrożone w celu zapewnienia zgodności z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Ponadto procesy aseptyczne oraz, jeśli dotyczy, procesy sterylizacji powinny być zwalidowane.

10.47. Dane z walidacji lub oceny procesu powinny być gromadzone przez cały czas rozwoju. Zaznaczyć trzeba, że w odniesieniu do badań klinicznych, które mają być dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne jest, aby wykazać, że proces wytwarzania badanych ATMP zapewnia powtarzalną produkcję.

Walidacja metod analitycznych

10.48. Walidacja metod analitycznych ma na celu zapewnienie, że metody analityczne są odpowiednie do zamierzonego celu. Procedury analityczne, które opisano w Farmakopei Europejskiej albo w farmakopei państwa członkowskiego lub też gdy są związane ze szczegółową monografią produktu i są wykonywane zgodnie z monografią, zazwyczaj uznawane są za zwalidowane. W takich przypadkach należy zweryfikować przydatność metody do zamierzonego celu.

10.49. Wszystkie metody analityczne należy zwalidować na etapie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Walidacja metod analitycznych – badane ATMP

10.50. Podczas rozwoju klinicznego stosowane jest podejście stopniowe:

1) eksploracyjne badanie kliniczne i pierwsze zastosowanie u ludzi – należy zwalidować badanie jałowości i obciążenie mikrobiologiczne; dodatkowo powinny zostać zwalidowane również inne badania mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta (np. kiedy stosowane są wektory retrowirusowe, należy zwalidować metodę analityczną do badania obecności części retrowirusa zdolnego do replikacji);
2) w trakcie rozwoju klinicznego należy potwierdzić przydatność metod analitycznych stosowanych do oceny krytycznych cech jakościowych (np. usuwania lub inaktywacji wirusa lub innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego), nie jest wymagana pełna walidacja; badania aktywności biologicznej należy zwalidować przed głównymi badaniami klinicznymi;
3) główne badania kliniczne: należy zwalidować metody analityczne stosowane w celu zwolnienia serii i badań stabilności.

Walidacja warunków transportu

10.51. Warunki transportu mogą mieć znaczący wpływ na jakość ATMP. Warunki transportu należy zdefiniować na piśmie.

10.52. Należy wykazać prawidłowość zdefiniowanych warunków transportu (np. temperatury, rodzaju pojemnika).

10.53. Spełnienie zdefiniowanych warunków transportu wykracza poza zakres wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i nie wchodzi w zakres odpowiedzialności wytwórcy, chyba że odpowiedzialność taka jest przyjmowana w drodze umowy.

Osoba Wykwalifikowana i zwalnianie serii – zasady ogólne

11.10. Każde miejsce wytwarzania ATMP w Europejskim Obszarze Gospodarczym musi posiadać co najmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną. Dopuszcza się, że dwa miejsca lub więcej miejsc wytwarzania mają do dyspozycji tę samą Osobę Wykwalifikowaną pod warunkiem, że nie będzie to negatywnie wpływać na wypełnianie, w sposób ciągły, obowiązków Osoby Wykwalifikowanej w danych miejscach wytwarzania.

11.11. Z zastrzeżeniem pkt 11.53–11.54 serie ATMP powinny być zwolnione do obrotu, do użytku w badaniach klinicznych lub dostarczone na rynek wyłącznie po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Dopóki seria nie zostanie zwolniona, powinna pozostać w miejscu wytwarzania lub powinna być wysłana w statusie kwarantanny do innego miejsca wytwarzania, zatwierdzonego w tym celu przez kompetentne władze. Istnieją zabezpieczenia zapewniające, że serie, które nie zostały certyfikowane przez Osobę Wykwalifikowaną, nie zostaną zwolnione. Mogą to być zabezpieczenia fizyczne, np. fizyczne rozdzielenie serii i użycie etykiet, albo elektroniczne rozdzielenie, m.in. przy zastosowaniu systemów skomputeryzowanych. W przypadku gdy serie, które nie zostały certyfikowane, są przewożone z jednego miejsca wytwarzania do innego, powinny zostać zastosowane zabezpieczenia zapobiegające przedwczesnemu zwolnieniu serii.

Osoba Wykwalifikowana

11.12. Oprócz wymagań przewidzianych dla Osoby Wykwalifikowanej dodatkowo Osoba Wykwalifikowana certyfikująca ATMP musi posiadać wykształcenie i doświadczenie odpowiednie do charakterystyki tych produktów, włączając w to biologię komórki i tkanki, techniki biotechnologiczne, przetwarzanie komórek, badania charakterystyki i efektywności działania. Osoby Wykwalifikowane powinny posiadać szczegółową wiedzę na temat rodzaju ATMP i etapów wytwarzania, za które ponoszą odpowiedzialność.

11.13. Główną odpowiedzialnością Osoby Wykwalifikowanej jest sprawdzenie i certyfikacja, że każda seria wyprodukowana na terenie Unii Europejskiej została wytworzona i skontrolowana zgodnie z:

1) wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenia badania klinicznego;
2) odpowiednimi przepisami dotyczącymi wytwarzania produktów leczniczych, w tym z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
3) odpowiednimi specyfikacjami produktu w kraju przeznaczenia (w przypadku eksportu).

11.14. Osoby Wykwalifikowane powinny mieć dostęp do:

1) niezbędnych informacji zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego w celu oceny, czy odpowiednie wymagania zostały spełnione, oraz
2) odpowiednich danych dotyczących całego procesu wytwarzania ATMP, w tym działań związanych z importem, jeżeli dotyczy.

Importowane ATMP

11.15. W przypadku importu badanych ATMP Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że jakość serii jest zgodna z warunkami pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego (w tym z warunkami Podstawowej Dokumentacji Produktu) i że została wytworzona zgodnie z wymaganiami jakościowymi co najmniej równoważnymi z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej.

11.16. W przypadku importu ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że jakość serii jest zgodna z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym przez przeprowadzenie pełnej analizy jakościowej i ilościowej substancji czynnej, jak również wykonanie wszelkich innych niezbędnych kontroli. Uznaje się jednak, że w odniesieniu do ATMP nie zawsze możliwe jest oddzielenie substancji czynnej od produktu końcowego. Strategia ponownego badania powinna odbywać się zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

11.17. Ponadto uzasadnione może być poleganie na badaniach przeprowadzonych w państwie trzecim w przypadku gdy ilość dostępnego materiału jest ograniczona (np. produktów autologicznych) lub krótki termin ważności produktu utrudnia powtórne badanie zwolnieniowe. W takich przypadkach badania w państwie trzecim powinny być prowadzone w miejscach wytwarzania posiadających certyfikat Dobrej Praktyki Wytwarzania uznawany w krajach Unii Europejskiej (w przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu) lub w warunkach równorzędnych do tych, które są stosowane w Unii Europejskiej (w przypadku badanych ATMP).

11.18. W przypadku gdy Osoba Wykwalifikowana chce polegać na badaniach prób pobranych w państwie trzecim, warunki transportu i przechowywania powinny być odpowiednie, aby zapewnić, że próby pobrane w państwie trzecim są reprezentatywne dla serii.

11.19. We wszystkich przypadkach warunki przechowywania i transportu należy sprawdzić przed certyfikacją każdej serii; warunki te muszą być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego.

Uznawanie oceny stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonej przez strony trzecie, np. audyty

11.20. W niektórych przypadkach Osoba Wykwalifikowana może opierać się na audytach przeprowadzanych przez strony trzecie, potwierdzających ogólną zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania w miejscach wytwarzania produktu. W takich przypadkach powinien istnieć wyraźny podział obowiązków, mają również zastosowanie wymagania określone w pkt 13.10–13.19.

11.21. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do wszystkich dokumentów, które ułatwią przegląd wyników audytu i dalsze poleganie na działalności zlecanej na zewnątrz.

Udział więcej niż jednej Osoby Wykwalifikowanej

11.22. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego, może wziąć na siebie pełną odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania serii lub odpowiedzialność ta może być dzielona z innymi Osobami Wykwalifikowanymi, które dokonały potwierdzenia określonych etapów wytwarzania i kontroli serii.

11.23. Gdy w miejscu wytwarzania prowadzone są tylko niektóre etapy wytwarzania serii, Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania musi poświadczyć co najmniej, że operacje przeprowadzane w tym miejscu wytwarzania przebiegały zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz warunkami określonymi w pisemnej umowie, wyszczególniającej działania, za które odpowiedzialne jest to miejsce wytwarzania.

11.24. W przypadku gdy w ocenie jednej serii bierze udział więcej niż jedna Osoba Wykwalifikowana, podział obowiązków między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii (w tym szczegóły odpowiedzialności za ocenę wszelkich odchyleń) są jasno ustalone w formie pisemnej.

11.25. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do dokumentacji istotnej dla działań, za które bierze odpowiedzialność.

Zwalnianie serii – proces zwalniania serii do obrotu

11.26. Proces zwalniania serii składa się z etapów opisanych w pkt 11.27–11.34.

11.27. Zwalnianie serii wymaga sprawdzenia, że proces wytwarzania i badania serii został przeprowadzony zgodnie z obowiązującymi wymaganiami, w tym:

1) wszystkie etapy wytwarzania, w tym kontrole i badania, zostały przeprowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego;
2) specyfikacje dotyczące surowców, materiałów wyjściowych (łącznie z matrycami i urządzeniami, które są częścią składową ATMP) i materiałów opakowaniowych są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego;
3) w przypadku produktów autologicznych (lub scenariusza zgodności doboru dawcy) sprawdzono zgodność między pochodzeniem materiału wyjściowego a biorcą (należy sprawdzić informacje na temat pochodzenia komórek lub tkanek);
4) substancje pomocnicze użyte w wytwarzaniu produktu końcowego są odpowiedniej jakości i zostały wyprodukowane w odpowiednich warunkach;
5) dla ATMP stosowane wyroby medyczne spełniają odpowiednie, ogólne wymagania dotyczące bezpieczeństwa stosowania w ramach prawodawstwa unijnego dotyczącego wyrobów medycznych i są one odpowiednie do zastosowania w produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej;
6) w stosownych przypadkach bezpieczeństwo wirusowe i mikrobiologiczne oraz TSE wszystkich materiałów użytych przy wytwarzaniu serii są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego;
7) wszystkie wymagane kontrole wewnątrzprocesowe i sprawdzenia, w tym monitorowanie środowiska, zostały przeprowadzone i istnieją odpowiednie zapisy;
8) wyniki badań kontroli jakości produktu końcowego są zgodne z odpowiednimi specyfikacjami;
9) dane z programu ciągłego badania stabilności umożliwiają certyfikację;
10) wpływ wszelkich odchyleń dotyczących wytwarzania produktów lub badań został oceniony i wszelkie dodatkowe kontrole i badania są zakończone;
11) wszystkie dochodzenia związane z certyfikowaną serią zostały zakończone i umożliwiają certyfikację serii;
12) program inspekcji wewnętrznych jest realizowany;
13) istnieją odpowiednie ustalenia dotyczące magazynowania i transportu;
14) obecność zabezpieczeń, jeżeli dotyczy.

11.28. Podczas gdy Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za zapewnienie, że powyższe weryfikacje zostaną wykonane, zadania te mogą zostać przekazane odpowiednio wyszkolonym pracownikom lub stronom trzecim.

11.29. W przypadku badanych ATMP, ilość dostępnych istotnych informacji będzie zależała od etapu rozwoju (np. wyroby medyczne stosowane w badanych produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej mogą również znajdować się w fazie badań i w takich przypadkach rolą Osoby Wykwalifikowanej jest zapewnienie, że specyfikacje jakościowe ustalone przez producenta są przestrzegane). W odniesieniu do badanych ATMP ocena Osoby Wykwalifikowanej opiera się na wszystkich dostępnych danych i informacjach istotnych dla jakości badanych ATMP.

11.30. Certyfikacja serii produktu końcowego przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana musi poświadczyć, że każda seria została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego oraz wszelkimi innymi stosownymi wymaganiami prawnymi, w tym z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

11.31. Certyfikacja jest odnotowana przez Osobę Wykwalifikowaną w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu, które muszą być aktualizowane na bieżąco. Rejestr lub równoważny dokument muszą pozostawać do dyspozycji właściwego organu kompetentnego przez rok

po upływie terminu ważności serii, której dotyczy, lub co najmniej przez pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który termin jest dłuższy.

11.32. W odniesieniu do badanych ATMP dokumentacja certyfikacji musi być przechowywana przez okres co najmniej pięciu lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto danej serii.

11.33. Przypisanie statusu zwolnienia serii jest to czynność, która faktycznie zwalnia serię do sprzedaży, eksportu lub w przypadku badanych ATMP do użycia w badaniu klinicznym.

11.34. Powiadomienie przez Osobę Wykwalifikowaną miejsca zwalniania serii (patrz pkt 11.33) o tym, że certyfikacja miała miejsce, powinno być udokumentowane i jednoznaczne.

Zwalnianie serii – dodatkowe uwagi dotyczące badanych ATMP

11.35. Badane ATMP powinny pozostawać pod kontrolą sponsora do czasu zakończenia dwustopniowej procedury: certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną i zwolnienia przez sponsora do użycia w badaniu klinicznym. Proces zwalniania produktu do użycia w badaniu klinicznym powinien zostać uzgodniony między sponsorem i wytwórcą, z uwzględnieniem terminu ważności produktu. Oba etapy powinny być udokumentowane w odpowiedni sposób.

11.36. W wyjątkowych przypadkach może nastąpić przekazanie badanych ATMP z jednego ośrodka badawczego do drugiego. W takiej sytuacji Osoba Wykwalifikowana w porozumieniu ze sponsorem powinna ustalić szczegółowe warunki, na jakich powinno odbyć się przekazanie.

Zwolnienie serii przed uzyskaniem wyników badań kontroli jakości

11.37. Ze względu na krótki okres ważności niektóre ATMP mogą zostać zwolnione przed zakończeniem wszystkich badań kontroli jakości. W takim przypadku możliwe jest przeprowadzenie procedury certyfikacji i zwolnienia serii na różnych etapach, np. opisanej w pkt 11.38 i 11.39.

11.38. Ocena przez wyznaczoną osobę lub osoby zapisów wytwarzania serii, wyników monitoringu środowiska, jeżeli są dostępne, oraz dostępnych wyników badań analitycznych do przeglądu w ramach przygotowań do wstępnej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną, która umożliwi zwolnienie produktu do podania pacjentowi.

11.39. Ocena końcowych badań analitycznych i innych dostępnych informacji celem przeprowadzenia końcowej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną.

11.40. Delegowanie zadań wyznaczonej osobie lub wyznaczonym osobom oraz opis procedury certyfikacji i zwalniania serii określone są w formie pisemnej.

11.41. Istnieje procedura opisująca środki, które należy podjąć, w tym współpracę z osobami zaangażowanymi w badania kliniczne, w przypadku gdy po zwolnieniu produktu uzyskano wyniki badań poza specyfikacją.

11.42. Uznaje się, że w przypadku ATMP produkty niezgodne ze specyfikacją nie zawsze są wynikiem błędów w procesie wytwarzania (np. czynniki idiopatyczne pacjenta). Należy zbadać wszystkie przypadki produktów niezgodnych ze specyfikacją, a w przypadku stwierdzenia błędu w procesie wytwarzania należy udokumentować odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze podjęte w celu zapobieżenia powtórzeniu się. W przypadku powtarzających się odchyleń należy ocenić konieczność zmian w procesie wytwarzania.

Procedura zwalniania serii w przypadku wytwarzania w kilku miejscach wytwarzania

11.43. Proces wytwarzania ma kluczowe znaczenie dla jakości, bezpieczeństwa i skuteczności ATMP, dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie, że proces wytwarzania i metody kontroli są zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego oraz że są przestrzegane wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Proces certyfikacji i zwolnienia serii, a także rola Osoby Wykwalifikowanej są ważnym etapem w tym zakresie.

11.44. Mogą występować przypadki, w których wytwarzanie ATMP musi odbywać się w miejscach w pobliżu pacjenta (np. ATMP z krótkim terminem ważności, kliniczne korzyści wynikające z wykorzystywania świeżych komórek w przeciwieństwie do zamrożonego materiału wyjściowego lub produktu końcowego, itp.). W takich przypadkach wytwarzanie ATMP może odbywać się w wielu miejscach, tak aby dotrzeć do pacjentów w całej Unii Europejskiej (wytwarzanie zdecentralizowane). Taka sytuacja może wystąpić zarówno dla ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak i dla badanych ATMP.

11.45. Proces certyfikacji i zwalniania serii ma szczególne znaczenie w przypadku ATMP wytwarzanych w kilku miejscach wytwarzania, co zwiększa ryzyko zmienności produktu, w szczególności przez proces certyfikacji i zwolnienia serii należy zapewnić, aby każda seria zwolniona w dowolnym miejscu została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub

pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, a także z innymi odpowiednimi przepisami prawa, w tym zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania. W tym celu należy wziąć pod uwagę następujące aspekty:

11.46. Należy ustanowić „główne miejsce”, które powinno znajdować się w Unii Europejskiej. Główne miejsce jest odpowiedzialne za nadzór nad pozostałymi miejscami wytwarzania. W tym celu główne miejsce wykonuje, co najmniej, następujące zadania:

1) zapewnienie, że osoby zaangażowane w proces certyfikacji i zwolnienia serii są odpowiednio wykwalifikowane i przeszkolone do wykonywania swoich zadań, oraz
2) przeprowadzanie audytów w celu potwierdzenia, że proces certyfikacji i zwolnienia serii jest zgodny z procedurą.

11.47. Podmiot odpowiedzialny lub sponsor mogą być ustanowieni „głównym miejscem” w przypadkach, gdy podmiot odpowiedzialny lub sponsor są również wytwórcą.

11.48. Powinny być pisemna umowa lub pisemne uzgodnienia techniczne między głównym miejscem i pozostałymi miejscami określające odpowiedzialność każdej ze stron, w tym odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej.

11.49. Etapy procesu certyfikacji i zwolnienia serii powinny być określone na piśmie (procedura). Zakres odpowiedzialności każdego miejsca wytwarzania oraz zaangażowanych uczestników powinien być jasno określony. Nie powinno być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się obowiązków personelu. W stosownych przypadkach proces powinien być opisany w odniesieniu do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego.

11.50. Osoba Wykwalifikowana ustanowiona w Unii Europejskiej powinna ponosić ostateczną odpowiedzialność za certyfikację serii. Powinna jednak istnieć możliwość polegania przez Osobę Wykwalifikowaną z głównego miejsca na danych oraz informacjach przekazanych jej przez wykwalifikowany i przeszkolony personel z pozostałych miejsc.

11.51. Jeżeli w pozostałych miejscach wytwarzania wystąpi odchylenie, powinno ono zostać zatwierdzone na piśmie przez odpowiedzialną osobę, po ocenie jego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność, w razie potrzeby przy udziale Osoby Wykwalifikowanej. Odchylenia powinny być badane w celu zidentyfikowania przyczyny pierwotnej i wdrożenia odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych. Wszelkie przypadki wad jakościowych, odchyleń lub niezgodności powinny być natychmiast zgłaszane do głównego miejsca.

Postępowanie z nieplanowanymi odchyleniami

11.52. Osoba Wykwalifikowana może potwierdzić zgodność i certyfikować serię, w przypadku gdy wystąpiło nieoczekiwane odchylenie związane z procesem wytwarzania lub badaniami analitycznymi, jeżeli produkt końcowy spełnia wymagania specyfikacji i pod warunkiem że:

1) przeprowadzono dogłębną ocenę wpływu odchylenia, która przemawia za stwierdzeniem, że zdarzenie nie ma negatywnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu, oraz
2) w stosownych przypadkach została oceniona konieczność włączenia odnośnej serii do programu ciągłego badania stabilności.

Podawanie pacjentowi produktów niespełniających wymagań specyfikacji

11.53. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne podanie pacjentowi komórek lub tkanek zawartych w opartych na komórkach i tkankach ATMP, które nie spełniają wymagań specyfikacji. Dostarczenie produktu do lekarza prowadzącego jest uzasadnione, jeżeli podanie danego produktu jest konieczne w celu uniknięcia natychmiastowego znacznego zagrożenia dla pacjenta i biorąc pod uwagę rozwiązania alternatywne dla pacjenta i konsekwencje wiążące się z nieotrzymaniem komórek lub tkanek zawartych w produkcie.

11.54. Po otrzymaniu zapotrzebowania od lekarza prowadzącego wytwórca powinien dostarczyć lekarzowi prowadzącemu ocenę ryzyka i powiadomić lekarza, że produkt leczniczy niezgodny z wymaganiami specyfikacji jest dostarczany lekarzowi na jego prośbę. Potwierdzenie lekarza prowadzącego o akceptacji produktu powinno zostać odnotowane przez wytwórcę. W przypadku badań klinicznych wytwórca powinien niezwłocznie powiadomić sponsora o takich zdarzeniach. Z kolei sponsor powinien poinformować właściwy organ kompetentny. W przypadku produktów wprowadzanych do obrotu należy poinformować podmiot odpowiedzialny i właściwy dla miejsca zwolnienia serii do obrotu organ nadzoru.

Kontrola Jakości – zasady ogólne

12.10. Kontrola Jakości ma na celu zapewnienie, że niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do sprzedaży lub dystrybucji, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako odpowiednia. Kontrola jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje, które mogą wpłynąć na jakość produktu.

12.11. Osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości zapewnia, że pomieszczenia i urządzenia, wykorzystywane do przeprowadzania czynności kontrolnych, są odpowiednio wyposażone i utrzymywane w odpowiednich warunkach oraz że personel jest odpowiednio przeszkolony. Kontrole międzyoperacyjne mogą być przeprowadzane w obszarze produkcji, o ile nie niosą żadnego ryzyka dla produktu.

12.12. Osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości nadzoruje wszystkie procedury kontroli jakości, w szczególności ponosi odpowiedzialność za następujące zadania:

1) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur kontroli jakości;
2) zatwierdzanie warunków badań zlecanych na zewnątrz;
3) kontrolę surowców, materiałów wyjściowych, wyrobów medycznych stosowanych w produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych (w tym ich zatwierdzanie lub odrzucanie); w przypadku produktów autologicznych lub produktów alogenicznych w procedurze dawcy zgodnego należy sprawdzić zgodność między pochodzeniem materiału wyjściowego a biorcą (należy sprawdzić informacje o pochodzeniu komórek, tkanek), gdy, wyjątkowo, wydawane są do produkcji materiały, dla których upłynął termin ważności, osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości powinna zapewnić ich jakość przez odpowiednie powtórne badanie;
4) nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi materiałów i produktów leczniczych, jeżeli to właściwe;
5) zapewnienie wykonywania wszystkich niezbędnych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
6) zapewnienie monitorowania stabilności produktów;
7) uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających związanych z jakością produktów.

12.13. Należy przechowywać odpowiednie zapisy związane z wyżej wymienionymi czynnościami. Należy wprowadzić pisemne procedury związane z czynnościami wymienionymi w pkt 12.12.3–12.12.6).

12.14. Personel kontroli jakości powinien mieć wstęp do obszarów produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia postępowań wyjaśniających, jeśli to konieczne. Wszystkie dokumenty potrzebne do oceny przez kontrolę jakości (np. opis procedur lub zapisów z procesu wytwarzania i badań) również powinny być dostępne.

Pobieranie prób – zasady ogólne

12.15. Próby powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z których zostały pobrane. Pojemniki zawierające produkt luzem, z których pobierane są próby, powinny być oznakowane. W przypadku prób sterylnych materiałów lub prób, które są pobierane w trakcie procesu wytwarzania, identyfikacja prób powinna być zapewniona za pomocą innych odpowiednich środków.

12.16. Pobieranie prób powinno być wykonane i zarejestrowane zgodnie z zatwierdzonymi procedurami, które opisują metodę pobierania prób, włączając wielkość próby, która ma być pobrana, środki ostrożności, których należy przestrzegać, warunki przechowywania itd. Pojemniki z próbami powinny posiadać etykietę określającą przynajmniej zawartość, numer serii i datę pobrania próby. Jeżeli pojemniki są zbyt małe, należy rozważyć użycie kodów kreskowych lub innych środków, które umożliwią dostęp do tych danych.

Przechowywanie prób

12.17. Próby są przechowywane głównie, aby mogły w razie potrzeby zostać poddane analizie podczas okresu przydatności serii, z której zostały pobrane (próby referencyjne) oraz w celach identyfikacyjnych (próba archiwalna całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego). Próby referencyjne i archiwalne w niektórych przypadkach mogą być identyczne (np. całkowicie zapakowane jednostki).

12.18. Ogólną zasadą jest, aby wielkość próby referencyjnej pozwalała na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii przewidzianych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Jednakże uznaje się, że nie zawsze jest to wykonalne z powodu niewystarczającej ilości materiału lub ograniczonej wielkości serii (np. produkty autologiczne, produkty alogeniczne od zgodnego dawcy, produkty stosowane w leczeniu rzadkich chorób, produkty stosowane w pierwszej fazie badań klinicznych wytwarzane w bardzo małej skali).

12.19. Próby archiwalne utrzymywane są w ich końcowych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów co opakowanie bezpośrednie, w którym produkt znajduje się na rynku.

12.20. Próby powinny być przechowywane zgodnie z warunkami przewidzianymi w informacji o produkcie. Jednakże w przypadku produktów i materiałów z krótkim terminem ważności należy starannie rozważyć zastosowanie innych warunków przechowywania, które zmaksymalizują stabilność (patrz poniżej).

12.21. Plan pobierania prób należy udokumentować. Należy dostosować plan pobierania prób do specyficznych cech produktu. Przy opracowywaniu strategii pobierania prób wytwórca powinien wziąć pod uwagę ryzyka, praktyczne ograniczenia, które mogą występować, oraz możliwe środki minimalizujące ryzyko (np. zwiększenie opierania się na badaniach wewnątrzprocesowych). Wytwórca należycie uzasadnia strategię pobierania prób.

12.22. W szczególności mają zastosowanie czynniki opisane w pkt 12.23–12.27.

12.23. Próby surowców: próby referencyjne krytycznych surowców (np. cytokinin, czynników wzrostu, enzymów, surowic) są ważne, aby sprawdzić ewentualne problemy z jakością produktu. Ocena, czy konkretne surowce są krytyczne, jest wykonywana przez wytwórcę (lub w stosownych przypadkach przez sponsora lub podmiot odpowiedzialny) i uwzględnia szczególne ryzyko i możliwe środki minimalizujące ryzyko (np. zwiększona kontrola jakości). Należy udokumentować podjęte decyzje. Próby krytycznych surowców należy przechowywać podczas ich terminu ważności.

12.24. Próby materiałów wyjściowych ogólnie należy przechowywać przez dwa lata po zwolnieniu serii. Uznaje się jednak, że przechowywanie prób może być trudne ze względu na niewielką ilość materiałów. Ze względu na ograniczenia wynikające z specyfiki materiału uzasadnione jest, aby nie przechowywać prób referencyjnych komórek lub tkanek wykorzystywanych jako materiał wyjściowy w przypadku autologicznych i określonych alogenicznych ATMP od zgodnego dawcy. W innych przypadkach, których dotyczy niedobór materiałów, strategia pobierania prób może zostać dostosowana pod warunkiem, że jest to uzasadnione, a odpowiednie środki minimalizujące ryzyko zostały wdrożone.

12.25. Próby substancji czynnych i produktów pośrednich: ogólnie należy przechowywać przez dwa lata po zwolnieniu serii. Uznaje się jednak, że w odniesieniu do ATMP nie zawsze jest możliwe wydzielenie próby materiałów wyjściowych, substancji czynnych, produktów pośrednich i produktu końcowego. W przypadku niedostatecznej ilości materiałów wyjściowych należy to uwzględnić w odniesieniu do wymagań w zakresie pozostawienia prób archiwalnych substancji aktywnych i produktów pośrednich.

12.26. Próby bezpośrednich materiałów opakowaniowych: próby bezpośrednich materiałów opakowaniowych ogólnie należy przechowywać w czasie trwania terminu ważności produktu końcowego, którego dotyczą. Przechowywanie prób bezpośredniego materiału opakowaniowego może nie być konieczne w określonych przypadkach, uwzględniając ryzyka materiału lub inne odpowiednie czynniki (np. zwiększona kontrola jakości, bezpośredni materiał opakowaniowy stanowiący wyrób medyczny). Decyzję o nieprzechowywaniu prób bezpośredniego materiału opakowaniowego należy odpowiednio uzasadnić i udokumentować.

12.27. Próba całkowicie zapakowanej jednostki (próba archiwalna) każdej serii produktu końcowego jest przechowywana przez okres co najmniej roku po upływie daty ważności. Nie ma konieczności przechowywania próby archiwalnej w przypadku produktów autologicznych lub alogenicznych od zgodnego dawcy jako jednostki wyprodukowanej z tkanki, komórki, którą należy podać pacjentowi. Jeśli nie jest możliwe przechowywanie próby archiwalnej, są akceptowane fotografie i kopie etykiet załączone do zapisów serii.

12.28. Okres przechowywania prób materiałów wyjściowych, substancji czynnych i produktów pośrednich jest dostosowany do stabilności i terminu ważności produktu, w związku z tym uzasadnione może być skrócenie tego okresu. W przypadku krótkiego terminu ważności wytwórca powinien rozważyć, czy przechowywanie prób w warunkach, które wydłużają termin ważności (tj. kriokonserwacja), jest odpowiednie do zamierzonego celu, np. kriokonserwacja świeżych komórek może spowodować, że próba będzie nieodpowiednia do określenia właściwości, ale może być odpowiednia do badania jałowości czy kontroli bezpieczeństwa wirusologicznego (objętość próby może być zredukowana zgodnie z zamierzonym celem). Jeśli zostanie uznane, że krioprzechowywanie jest nieodpowiednie do zamierzonego celu, wytwórca powinien rozważyć alternatywne sposoby (np. próby produktu pośredniego, takie jak komórki zróżnicowane).

Badania

12.29. Badania są istotne, żeby zapewnić, że każda seria spełnia wymagania odpowiednich specyfikacji. Badania kontroli wewnątrzprocesowej powinny być przeprowadzone na odpowiednich etapach produkcji w celu kontroli warunków, które są istotne dla jakości produktu.

12.30. Badanie krytycznych surowców, materiałów wyjściowych, substancji czynnych, produktów pośrednich, produktów końcowych oraz badanie stabilności należy przeprowadzać zgodnie z warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.

12.31. Metody badań powinny być zwalidowane. Do celów kwalifikacji i rutynowych badań powinno się ustanowić materiały referencyjne, jeśli są dostępne. W przypadku badanych ATMP poziom walidacji

powinien być współmierny do fazy rozwojowej i krytyczności wyników badań z uwzględnieniem ryzyk dla pacjenta (patrz pkt 10.48–10.50).

12.32. W związku z przeprowadzonymi badaniami należy przechowywać następujące zapisy:
1) nazwę materiału lub produktu leczniczego oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
2) numer serii oraz, o ile ma to zastosowanie, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
3) odesłania do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;
4) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odesłania do Certyfikatów Analitycznych;
5) daty przeprowadzonych badań;
6) inicjały osób, które wykonały badania, lub inny odpowiedni system identyfikacji;
7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia, o ile ma to zastosowanie, lub inny odpowiedni system identyfikacji;
8) jednoznaczne oświadczenie o zatwierdzeniu lub odrzuceniu bądź innej decyzji potwierdzone datą i podpisem osoby odpowiedzialnej;
9) odesłania do używanego sprzętu.

12.33. Materiały, odczynniki, podłoża hodowlane i wzorce porównawcze używane do badań kontroli jakości powinny być odpowiedniej jakości i powinny być stosowane zgodnie z instrukcjami. Jeżeli to niezbędne, weryfikacja tożsamości lub badanie tożsamości należy rozważyć po ich otrzymaniu lub przed użyciem.

Transfer techniczny metod badawczych

12.34. Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) jest opisany w szczegółowym protokole.

12.35. Protokół transferu obejmuje, miedzy innymi, następujące elementy:
1) określenie badań, które mają być przeprowadzone, oraz odpowiednich metod badań podlegających transferowi;
2) określenie dodatkowych wymagań w zakresie szkoleń;
3) określenie wzorców i prób podlegających badaniom;
4) określenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
5) kryteria akceptacji.

12.36. Odchylenia od protokołu zostaną zbadane przed zamknięciem transferu technicznego. Raport z transferu zawiera wyniki porównawcze procesu i identyfikuje obszary wymagające dalszej rewalidacji metody badania, jeżeli ma to zastosowanie.

Program ciągłego badania stabilności

12.37. Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy wdrożyć program w celu sprawdzenia, czy zgodnie z odpowiednimi warunkami przechowywania (jak przewidziano w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu) produkt jest zgodny ze specyfikacją w terminie ważności (tzw. program ciągłego badania stabilności). Metodologia programu ciągłego badania stabilności może różnić się od podejścia zastosowanego w celu uzyskania danych stabilności przedłożonych we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (np. inna częstotliwość badań), pod warunkiem że zostało to uzasadnione.

12.38. Program ciągłego badania stabilności odnosi się głównie do końcowego produktu leczniczego (tj. zwolnionego przez wytwórcę). Gdy produkty pośrednie mogą być przechowywane przez dłuższy czas, należy rozważyć włączenie do programu ciągłego badania stabilności tych serii, które zostały wytworzone z materiałów przechowywanych przez dłuższy czas. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania. Zastosowanie materiałów zastępczych (tj. materiału pochodzącego od zdrowych ochotników) jest dopuszczalne w przypadku produktów autologicznych (lub w procedurze zgodnego dawcy), których serię należy podawać pacjentowi w całości.

12.39. Liczba serii i częstotliwość badań są wystarczające do przeprowadzenia analizy trendów. Zazwyczaj uznaje się, że przynajmniej jedna seria w roku zostaje włączona do programu ciągłego badania stabilności, chyba że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii lub inna częstotliwość jest uzasadniona. Wyniki poza specyfikacją i znaczące nietypowe trendy należy poddać postępowaniu wyjaśniającemu oraz ocenić ich możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie i odpowiednio zgłosić do organów kompetentnych.

Działania zlecane na zewnątrz – zasady ogólne

13.10. Działania zlecane stronom trzecim (włączając usługi doradcze) powinny być regulowane przez pisemną umowę, która ustanawia obowiązki każdej ze stron. Odpowiednio, w przypadku wykrycia wad jakościowych, rola i obowiązki powinny być wyraźnie określone w umowie, a także, gdy ma to zastosowanie, obowiązki każdej ze stron w zakresie identyfikowalności.

Działania zlecane na zewnątrz – obowiązki zleceniodawcy

13.11. Przed zleceniem każdego działania na zewnątrz wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny, jako zleceniodawca, powinien ocenić, czy zleceniobiorca jest w stanie wykonać zlecone działania zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i innych regulacji mających zastosowanie, w tym zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

13.12. W wyjątkowych przypadkach, gdy działalność zlecana na zewnątrz jest wysoce specjalistycznym badaniem (np. badanie kariotypu), dopuszczalne jest, aby zleceniobiorca nie posiadał certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania pod warunkiem, że spełnione są odpowiednie standardy jakości (np. normy ISO) istotne dla działania zleconego na zewnątrz oraz że jest to należycie uzasadnione.

13.13. Zleceniodawca powinien dostarczyć zleceniobiorcy szczegółowe informacje na temat produktu lub procesu wytwarzania, a także wszelkie inne dane, które są niezbędne do prawidłowego wykonania zlecanych działań.

13.14. Zleceniodawca jest odpowiedzialny za przegląd i ocenę zapisów oraz wyników związanych z działaniami zlecanymi na zewnątrz.

Działania zlecane na zewnątrz – obowiązki zleceniobiorcy

13.15. Zleceniobiorca powinien podjąć wszelkie konieczne środki (np. odpowiednie pomieszczenia, sprzęt, przeszkolony personel), aby w odpowiedni sposób wykonywać zlecone działania. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu i utrzymaniu identyfikowalności.

13.16. Zleceniobiorca nie powinien wprowadzać zmian w procesie, pomieszczeniach, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach i wszelkich innych elementach związanych z działaniem zlecanym bez uprzedniego zatwierdzenia przez zleceniodawcę.

13.17. Wszystkie zapisy związane z działaniami zlecanymi oraz próby referencyjne powinny być przekazane zleceniodawcy lub powinien być mu przyznany do nich dostęp.

13.18. Nie jest dozwolone, aby zleceniobiorca podzlecał stronie trzeciej powierzone mu działania bez zgody zleceniodawcy.

13.19. Zleceniobiorca powinien umożliwić zleceniodawcy i właściwym organom kompetentnym przeprowadzanie audytów i inspekcji w związku ze zlecanymi mu działaniami.

Wady jakościowe i wycofanie produktu – wady jakościowe

14.10. Należy ustanowić system zapewnianiający, że wszelkie reklamacje dotyczące jakości, niezależnie od tego, czy otrzymane ustnie lub na piśmie, są rejestrowane i starannie zbadane. Personel odpowiedzialny za zarządzanie rozpatrywaniem reklamacji i postępowaniami wyjaśniającymi wady jakościowe powinien być niezależny od działów marketingu i sprzedaży, chyba że jest to uzasadnione. W przypadku gdy Osoba Wykwalifikowana zaangażowana w certyfikację serii objętych postępowaniem wyjaśniającym nie uczestniczy w tym postępowaniu, powinna ona być informowana w odpowiednim czasie.

14.11. Należy opracować procedury operacyjne określające działania, które należy podjąć po otrzymaniu reklamacji, dotyczące w szczególności identyfikacji przyczyn pierwotnych wad jakościowych, oceny ryzyk stwarzanych przez wady jakościowe, konieczności stosowania odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych, oceny wpływu wycofań na dostępność produktu leczniczego dla pacjentów, a także wewnętrznej i zewnętrznej komunikacji, która powinna być prowadzona. W przypadku gdy nie może być ustalona przyczyna pierwotna, należy zidentyfikować przyczyny najbardziej prawdopodobne.

14.12. Jeżeli po dostarczeniu produktu pojawią się dodatkowe informacje na temat zdrowia dawcy, człowieka lub zwierzęcia, mające wpływ na jakość produktu, wymagana jest analiza ryzyka, a także konieczność podjęcia działań korygujących lub zapobiegawczych.

14.13. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady jakościowej w serii, należy uwzględnić konieczność sprawdzenia innych serii lub w stosownych przypadkach innych produktów w celu ustalenia, czy są one również dotknięte tą wadą.

14.14. Postępowania wyjaśniające dotyczące wad jakościowych powinny zawierać przegląd wcześniejszych raportów dotyczących wad jakościowych lub wszelkie inne, istotne informacje wskazujące na specyficzne lub powracające problemy.

14.15. Podczas prowadzenia postępowań wyjaśniających priorytetem powinno być zapewnienie, że podjęto odpowiednie środki zarządzania ryzykiem, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjentów. Wszystkie decyzje i podejmowane środki powinny być dokumentowane. Skuteczność wprowadzonych działań korygujących lub zapobiegawczych powinna być monitorowana.

14.16. Zapisy dotyczące wad jakościowych powinny być przechowywane i wykorzystywane do oceny możliwości występowania powtarzających się problemów. Organy kompetentne powinny być

informowane w odpowiednim czasie w przypadku potwierdzonych wad jakościowych ATMP, które mogą skutkować wycofaniem produktu lub nietypowym ograniczeniem dostaw (wadliwa produkcja, pogorszenie jakości produktu, wykrycie sfałszowania, niezgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub Podstawową Dokumentacją Produktu lub wszelkie inne poważne problemy jakościowe). Nieplanowane odchylenia opisane w pkt 11.52 nie powinny być zgłaszane.

14.17. W przypadku ATMP wytwarzanych przez podmiot, który nie jest podmiotem odpowiedzialnym ani sponsorem, rola i obowiązki wytwórcy, podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora oraz jakichkolwiek innych istotnych stron trzecich związane z oceną, podejmowaniem decyzji, rozpowszechnianiem informacji, wdrażaniem działań zmniejszających ryzyko powinny być ustanowione na piśmie.

Wady jakościowe i wycofanie produktu – dodatkowe aspekty dotyczące badanych ATMP

14.18. Jeżeli protokół badania klinicznego wymaga zaślepienia badanych produktów leczniczych, wytwórca powinien wprowadzić procedurę szybkiego odślepienia produktów, jeżeli jest to konieczne, w celu bezzwłocznego wycofania. Wytwórca powinien zapewnić, aby procedura pozwalała zidentyfikować zaślepiony produkt tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.

Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające ryzyko

14.19. Środki podjęte w związku z wystąpieniem wad jakościowych powinny być proporcjonalne do ryzyk, a priorytetem powinna być ochrona pacjentów. W miarę możliwości działania, jakie należy podjąć, powinny zostać z wyprzedzeniem ustalone z właściwymi organami kompetentnymi.

14.20. Należy ustanowić pisemne procedury dotyczące wycofania produktów opisujące, w jaki sposób wszczyna się procedurę wycofania z rynku, kogo należy powiadomić w przypadku wycofania produktu, włączając odpowiednie organy i ośrodki badawcze, oraz w jaki sposób należy postępować z materiałem wycofanym z rynku. Procedura powinna przewidywać bilansowanie wydanych i odzyskanych ilości produktów i rejestrowanie postępów aż do zakończenia. Udokumentowane zniszczenie wadliwego produktu na terenie ośrodka badawczego jest akceptowalną alternatywą w stosunku do zwrotu produktu. Wycofane produkty powinny być jasno zidentyfikowane i składowane w wydzielonym miejscu.

14.21. Należy zadbać o to, aby można było rozpocząć operacje wycofywania, bezzwłocznie i w każdym czasie. W niektórych przypadkach i z myślą o ochronie zdrowia publicznego, może zajść konieczność wycofania z rynku produktów przed ustaleniem przyczyn pierwotnych lub pełnego zakresu wady jakościowej.

14.22. W celu zbadania skuteczności procedury wycofania, w przypadku ATMP dopuszczonych do obrotu, należy rozważyć możliwość przeprowadzania próbnych wycofań. Jednakże uznaje się, że wycofania próbne mogą nie być odpowiednie w określonych sytuacjach (np. autologicznych ATMP, alogenicznego materiału od zgodnego dawcy, w przypadku gdy czas między produkcją i podawaniem ATMP pacjentowi jest bardzo krótki).

14.23. Wszystkie właściwe organy kompetentne powinny być powiadamiane przed rozpoczęciem operacji wycofania, chyba że konieczne jest pilne działanie w celu ochrony zdrowia publicznego.

14.24. Powinien być ustalony plan działania dla przypadków, w których produkt nie może być wycofany, ponieważ został on już podany pacjentom.

14.25. Oprócz wycofań istnieją inne działania zmniejszające ryzyko, które mogą być wzięte pod uwagę w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadami jakościowymi, takie jak przekazywanie odpowiednich informacji personelowi medycznemu.

Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające ryzyko – dodatkowe aspekty dotyczące badanych ATMP

14.26. Procedury dotyczące odbioru badanych ATMP i dokumentowanie tego odbioru powinny być uzgadniane przez sponsora we współpracy z wytwórcą, jeśli są to różne podmioty. Wytwórca, badacz oraz przedstawiciel sponsora muszą znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru. W celu ułatwienia wycofania szczegółowa inwentaryzacja wysyłek wykonywanych przez wytwórcę powinna być przechowywana.

Środki kontroli środowiska dla ATMP zawierających lub składających się z GMO

15.10. Działania prowadzone na ATMP zawierających lub składających się z GMO mogą zwiększać ryzyko kontaminacji środowiska, dlatego też wymagają wprowadzenia dodatkowych środków kontroli. Po pierwsze należy przeprowadzić analizę ryzyka związaną z izolowanymi ATMP, jak również z ryzykiem w przypadku ekspansji zmodyfikowanych genów w komórkach permisywnych gospodarza. Rezultatem przeprowadzonej analizy ryzyka powinno być przypisanie wytwarzanych produktów do odpowiedniej kategorii określającej nieistotny, mały, średni lub wysoki stopień ryzyka dla środowiska.

15.11. Środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń w środowisku powinny być ustanowione w oparciu o ryzyko związane z produktem, w tym środki dotyczące projektowania pomieszczeń, środki organizacyjne i techniczne, a także środki dotyczące unieszkodliwiania odpadów.

15.12. W przypadku gdy wykorzystywane są wektory wirusowe o ograniczonej liczbie replikacji, należy wprowadzić środki mające zapobiec wprowadzaniu wirusów typu dzikiego, które mogą prowadzić do powstawania zrekombinowanych wektorów zdolnych do nowych replikacji. Działania na wektorach wirusowych powinny odbywać się w odizolowanych obszarach, w komorach bezpieczeństwa biologicznego lub izolatorach.

15.13. Należy wprowadzić właściwe środki zapewniające odpowiednią dekontaminację zanieczyszczeń przenoszonych przez personel i materiały podczas ich przemieszczania ze strefy z GMO do strefy bez GMO lub pomiędzy strefami z materiałami zawierającymi różne GMO. Tam, gdzie jest to możliwe, należy zapewnić jednokierunkowy przepływ personelu i materiałów.

15.14. Plan postępowania w nagłych wypadkach, dostosowany do poziomu ryzyka, powinien być dostępny w obszarze działania i opisywać czynności, które należy podjąć w razie przypadkowego uwolnienia czynników biologicznych do środowiska. Plan powinien przewidzieć podejmowane działania oraz środki służące zapobieganiu rozprzestrzenianiu się czynników biologicznych, ochronie personelu, czyszczeniu, usuwaniu zanieczyszczeń, gospodarce odpadami oraz powiadamianiu lokalnych organów kompetentnych i, gdy właściwe, służb ratunkowych.

15.15. W przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ocena ryzyka, środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń oraz plan postępowania w nagłych wypadkach powinny być częścią Planu Zarządzania Ryzykiem.

15.16. Przepisy niniejszego rozdziału nie pozostają w sprzeczności do wymagań przepisów rozdziału 2 oraz 2a ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. mikroorganizmach i organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2019 r. poz. 706 oraz z 2020 r. poz. 322), które mogą mieć zastosowanie do badanych ATMP.

Rekonstytucja produktu po zwolnieniu serii – działania w zakresie rekonstytucji

16.10. Działania związane z rekonstytucją mogą odbywać się w miejscu podawania (np. w aptekach szpitalnych), gdzie nie obowiązują wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

16.11. Do celów niniejszego załącznika pojęcie „rekonstytucji" obejmuje czynności wymagane po zwolnieniu serii i przed podaniem ATMP pacjentowi, a które nie mogą być uznane za etap wytwarzania (ścieranie i modelowanie są częścią procedur chirurgicznych i dlatego nie są ani wytwarzaniem, ani czynnością rekonstrukcji). Żadna działalność, która pociąga za sobą znaczącą manipulację, nie może być uważana za rekonstytucję (np. hodowla). Znaczące manipulacje powinny być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

16.12. Poniżej przedstawiono przykłady działań odnoszących się do ATMP związanych z rekonstytucją. Należy podkreślić, że przykłady te nie mogą być stosowane w odniesieniu do produktów leczniczych innych niż ATMP:

1) etapy rozmrażania, mycia, wymiany buforu, odwirowania niezbędne do usunięcia roztworu konserwującego (np. DMSO), usunięcie zanieczyszczeń związanych z procesem (pozostałości roztworu konserwującego, martwych komórek), w tym filtrowanie;
2) tworzenie lub ponowne tworzenie zawiesiny, rozpuszczanie lub rozcieńczenie rozpuszczalnikiem lub buforem, dyspersja;
3) mieszanie produktu z własnymi komórkami pacjenta, z adiuwantem lub innymi substancjami dodanymi w celu podania pacjentowi (włączając matryce). Jednakże mieszanie wektora terapii genowej z komórkami autologicznymi jest czynnością wytwórczą, która powinna być prowadzona zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
4) rozdzielenie produktu i stosowanie w osobnych dawkach, dostosowanie dawki (np. liczba komórek);
5) wprowadzenie do systemów dostarczania lub urządzeń chirurgicznych, przenoszenie do worka infuzyjnego lub strzykawki.

16.13. Powyższe etapy mogą stanowić część procesu rekonstytucji, tylko jeśli jest uzasadnione, że nie można wykonać tych etapów w ramach procesu wytwarzania przed zwolnieniem serii, bez negatywnego wpływu na produkt. Ponadto powyższe działania można uznać za „rekonstytucję" tylko wtedy, gdy są przeprowadzane w miejscu podawania (tj. nie można zaakceptować tych etapów jako zleconych stronie trzeciej, która nie spełnia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania).

Obowiązki wytwórcy ATMP w związku z działaniami w zakresie rekonstytucji

16.14. Wytwórca lub, jeśli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien opisać proces rekonstytucji, w tym stosowane wyposażenie i wymagania w miejscu podania. Instrukcje powinny być szczegółowe i jasne, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość produktu (np. kiedy rekonstytucja

wymaga rozmrożenia, powinny być opisane okres oczekiwania w temperaturze pokojowej, szybkość zmiany temperatury podczas rozmrażania, użycie łaźni wodnej itp.).

16.15. Podobnie, jeśli rekonstrukcja wymaga zastosowania rozpuszczalników lub innych materiałów, należy je określić lub, w stosownych przypadkach, dostarczyć.

16.16. W przypadku ATMP dopuszczonych do obrotu wytwórca powinien zwalidować proces rekonstytucji, który ma być stosowany od momentu zwolnienia serii do momentu podania pacjentowi, tj. przez odpowiednie badania należy wykazać, że określony proces rekonstytucji jest wystarczająco odporny i powtarzalny, aby można było podawać produkt bez negatywnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność ATMP.

16.17. Przestrzeganie określonych wymagań procesu rekonstytucji w miejscu podawania pozostaje poza odpowiedzialnością wytwórcy i poza zakresem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Zautomatyzowane wytwarzanie ATMP – zasady ogólne

17.10. Jeżeli wynikiem zautomatyzowanego systemu produkcji (zwanego dalej urządzeniami zautomatyzowanymi) jest produkt spełniający definicję ATMP, stosuje się wymagania rozporządzenia nr 1394/2007. W przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu albo badanych ATMP stosuje się wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania określone w niniejszym załączniku.

17.11. Stosowanie urządzeń zautomatyzowanych może ułatwić spełnienie niektórych wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak również może przynieść pewne korzyści w odniesieniu do jakości produktu. W niniejszym rozdziale przedstawiono pewne szczególne aspekty odnoszące się do wykorzystania tej technologii do wytwarzania ATMP, jednak, o ile nie stwierdzono inaczej, pozostałe rozdziały niniejszego załącznika mają również zastosowanie.

Urządzenia zautomatyzowane

17.12. Wytwórca ATMP jest odpowiedzialny za jakość tych produktów. Wytwórca zapewnia, że urządzenie zautomatyzowane jest odpowiednie do zamierzonego zastosowania.

17.13. Poziom nakładów na wykazanie odpowiedniości może być zredukowany, w przypadku gdy sprzęt zautomatyzowany jest certyfikowany zgodnie z zamierzonym zastosowaniem, według przepisów Unii Europejskiej dotyczących wyrobów medycznych (znak CE). Należy jednak podkreślić, że znak CE może okazać się nieistotny (np. gdy urządzenia nie są skwalifikowane jako wyrób medyczny) lub niewystarczający do udowodnienia odpowiedniości, jak jest to wymagane w niniejszym załączniku.

17.14. Szczególne znaczenie mają obowiązki wytwórcy ATMP opisane w pkt 17.15–17.22.

17.15. Kwalifikacja urządzeń: procedurę kwalifikacji opisano w pkt 10.10–10.27. Specyfikacja wymagań użytkownika jest jasna, jednoznaczna i wystarczająco szczegółowa, aby zapewnić odpowiedniość urządzeń zautomatyzowanych do zamierzonego zastosowania.

17.16. Wytwórca ATMP pozyskuje odpowiednią ilość informacji od producenta urządzenia zautomatyzowanego, aby w pełni poznać zasady funkcjonowania tego urządzenia oraz zidentyfikować parametry krytyczne dla jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu. Dodatkowe testy i procedury operacyjne są opracowane przez wytwórcę ATMP w stosownych przypadkach (np. stwierdzenie braków w informacjach dostarczanych przez producenta urządzeń zautomatyzowanych lub odchyleń od instrukcji obsługi).

17.17. Urządzenia zautomatyzowane nie powinny być wykorzystywane niezgodnie z zaleceniami producenta i dostawcy, chyba że zastosowanie nowego trybu pracy jest w pełni zwalidowane.

17.18. Standardowe Procedury Operacyjne są opracowane. Standardowe Procedury Operacyjne są jasne i wystarczająco szczegółowe, aby zagwarantować, że operatorzy znają proces wytwarzania i związane z nim ryzyka. Standardowe Procedury Operacyjne zapewniają, że wszelkie odchylenia mogą być szybko identyfikowane i podejmowane są odpowiednie środki.

17.19. Odpowiednie utrzymanie urządzeń: konserwacja urządzeń zautomatyzowanych w celu zapewnienia optymalnych warunków pracy i uniknięcia nieoczekiwanych odchyleń lub przypadków nieprawidłowego działania ma kluczowe znaczenie.

17.20. Producent urządzenia zautomatyzowanego opracowuje harmonogram prac konserwacyjnych i kalibracyjnych w celu zapewnienia prawidłowego działania urządzeń zautomatyzowanych. Natomiast wytwórca ATMP zapewnia, że harmonogram ten jest realizowany. Podział odpowiedzialności między producentem urządzenia zautomatyzowanego i wytwórcą ATMP określony jest w formie pisemnej, jeśli to właściwe.

17.21. Wytwarzanie aseptyczne: urządzenia zautomatyzowane używane są wyłącznie pod warunkiem, że zapewniają aseptyczne warunki wytwarzania (np. przez walidację procesów czyszczenia, sterylizację materiałów wielokrotnego użytku mających kontakt z produktem leczniczym, odpowiednie kontrole integralności urządzeń, np. badanie spadku ciśnienia, badanie szczelności).

17.22. Zapisy wytwarzania serii i zapisy zapewniające identyfikowalność powinny być przechowywane.

Personel

17.23. Personel zaangażowany w produkcję jest odpowiednio przeszkolony i w pełni zna ryzyka związane z procesem, w szczególności ryzyka związane ze skutecznością produktu.

Pomieszczenia

17.24. Zgodnie z pkt 9.39–9.54 pomieszczenie, w którym używany jest system zamknięty, jest co najmniej klasy D. Przenoszenie materiałów do i z urządzeń jest etapem krytycznym, dlatego wdrożony jest zwalidowany sposób postępowania zabezpieczający produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.

17.25. Pkt 9.39–9.54 określa warunki, w których systemy zamknięte mogą być w drodze wyjątku umiejscowione w niesklasyfikowanym, ale kontrolowanym środowisku.

Produkcja i walidacja procesu.

17.26. Czas rozpoczęcia i zakończenia procesu wytwarzania jest zdefiniowany. Zadania i odpowiedzialności osób uczestniczących w procesie w różnych punktach czasowych są jasno określone.

17.27. Możliwość prowadzenia kontroli wewnątrzprocesowych może być ograniczona ze względu na ciągły proces prowadzony w systemie zamkniętym. W takich przypadkach powinno być prowadzone stałe monitorowanie krytycznych parametrów procesu wytwarzania lub innych parametrów, które wpływają na jakość produktu leczniczego (jak określono w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego), jeżeli to technicznie możliwe. Jeżeli ciągłe monitorowanie jest niemożliwe technicznie, wymagane jest monitorowanie w odpowiednich odstępach czasu z uwzględnieniem krytyczności parametrów i ryzyk z tym związanych. Dane dotyczące parametrów procesu są zachowywane jako część zapisów wytwarzania serii.

17.28. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje badania symulacyjne procesu. Zaleca się przeprowadzanie prób symulacyjnych z częstotliwością dwa razy w roku. Inna częstotliwość wykonywania prób symulacyjnych ustalana jest w oparciu o ocenę ryzyka (zobacz pkt 9.55–9.65).

Osoba Wykwalifikowana i certyfikacji serii

17.29. Certyfikacja serii jest podstawowym wymaganiem dla produktów leczniczych, w tym ATMP wytwarzanych z użyciem urządzeń zautomatyzowanych.