

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI – DOPLNĚK 2, verze 2

VÝROBA HUMÁNNÍCH BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 2, Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use, ve znění platném k 26.06.2018.

Kde je to vhodné, byly doplněny odkazy na českou legislativu.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 2, verze 1.

Právní základ pro vydávání podrobných pokynů: Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro léčivé přípravky pro humánní použití a směrnice 91/412/EHS pro veterinární použití.

Stav dokumentu: revize 2

Důvody ke změnám: Doplněk 2 Pokynů pro SVP byl revidován v důsledku přijetí Pokynů pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie (Advanced Therapy Medicinal Product – ATMP) podle článku 5 Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004¹.

Termín pro uvedení v platnost: 26. červen 2018

Rozsah

Metody používané při výrobě biologických léčivých látek a biologických humánních léčivých přípravků („biologické léčivé látky a léčivé přípravky“) jsou rozhodujícím faktorem při formování vhodného regulačního rámce. Biologické léčivé látky a léčivé přípravky lze tedy převážně definovat podle způsobu jejich výroby. Tento doplněk poskytuje pokyny ke kompletní škále léčivých látek a léčivých přípravků definovaných jako biologické s výjimkou ATMP, jak je definováno v článku 1(1) nařízení (ES) č. 1394/2007¹. ATMP nejsou předmětem tohoto pokynu. Výrobci ATMP se mají odkazovat na Pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie uvedené v článku 5 výše zmiňovaného nařízení.

Tento doplněk je rozdělen na dvě hlavní části:

- a) Část A obsahuje doplňující pokyny k výrobě biologických léčivých látek a léčivých přípravků, od kontroly nad virovými inokuly a buněčnými bankami až po dokončovací činnosti a testování.
- b) Část B obsahuje další pokyny k vybraným typům biologických léčivých látek a léčivých přípravků.

Tento doplněk, společně s několika dalšími doplňky Pokynů pro SVP uvedenými v Eudralex Volume 4, poskytuje pokyny, které doplňují pokyny v Části I a Části II těchto Pokynů. Působnost tohoto doplňku má dvě hlediska:

- a) Fáze výroby – pro biologické léčivé látky až do bodu bezprostředně před jejich sterilizací je primárním zdrojem pokynů Část II. Pokyny pro následné kroky výroby biologických přípravků jsou obsaženy v Části I.
- b) Typ přípravku – tento doplněk poskytuje pokyny ke kompletní škále léčivých přípravků definovaných jako biologické s výjimkou ATMP.

¹ Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004, Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121

Tato dvě hlediska ukazuje Tabulka 1; je třeba uvést, že tato tabulka je pouze ilustrativní a nemá s přesností popisovat oblast působnosti. Mělo by se rovněž vzít na vědomí, že v souladu s odpovídající tabulkou v Části II se od počátečních k pozdějším krokům výroby biologických léčivých látek zvyšuje úroveň správné výrobní praxe; vždy by se však měly dodržovat zásady SVP. Zařazení některých počátečních kroků výroby do působnosti této přílohy neznámá, že tyto kroky budou běžně podléhat kontrole ze strany autorit.

Antibiotika nejsou definována jako biologické léčivé přípravky, nicméně tam, kde dochází k biologickým fázím výroby, se může používat pokynů v tomto doplňku. Pokyny pro léčivé přípravky pocházející z frakcionované lidské krve nebo plazmy jsou zahrnuty v Doplňku 14, a pro rostlinné přípravky netransgenního původu v Doplňku 7.

V některých případech se na výchozí materiály vztahují další právní předpisy. Např.:

- (a) Tkáně a buňky používané jako výchozí materiály pro léčivé přípravky: Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk², a směrnice Komise 2006/17/ES ze dne 8. února 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatrování a vyšetřování lidských tkání a buněk³ pokrývají pouze jejich darování, opatrování a vyšetřování. Tyto tkáně a buňky mohou poskytovat léčivé látky pro řadu typů biologických léčivých přípravků v rozsahu tohoto doplňku, a tehdy platí požadavky právních předpisů o SVP a dalších právních předpisů o léčivých přípravcích.
- (b) Krev nebo krevní složky používané jako výchozí materiály pro léčivé přípravky: Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění Směrnice 2001/83/ES⁴, a prováděcí směrnice Komise poskytují technické požadavky⁵ pro výběr dárců a odběr a vyšetřování krve a krevních složek.
- (c) Navíc, výroba a kontrola geneticky modifikovaných organismů musí být v souladu s místními a vnitrostátními požadavky. V souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES ze dne 6. května 2009 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy⁶ mají být v zařízeních, kde se nakládá s jakýmkoli geneticky modifikovanými mikroorganismy, přijata

² Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48

Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů

³ Úř. věst. L 38, 9.2.2006, str. 40

Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka

⁴ Úř. věst. 33, 8.2.2003, s. 30

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), ve znění pozdějších předpisů

⁵ Směrnice Komise 2004/33/ES ze dne 22. března 2004, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o některé technické požadavky na krev a krevní složky a Pokyny pro správnou praxi zařízení transfuzní služby, jak je uvedeno ve směrnici 2016/1214, kterou se mění směrnice 2005/62/ES

Vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), ve znění pozdějších předpisů

⁶ Úř. věst. L 125, 21.5.2009, s. 75

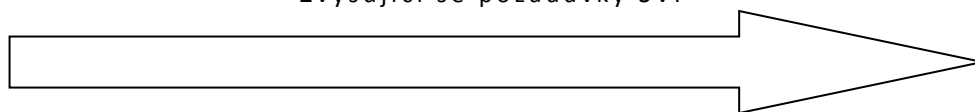
Zákon č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty a vyhláška č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů

a udržována vhodná opatření pro uzavření a další ochranná opatření. Za účelem dosažení a udržení příslušné úrovně biologické bezpečnosti (Biological Safety Level, BSL) by mělo být vyhledáno poradenství s ohledem na vnitrostátní právní předpisy. Nemělo by docházet k nesouladům s požadavky SVP.

Tabulka 1. Názorný návod k výrobním činnostem v oblasti působnosti Doplnku 2

Typ a zdroj materiálu	Příklad přípravku	Uplatnění tohoto návodu na výrobní kroky je označeno šedou barvou			
		Sběr rostliny, odběr orgánu, tkáně nebo tekutiny ⁷	Řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
1. Živočišné nebo rostlinné zdroje: netransgenní	Hepariny, inzulin, enzymy, proteiny, alergenový extrakt, imunoséra				
2. Virus nebo bakterie / fermentace / buněčná kultura	Virové nebo bakteriální vakcíny; enzymy, proteiny	Příprava a udržování banky základních buněk (MCB) ⁸ , banky pracovních buněk (WCB), matečného inokula viru (MVS), pracovního inokula viru (WVS)	Buněčná kultura a/nebo fermentace	Inaktivace (použije-li se), izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
3. Biotechnologie – fermentace / buněčná kultura	Rekombinantní přípravky, monoklonální protilátky, alergeny, vakcíny	Příprava a udržování banky základních buněk (MCB) a banky pracovních buněk (WCB), matečného inokula viru (MVS), pracovního inokula viru (WVS)	Buněčná kultura a/nebo fermentace	Izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
4. Živočišné zdroje: transgenní	Rekombinantní proteiny	Banka základních a pracovních transgenních buněk	Sběr/odběr, řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace, purifikace a modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
5. Rostlinné zdroje: transgenní	Rekombinantní proteiny, vakcíny, alergeny	Banka základních a pracovních transgenních buněk	Pěstování, sklizeň ⁹	Počáteční extrakce, izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
6. Humánní zdroje:	Enzymy získané z moči, hormony	Odběr tekutiny ¹⁰	Míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
7. Humánní zdroje:	Přípravky z tkání/buněk	Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk ¹¹	Počáteční zpracování, izolace a purifikace	Buněčná izolace, kultura, purifikace, kombinace s nebuněčnými složkami	Konečná úprava lékové formy, kombinace, plnění

Zvyšující se požadavky SVP



Zásady

Při výrobě biologických léčivých látek a léčivých přípravků je zapotřebí zohlednit některé specifické aspekty vyplývající z povahy těchto produktů a používaných výrobních postupů. Vzhledem k postupům výroby, kontroly a podávání biologických léčivých přípravků jsou nezbytná určitá zvláštní opatření.

⁷ Pokud jde o rozsah, v jakém platí zásady SVP, viz oddíl B1.

⁸ Pokud jde o rozsah, v jakém platí SVP, viz oddíl o „Systému jednotné inokulace a buněčných bank“.

⁹ Pokyn HMPC o správné zemědělské praxi a správné praxi při sběru – EMEA/HMPC/246816/2005.

¹⁰ Platí zásady SVP, viz vysvětlující text v oddílu „Rozsah“.

¹¹ V této fázi musí lidské tkáně a buňky vyhovovat Směrnici 2004/23/ES a prováděcím směrnicím

Na rozdíl od běžných léčivých přípravků vyráběných chemickými a fyzikálními metodami, u nichž lze dosáhnout vysoké míry konzistentnosti, se při výrobě biologických léčivých látek a léčivých přípravků používají biologické postupy a materiály, jako je například kultivace buněk nebo extrakce z živých organismů. Tyto biologické postupy se mohou vyznačovat přirozenou sobě vlastní variabilitou, a tak mohou být rozsah a povaha vedlejších produktů proměnlivé. V důsledku toho jsou pro tuto kategorii materiálů obzvláště důležité zásady řízení rizik pro jakost (Quality Risk Management, QRM), které se mají využívat za účelem vytvoření strategie kontroly napříč všemi fázemi výroby s cílem minimalizovat variabilitu a omezit možnost kontaminace a křížové kontaminace.

Materiály a výrobní podmínky používané při kultivačních postupech jsou navrženy tak, aby poskytovaly optimální prostředí pro růst daných buněk a mikroorganismů, což skýtá současně příležitost k růstu mikrobiální kontaminace. Některé produkty mají navíc jen omezenou schopnost odolat široké škále purifikačních postupů, zejména technikám určeným k inaktivaci nebo eliminaci cizích virových kontaminantů. Návrh používaných postupů, zařízení, prostor, médií, podmínek přípravy a přidávání pufrů a činidel, odebírání vzorků a odborná příprava obsluhujících pracovníků jsou klíčové pro minimalizaci takovýchto případů kontaminace.

Specifikace vztahující se k přípravkům (například v lékopisných monografiích, v registrační dokumentaci a dokumentaci pro klinické hodnocení) určí, zda a do jaké míry mohou látky a materiály mít určitou definovanou míru biologické zátěže nebo zda musí být sterilní. Podobně pak výroba musí být v souladu s dalšími specifikacemi stanovenými pokyny pro registrace nebo klinická hodnocení (např. počet generací (zdvojování, pasáží) mezi daným inokulem nebo buněčnou bankou).

V případě biologických materiálů, které nemohou být sterilizovány (např. filtrací), se musí zpracování provádět asepticky, aby se minimalizovalo zanesení kontaminantů. Tam, kde existují, by měly být zohledněny pokyny Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) na validace specifických výrobních metod, např. odstraňování nebo inaktivace virů. Použití náležitých kontrol a monitoringu prostředí a – kdykoli je to možné – čisticích a sterilizačních systémů in situ, může společně s používáním uzavřených systémů výrazně snížit riziko náhodné kontaminace a křížové kontaminace.

Kontrola obvykle zahrnuje také biologické analytické techniky, jejichž variabilita je zpravidla větší než u fyzikálně-chemických stanovení. Pro výrobu biologických léčivých látek a léčivých přípravků je tedy klíčový robustní výrobní proces, při němž jsou velmi důležité mezioperační kontroly.

Biologické léčivé přípravky obsahující lidské tkáně nebo buňky musí brát v úvahu požadavky směrnice 2004/23/ES a směrnice Komise 2006/17/ES. V souladu se směrnicí Komise 2006/86/ES ze dne 24. října 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích reakcí a účinků a některé technické požadavky na kódování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk¹², se odběr a vyšetřování musí provádět v souladu s odpovídajícím systémem jakosti, pro nějž jsou normy a specifikace definovány v její příloze.

Biologické léčivé látky a léčivé přípravky musí být v souladu s nejnovější verzí Pokynů pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie (TSE) prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků.

¹² Úř. věst. L 294, 25.10.2006, s. 32
Příloha 1 vyhlášky č. 422/2008 Sb.

ČÁST A.VŠEOBECNÉ POKYNY

Pracovníci

1. Pracovníci (včetně pracovníků provádějících úklid, údržbu nebo kontrolu jakosti) pohybující se v prostorách, kde se vyrábějí a kontrolují biologické léčivé látky a přípravky, mají absolvovat odbornou přípravu a pravidelnou rekvalifikaci zaměřenou na produkty vyráběné na daném pracovišti a na jejich pracovní činnost, včetně veškerých specifických bezpečnostních opatření na ochranu produktů, pracovníků a prostředí.
2. S ohledem na bezpečnost výrobků se má dbát na zdravotní stav pracovníků. Pracovníci, kteří se účastní procesu výroby, údržby, kontroly a zacházení se zvířaty (a provádění inspekci) mají být vždy, když je to potřebné, očkovaní příslušnými specifickými vakcínami a podrobovat se pravidelným lékařským prohlídkám.
3. Jakékoli změny zdravotního stavu pracovníků, které by mohly nepříznivě ovlivnit jakost produktu, mají znamenat jejich vyloučení z práce ve výrobních prostorách a mají být náležitě zaznamenány. Výroba BCG vakcíny a tuberkulinových přípravků má být vyhrazena pouze pracovníkům, kteří jsou pečlivě sledováni pravidelnými kontrolami imunologického stavu nebo rentgenem plic. Kontroly zdravotního stavu pracovníků mají být úměrné riziku, v případě personálu pracujícího s nebezpečnými organismy má být k dispozici lékařská pomoc.
4. Tam, kde se to vyžaduje kvůli minimalizaci možnosti křížové kontaminace, se má na základě zásad řízení rizik pro jakost řídit omezení pohybu všech pracovníků (včetně personálu provádějícího kontrolu jakosti, údržbu a úklid). Obecně pracovníci nemají přecházet z prostor, kde jsou vystaveni styku s živými mikroorganismy, geneticky modifikovanými organismy, toxiny nebo zvířaty, do prostor, kde se manipuluje s jinými přípravky, inaktivovanými přípravky nebo jinými organismy. Je-li takové přecházení mezi prostory nevyhnutelné, mají být příslušná opatření pro kontrolu kontaminace založena na zásadách řízení rizik pro jakost.

Prostory a zařízení

5. V rámci strategie kontroly má být stupeň kontroly prostředí zaměřené na částicovou a mikrobiologickou kontaminaci výrobních prostor přizpůsoben léčivé látce, meziprojektu nebo konečnému přípravku a fázi výroby, přičemž se má pamatovat na potenciální míru kontaminace výchozích materiálů a příslušná rizika pro daný přípravek. Tam, kde tato potřeba vyplývá z postupu řízení rizik pro jakost, se má program monitoringu prostředí doplnit zařazením metod ke zjišťování přítomnosti specifických mikroorganismů (tj. hostitelský organismus, kvasinky, plísně, anaerobní bakterie atd.).
6. Výrobní a skladovací prostory, postupy a klasifikace prostředí mají být navrženy tak, aby se zabránilo kontaminaci produktů zvenčí. Prevence kontaminace je vhodnější než detekce a odstraňování, byť je pravděpodobné, že by se kontaminace během postupů jako je fermentace a kultivace buněk projevila. Tam, kde procesy nejsou uzavřené, a přípravek je tak vystaven přímému prostředí (např. během přidávání komponent, médií, pufrů, plynů), mají být zavedena kontrolní opatření, včetně technických kontrol a kontrol prostředí na základě zásad řízení rizik pro jakost. Tyto zásady řízení rizik pro jakost mají zohledňovat zásady a pokyny z příslušných oddílů Doplnku 1¹³ EudraLex, svazek 4, při výběru stupňů klasifikace prostředí a souvisejících kontrol.

¹³ Ačkoli název Doplnku 1 odkazuje na výrobu sterilních léčivých přípravků, není záměrem nutně prosazovat výrobu sterilního přípravku ve fázi, kdy je vhodná a povolená nízká biologická zátěž. Používá se proto, že jde v EU v oblasti SVP o jediný zdroj pokynů pro všechny klasifikované výrobní prostory, včetně nižších tříd D a C.

7. Dedikované výrobní prostory se mají používat při práci s živými buňkami schopnými perzistence ve výrobním prostředí. Dedikovaný prostor se má používat při výrobě patogenních organismů (tj. úroveň biologické bezpečnosti 3 nebo 4).
8. Souběžná výroba různých přípravků ve stejném prostoru může být přijatelná tam, kde jsou zavedena následující nebo jim ekvivalentní (odpovídající daným typům přípravků) opatření jakožto součást účinné kontrolní strategie pro zabránění křížové kontaminace:
 - (a) Znalost klíčových vlastností všech buněk, organismů a veškerých cizích agens (např. patogenita, zjiřitelnost, perzistence, citlivost k inaktivaci) v jednom a tomtěž prostoru.
 - (b) Tam, kde se výroba vyznačuje větším množstvím malých šarží z různých výchozích materiálů, mají být při zvažování přijatelnosti souběžné výroby během vypracování strategie kontroly zohledněny faktory jako například zdravotní stav dárců a riziko úplné ztráty produktu.
 - (c) Definováním všech potenciálních cest křížové kontaminace a používáním jednorázových pomůcek a konstrukcí zařízení, jako jsou uzavřené systémy, se zabrání tomu, aby se živé organismy a spóry dostaly do nesouvisejících prostor nebo zařízení.
 - (d) Kontrolní opatření s cílem odstranění organismů a spór před následnou výrobou jiných přípravků; v rámci těchto kontrolních opatření se má brát v úvahu také vytápěcí, ventilační a vzduchotechnický (HVAC) systém. Úklid a dekontaminace pro dané organismy a spóry mají být validovány.
 - (e) Monitoring prostředí specifický pro právě vyráběné mikroorganismy, jsou-li tyto mikroorganismy schopny perzistence v daném výrobním prostředí a jsou-li k dispozici příslušné metody, se provádí v přilehlých prostorech v průběhu výroby a po dokončení úklidu a dekontaminace. Pozornost se má rovněž věnovat rizikům plynoucím z použití jednoho monitorovacího zařízení (např. monitorování částic) v prostorech, kde se manipuluje s živými nebo sporujícími organismy.
 - (f) Produkty, zařízení, pomocné vybavení (např. pro kalibraci a validaci) a pomůcky na jedno použití jsou uvnitř takových prostor přesouvány a z těchto prostor odnášeny takovým způsobem, který zabraňuje kontaminaci ostatních prostor, ostatních produktů a produktů v různých fázích výroby (např. předcházet kontaminaci inaktivovaných či toxoidových produktů produkty neinaktivovanými).
 - (g) Kampaňová výroba.
9. U dokončovacích (sekundárních) operací¹⁴ bude potřeba dedikovaných prostor záviset na uvážení výše uvedeného společně s dalšími aspekty, jako jsou specifické potřeby daného biologického léčivého přípravku, a na charakteristikách ostatních přípravků, včetně jakýchkoli nebiologických přípravků, ve stejných prostorech. K dalším kontrolním opatřením pro dokončovací operace může patřit potřeba specifického pořadí přidávání látek, rychlostí míchání, kontrol času a teploty, limitů pro expozici světlu a postupů uzavření a čištění v případě úniků.
10. Opatření a postupy nezbytné pro uzavření (tj. pro bezpečnost obsluhujícího personálu a prostředí) nemají být v rozporu s opatřeními a postupy pro jakost produktů.
11. Vzduchotechnické jednotky mají být navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace mezi jednotlivými výrobními prostory, a je možné, že budou muset být specifické pro daný prostor. Na základě zásad řízení rizik pro jakost by se mělo zvážit použití vzduchotechnických systémů bez recirkulace.

¹⁴ Konečná úprava lékové formy, plnění a balení.

12. Při zpracování sterilních produktů se mají používat prostory v přetlaku, avšak ve specifických prostorách, kde dochází k expozici patogenům, je z důvodů uzavření přípustný podtlak. Jsou-li pro aseptické zpracování materiálů s konkrétním rizikem (např. patogenů) používány prostory s podtlakem nebo bezpečnostní boxy, mají být obklopeny čistým prostorem příslušné třídy, který je v přetlaku. Tyto tlakové kaskády mají být jednoznačně definovány a nepřetržitě monitorovány s odpovídajícím nastavením alarmů.
13. Zařízení používané při manipulaci s živými organismy a buňkami, včetně vybavení pro odebírání vzorků, má být navrženo tak, aby se během zpracování zabránilo jakékoli kontaminaci.
14. Primární uzavření¹⁵ má být navrženo a pravidelně zkoušeno tak, aby se zajistila prevence úniku biologických agens do bezprostředního pracovního prostředí.
15. Tam, kde je to možné, se mají používat systémy „čistění na místě“ (CIP) a „sterilizace na místě“ (SIP). Ventily fermentorů mají být plně sterilizovatelné parou.
16. Odvzdušňovací filtry mají být hydrofobní s validovanou dobou použitelnosti; testování integrity má probíhat v náležitých intervalech na základě příslušných zásad řízení rizik pro jakost.
17. Drenážní systémy musí být navrženy tak, aby tekuté odpady mohly být účinně neutralizovány nebo dekontaminovány kvůli minimalizaci rizika křížové kontaminace. Je nutné dodržet místní právní úpravu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace vnějšího prostředí, a to podle rizika spojeného s biologicky nebezpečnou povahou odpadních materiálů.
18. Vzhledem k variabilitě biologických přípravků nebo postupů jejich výroby se důležité/kritické suroviny (například kultivační média a pufrů) musí odměřovat nebo odvažovat až během procesu výroby. V těchto případech mohou být ve výrobních prostorech skladována malá množství těchto látek po specifikovanou dobu na základě definovaných kritérií, například po dobu trvání výroby dané šarže nebo dané kampaně.

Zvířata

19. Při výrobě biologických léčivých přípravků se používá řada živočišných druhů. Ty lze rozdělit na dva základní typy zdrojů:
 - a) Skupiny, stáda, hejna živých zvířat: mezi příklady patří vakcína proti dětské obrně (opice), imunoséra proti hadím jedům a tetanu (koně, ovce a kozy), alergeny (kočky), vakcína proti vzteklině (králíci, myši a křečci), a přípravky transgenního původu (kozy, hovězí dobytek).
 - b) Živočišné materiály získané post mortem a ze zařízení, jako jsou jatka: mezi příklady patří zdroje z jatek pro získávání enzymů, antikoagulantů a hormonů (ovce a prasata).

Kromě toho mohou být zvířata používána také při kontrole jakosti buď u obecných zkoušek, např. pyrogenita, nebo specifických zkoušek účinnosti, např. vakcína proti černému kašli (myši), pyrogenita (králíci), BCG vakcína (morčata).

20. Kromě dodržování požadavků předpisů v oblasti TSE se mají v rámci průběžného zdravotního programu sledovat a zaznamenávat další cizí agens vzbuzující obavy (zoonotická onemocnění, onemocnění zvířat využívaných jako zdroj). Tento program by měl být stanoven na základě pokynů specialisty. Případy nemoci zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat by měly být

¹⁵ Pokud jde o „uzavření“, viz Pokyn VYR - 32 Seznam definic.

prošetřeny s ohledem na to, nakolik jsou tato zvířata vhodná a nakolik jsou vhodná zvířata, která se s nemocným jedincem dostala do styku, pro další využití (ve výrobě, jako zdroj výchozích materiálů a surovin, při kontrole jakosti a zkouškách bezpečnosti); rozhodnutí v této otázce musí být zdokumentována. Musí být zaveden postup zpětného dohledání, který pro proces rozhodování poskytne informaci o tom, zda biologická léčivá látka nebo léčivý přípravek, k jehož výrobě byly použity nebo který obsahuje dané výchozí materiály nebo suroviny živočišného původu, nadále vyhovuje. Součástí tohoto rozhodovacího procesu může být opětovné testování vzorků pocházejících z dřívějších odběrů od stejného dárcovského zvířete (jsou-li takové odběry prováděny), aby se určilo, který byl poslední odběr s negativním výsledkem. Ochranná lhůta pro léčiva používaná k léčbě zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat musí být zdokumentována a stanovena tak, aby byla tato zvířata na určené období z programu vyřazena.

21. Zvláštní pozornost má být u zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat věnována prevenci a sledování infekcí. Opatření mají zahrnovat zdroje, zařízení a podmínky pro chov, postupy zajišťování biologické bezpečnosti, režimy testování, kontrolu podestýlky a krmiv. To platí zejména pro zvířata prostá specifických patogenů, u kterých musí být splněny konkrétní požadavky monografie Evropského lékopisu. Ustájení zvířat a sledování jejich zdravotního stavu by mělo být definováno pro další kategorie zvířat (např. zdravá hejna nebo stáda).
22. U přípravků vyráběných z transgenních zvířat má být u jedinců pocházejících ze zvířat využívaných jako zdroj zachována sledovatelnost.
23. Má se přihlížet k směrnici 2010/63 ES o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely¹⁶. Zvířata používaná ve výrobě a kontrole biologických léčivých látek a léčivých přípravků mají být ustájena odděleně od míst výroby a kontroly.
24. Pro různé živočišné druhy mají být definována, sledována a zaznamenávána klíčová kritéria. Může mezi ně patřit věk, hmotnost a zdravotní stav zvířat.
25. Zvířata, biologické látky a prováděné zkoušky mají být zahrnuty do systému identifikace, který zabrání jakémukoli riziku záměny a umožní kontrolovat všechna zjištěná rizika.

Dokumentace

26. K výchozím materiálům a surovinám může být zapotřebí dodatečná dokumentace ohledně zdroje, původu, distribučního řetězce, způsobu výroby a použitého testování, aby byla zajištěna přiměřená úroveň kontroly včetně mikrobiologické kvality.
27. Některé druhy přípravků mohou vyžadovat zvláštní vymezení toho, z jakých materiálů se skládá jedna výrobní šarže, zejména buňky. V autologních situacích a v dárci přizpůsobených případech by se měl za výrobní šarži považovat vyrobený přípravek.
28. V případě využití lidských dárců buněk nebo tkání je nutné zajistit plnou sledovatelnost počínaje výchozími materiály a surovinami včetně všech látek, které s buňkami nebo tkáněmi přicházejí do styku, až po potvrzení přijetí přípravku v místě jeho použití, přičemž je nutné chránit soukromí osob a důvěrnost zdravotních informací. Záznamy o sledovatelnosti musí být uchovány po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku. Zvláštní pozornost by měla být věnována zajištění sledovatelnosti léčivých přípravků pro případy zvláštního využití, například dárci přizpůsobených buněk. Směrnice 2002/98/ES a směrnice Komise 2005/61/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí

¹⁶ Směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely Vyhláška č. 419/2012 Sb., o ochraně pokusných zvířat, ve znění pozdějších předpisů

směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí¹⁷, se vztahuje na krevní složky používané jako výchozí materiál nebo surovina v procesu výroby léčivých přípravků.

Výroba

29. Vzhledem k variabilitě, která je vlastní mnoha biologickým léčivým látkám a léčivým přípravkům, je v průběhu přezkoumání jakosti přípravku nutné znovu posuzovat kroky vedoucí k zvýšení robustnosti procesu, a tím ke snížení jeho variability a zvýšení reprodukovatelnosti v různých fázích životního cyklu přípravku (jako je například design procesu).
30. Vzhledem k tomu, že podmínky kultivace, média a činidla jsou připraveny tak, aby napomáhaly růstu buněk nebo mikroorganismů, obvykle v axenické kultuře, má být věnována zvláštní pozornost strategii kontroly, která zajistí spolehlivá opatření k vyloučení nebo minimalizaci výskytu nežádoucí biologické zátěže a souvisejících metabolitů a endotoxinů. U léčivých přípravků z tkání a buněk, kde jsou výrobní šarže často malé, má být riziko křížové kontaminace mezi buněčnými preparáty od různých dárců v různém zdravotním stavu kontrolováno prostřednictvím stanovených postupů a požadavků.

Výchozí materiály a suroviny

31. Je nutné jasně stanovit zdroj, původ a vhodnost biologických výchozích materiálů a surovin (např. kryoprotektantů, podkladových buněk, činidel, kultivačních médií, pufrů, sér, enzymů, cytokinů a růstových faktorů). V případech, kdy potřebné zkoušky trvají dlouho, je možné zpracovat výchozí materiály dříve, než jsou výsledky zkoušek k dispozici, přičemž riziko, že materiál nemusí zkoušky splnit, a případný dopad na další šarže je nutné mít jasně na vědomí a zahrnout do posouzení dle zásad řízení rizik pro jakost. V takových případech je propuštění hotového přípravku podmíněno tím, že výsledky těchto zkoušek budou vyhovující. Označení všech výchozích materiálů má splňovat požadavky odpovídající jejich stádiu výroby. Další pokyny k biologickým léčivým přípravkům lze nalézt v Části I a Doplnku 8 a k biologickým léčivým látkám v Části II.
32. Riziko kontaminace výchozích materiálů a surovin při jejich pohybu dodavatelským řetězcem musí být předmětem posouzení se zvláštním důrazem na TSE. Je nutno zohlednit také materiály, které se dostávají do přímého kontaktu s výrobním zařízením nebo přípravkem (například média používaná při media-fill a lubrikanty, jež mohou přijít do styku s přípravkem).
33. Vzhledem k tomu, že riziko plynoucí ze zanesení kontaminace a následků pro hotový přípravek je stejné nezávisle na stádiu výroby, má se při zavádění strategie kontroly pro ochranu přípravku a přípravu roztoků, pufrů a dalších přídatných látek vycházet ze zásad a pokynů uvedených v příslušném oddílu Doplnku 1. Kontroly nutné k zajištění jakosti výchozích materiálů a surovin a týkající se aseptického výrobního procesu, jsou ještě důležitější zejména u přípravků, kdy není možná finální sterilizace. Pokud je v registrační dokumentaci nebo v dokumentaci pro klinické hodnocení uveden přípustný typ nebo přípustná úroveň biologické zátěže, například ve fázi léčivé látky, strategie kontroly se má zaměřovat na prostředky, pomocí kterých bude stanovená úroveň dodržena.
34. V případech, kdy je nutné výchozí materiály a suroviny sterilizovat, má být sterilizace prováděna pokud možno teplem. Je-li to nutné, lze k inaktivaci biologických materiálů použít také jiné vhodné metody (např. ozáření nebo filtraci).

¹⁷ Úř. věst. L, 256 1.10.2005, s. 32

35. V rámci snížení biologické zátěže v souvislosti se získáváním živých tkání a buněk mohou být nutná další opatření, například použití antibiotik v počátečních fázích výroby. K tomu by docházet nemělo, ale v případech, kde je to nutné, má být jejich použití zdůvodněno a antibiotika mají být odstraněna z výrobního procesu ve fázi upřesněné v registrační dokumentaci nebo v dokumentaci pro klinické hodnocení.
36. Darování, odběr a testování lidských tkání a buněk používaných jako výchozí materiály nebo suroviny mají být v souladu s nařízením 2004/23/ES¹⁸. Sledovatelnost lidských tkání a buněk používaných jako výchozí materiály pro biologické léčivé přípravky má být udržována od dárce až k šarži konečného léčivého přípravku. Mají být přijata vhodná opatření mezi výrobcem a dodavatelem lidských tkání a buněk týkající se předávání informací o zdraví dárce, které mohou být dostupné až po obdržení výchozího materiálu a které mohou mít dopad na jakost a bezpečnost z něj vyráběného léčivého přípravku.
- Jejich odběr, darování a testování je v EU regulováno podle směrnice 2004/23/ES a příslušných prováděcích směrnic Komise. Zařízení, která je v rámci EU poskytují, musí mít příslušná povolení od příslušného vnitrostátního orgánu (nebo orgánů) podle této směrnice a mají být ověřována v rámci řízení dodavatelů výchozích materiálů.
 - V případě, že jsou tyto lidské buňky nebo tkáně dováženy ze třetích zemí, musí splňovat standardy rovnocenné se standardy Společenství, pokud jde o jakost a bezpečnost, rovnocenné standardům stanoveným směrnicí 2004/23/ES. Sledovatelnost a požadavky na oznamování závažných nežádoucích reakcí a závažných nežádoucích událostí jsou stanoveny směrnicí 2006/86/ES.
 - Mohou nastat případy, kdy zpracování buněk a tkání využívaných jako výchozí materiál pro výrobu biologických léčivých přípravků bude prováděno v tkáňových zařízeních. Tyto úkony v rámci zpracování, např. zamrazování, spadají do působnosti směrnice 2004/23/ES, která stanoví, že je nutné určit odpovědnou osobu.
 - Dříve než jsou tkáně a buňky zaslány výrobcí léčivého přípravku, jsou propuštěny odpovědnou osobou v tkáňovém zařízení. Poté se provádí obvyklé kontroly výchozího materiálu pro léčivé přípravky. Výrobce léčivého přípravku by měl mít k dispozici výsledky testů všech tkání nebo buněk dodaných tkáňovým zařízením. Z těchto informací je nutné vycházet při rozhodování o správném oddělování a skladování. V případech, kdy musí výroba začít dříve, než jsou k dispozici výsledky testů z tkáňového zařízení, mohou být tkáně a buňky zaslány výrobcí léčivého přípravku za podmínky, že budou stanoveny kontroly, kterými se předejde křížové kontaminaci s tkáněmi a buňkami, které odpovědná osoba v tkáňovém zařízení propustila.
 - Přeprava lidských tkání a buněk do místa výroby se musí řídit písemnou dohodou mezi odpovědnými stranami. Výrobní místo má mít písemné doklady o splnění podmínek skladování a přepravy.
 - Je nutné nadále dodržovat opatření sledovatelnosti přijatá v tkáňových zařízeních a předaná příjemci nebo příjemcům a v opačném směru, včetně materiálů, které přicházejí do styku s buňkami nebo tkáněmi.
 - Odpovědné strany (např. výrobci, tkáňová zařízení, zadavatelé, držitel rozhodnutí o registraci) mají uzavřít technickou dohodu, která určí úkoly každé ze stran, včetně odpovědné osoby a kvalifikované osoby.

¹⁸ Pro buňky získané z krve je rovněž přijatelné darování, získávání a zkoušení ve shodě se směrnicí 2002/98.

38. V případech, kdy se lidské nebo zvířecí buňky používají v procesu výroby jako podkladové buňky, mají být zavedeny přiměřené kontroly zaměřené na jejich získávání, testování, přepravu a skladování, včetně kontrol v souladu se směrnicí 2004/23/ES.

Systém jednotné inokulace a buněčných bank

39. Aby nedošlo k nežádoucí změně vlastností v důsledku opakovaného pomnožování nebo násobení generací, má být výroba biologických léčivých látek využívající kultivace mikroorganismů, buněčných tkání nebo pomnožování v embryích a v organismech zvířat založena vždy na systému matečného a pracovního virového inokula a/nebo systému buněčných bank.
40. Počet generací (zdvojování, pasáží) mezi inokulem nebo buněčnou bankou, biologickou léčivou látkou a konečným produktem se má shodovat s tím, co je uvedeno v registrační dokumentaci nebo v dokumentaci pro klinické hodnocení.
41. Příprava virového inokula a buněčné banky včetně matečné a pracovní generace má v rámci řízení životního cyklu přípravku proběhnout za podmínek, u nichž lze doložit, že byly vhodné. To má zahrnovat náležitě kontrolované prostředí, které zajistí ochranu virového inokula a buněčné banky i pracovníků, kteří s nimi manipulují. Při přípravě virového inokula a buněčné banky nemá současně docházet k manipulaci s jiným živým nebo infekčním materiálem prováděné ve stejném prostoru nebo stejnými osobami. U fází před vytvořením matečného inokula a buněčné banky, kde mohou být použity pouze zásady správné výrobní praxe, má být v zájmu sledovatelnosti k dispozici dokumentace mimo jiné k otázkám souvisejícím se složkami použitými ve vývoji a případnému dopadu na bezpečnost přípravku (např. činidla biologického původu) v souvislosti s jejich původem a případně provedeným genetickým vývojem. U vakcín se použijí požadavky monografie Evropského lékopisu 2005;153 „Vakcíny pro humánní použití“.
42. Po přípravě matečné a pracovní buněčné banky a matečného a pracovního inokula mají následovat karanténní a propouštěcí postupy. Ty mají zahrnovat adekvátní charakterizaci a testování na nepřítomnost kontaminace. Přetrvávající vhodnost k použití pro daný účel má být nadále prokazována stálostí charakteristik a jakostí postupně vyráběných šarží produktu. Doklady o stabilitě a výtěžnosti inokula a bank mají být dokumentovány a tyto záznamy mají být uchovány tak, aby bylo možné hodnotit trend.
43. Inokula a buněčné banky mají být uchovávány a používány tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace nebo změny vlastností (např. skladovány v hermeticky uzavřených nádobách v plynné fázi kapalného dusíku). Kontrolní opatření pro skladování jednotlivých inokulí a/nebo buněk ve stejném prostoru nebo zařízení mají zabránit záměně a přihlížet k infekční povaze materiálů, aby nedošlo ke křížové kontaminaci.
45. Obaly pro skladování mají být hermeticky uzavřeny, jasně označeny a uloženy při vhodné teplotě. Musí být vedena evidence skladových zásob. Skladovací teplotu je nutné nepřetržitě zaznamenávat a je-li použit kapalný dusík, musí se sledovat jeho hladina. Odchytky od stanovených mezí a přijímaná nápravná a preventivní opatření se mají zaznamenávat.
46. Je vhodné kultury rozdělit a skladovat je odděleně na různých místech, čímž se omezí riziko úplné ztráty. Tato místa mají být zabezpečena, jak je uvedeno v předcházejících odstavcích, prostřednictvím kontrol.
47. Podmínky skladování a manipulace jednotlivých kultur by měly být řízeny na základě shodných postupů a parametrů. Po vyjmutí ze systému jednotné inokulace / buněčných bank by se už balení neměla vracet zpět do skladu.

Provozní zásady

48. Řízení změn má brát v úvahu účinky, včetně kumulativních účinků, změn (např. procesu) na jakost, bezpečnost a účinnost hotového přípravku.
49. Kritické výrobní (procesní) parametry nebo jiné vstupní parametry, které ovlivňují jakost přípravku, musí být určeny, validovány, zdokumentovány a prokazatelně udržovány v rámci požadavků.
50. Strategie kontroly pro vstup položek a materiálů do výrobního prostoru má být založena na zásadách řízení rizik pro jakost. U aseptických procesů má být vstup tepelně stabilních položek a materiálů do čistého nebo čistého/uzavřeného prostoru zajišťován nejlépe prostřednictvím průchozího autoklávu nebo horkovzdušného sterilizátoru. Položky a materiály citlivé na teplo mají vstupovat přes propust s vzájemně blokovánými dveřmi, ve které se provede účinná sanitace povrchu. Sterilizace položek a materiálů prováděná na jiném místě je možná za podmínky, že mají větší počet obalů odpovídající počtu stupňů při vstupu do čistého prostoru a že vstupují přes propust s příslušnými sanitačními opatřeními.
51. Růstové vlastnosti kultivačních médií se mají prokázat jako vhodné pro účel, k němuž jsou určena. Média mají být sterilizována pokud možno in situ. Kde je to možné, měly by se pro rutinní přidávání plynů, médií, kyselin nebo zásad, protipěnicích činidel atd. používat sterilizující filtry integrálně zařazené do linky vstupující do fermentoru.
52. Přidávání materiálů nebo kultur do fermentorů nebo jiných výrobních nádob a odebírání vzorků má probíhat za pečlivě kontrolovaných podmínek, aby se zabránilo kontaminaci. Je nutné pečlivě zajistit, aby při přidávání látek nebo odebírání vzorků byly výrobní nádoby správně propojeny.
53. Může se ukázat jako nutné neustále monitorovat některé výrobní procesy (např. fermentace), přičemž získané údaje mají být zahrnuty do záznamů o šarži. Při kontinuální kultivaci má být věnována zvláštní pozornost požadavkům kontroly jakosti v souvislosti s touto výrobní metodou.
54. Při odstředování a při směšování produktů může docházet k tvorbě aerosolů. Takové činnosti je nezbytné provádět v uzavřeném prostoru, aby se zabránilo křížové kontaminaci.
55. Případy náhodného úniku, zejména živých organismů, je nutné vyřešit rychle a bezpečně. Pro každý organismus nebo skupinu příbuzných organismů má být stanovena příslušná dekontaminační opatření. V případě, že se používají různé kmeny jednoho druhu bakterie nebo velmi podobné typy virů, proces dekontaminace může být validován s jedním reprezentativním kmenem, pokud neexistuje podezření, že se jejich odolnost vůči použitým látkám může výrazně lišit.
56. Pokud dojde ke zjevné kontaminaci, například únikem nebo aerosolem, nebo jde-li o potenciálně nebezpečný organismus, je nutné náležitě dezinfikovat výrobní a kontrolní materiály, včetně písemné dokumentace. V opačném případě musí být informace přeneseny vně daný prostor jiným způsobem.
57. Pokud během výroby probíhá proces inaktivace nebo odstranění viru, je nutné přijmout opatření, aby se zabránilo opětovné kontaminaci ošetřených produktů produkty neošetřenými.
58. U produktů, které se inaktivují přidáním činidla (např. mikroorganismy při výrobě vakcín), má proces zajistit, že inaktivace živých organismů bude úplná. Kromě důkladného promíchání kultivace a inaktivačního činidla má být věnována pozornost kontaktu všech produkčních kontaktních ploch s živou kulturou a v případě potřeby přenosu do druhé výrobní nádoby.

59. V chromatografii se používají nejrůznější zařízení. K navržení strategie kontroly použití fází, kolon a souvisejícího vybavení v kampaňové výrobě a v zařízení, kde se vyrábí více přípravků, mají být využity zásady řízení rizik pro jakost. Opětovné použití téže matrice v různých fázích zpracování se nedoporučuje. Je nutné definovat kritéria přijatelnosti, provozní podmínky, metody regenerace, dobu použitelnosti a metody sanitace nebo sterilizace chromatografických kolon.
60. V případě použití ozářeného vybavení a materiálů by měly být další pokyny čerpány z Doplnku 12 EudraLex, svazek 4.
61. Má být vytvořen systém, který zajistí neporušenost a uzavřenost naplněných nádob v případě, kdy konečné přípravky nebo meziprodukty představují zvláštní riziko, a stanoveny postupy pro případ úniku nebo rozlití. Pro plnicí a balicí činnosti musí být stanoveny postupy, kterými se zajistí dodržení limitů (např. časových a/nebo teplotních) pro daný přípravek.
62. Činnosti související s manipulací s lahvíčkami obsahujícími živé biologické agens musí být prováděny tak, aby nedošlo ke kontaminaci dalších přípravků nebo úniku těchto živých agens na pracovišti nebo do vnějšího prostředí. V rámci řízení těchto rizik se má přihlížet k životaschopnosti takových organismů a jejich biologické klasifikaci.
63. Je nutné věnovat pozornost přípravě, tisku, skladování a umístování štítků včetně případných zvláštních textů u přípravků určených pro určité pacienty o jejich obsahu a umístěných na primárním a sekundárním obalu. V případě přípravků určených k autolognímu použití má být na sekundárním obalu nebo v případě, že přípravek nemá sekundární obal, pak na jeho primárním obalu, uveden jedinečný identifikátor pacienta a nápis „pouze k autolognímu použití“.
64. Při skladování za velmi nízkých teplot je nutné ověřit, že použité štítky jsou k takovému skladování vhodné.
65. V případech, kdy jsou informace o dárci (lidském nebo zvířecím) k dispozici až po odběru a mají vliv na jakost, je nutné k tomuto faktu přihlídnout v rámci postupů pro stahování výrobků.

Kontrola jakosti

66. Průběžné výrobní kontroly mají pro zajištění jednotné jakosti biologické léčivé látky a léčivých přípravků větší význam, než tomu je u běžných přípravků. Průběžné výrobní kontroly mají být prováděny ve vhodných fázích výroby, aby se prověřily ty podmínky, které jsou důležité pro jakost hotového přípravku.
67. V případech, kdy lze skladovat meziprodukty po delší dobu (dny, týdny nebo déle), má být zvážena možnost zařazení šarží hotových přípravků vyrobených z materiálů skladovaných v rámci procesu po maximální dobu do průběžného programu stabilit.
68. Některé typy buněk (např. autologní buňky) mohou být k dispozici v omezeném množství a v případech, kde to registrační dokumentace umožňuje, lze vyvinout a zdokumentovat upravenou strategii provádění zkoušek a uchovávání vzorků.
69. U přípravků na buněčné bázi mají být zkoušky na sterilitu prováděny s kulturami buněk nebo buněčnými bankami neobsahujícími antibiotika, aby se tak dokázala absence bakteriální a plísňové kontaminace a bylo možné ve vhodných případech zjistit přítomnost organismů náročných na výživu.
70. U biologických léčivých přípravků s krátkou dobou použitelnosti, za kterou se pro účely tohoto doplnku považuje období 14 nebo méně dnů, které vyžadují certifikaci šarže dříve, než jsou hotovy

všechny zkoušky kontroly jakosti hotového přípravku (např. zkoušky na sterilitu), musí existovat vhodná strategie kontroly. Tyto kontroly se musí zakládat na hlubokých znalostech přípravků a procesů a musí se přihlížet ke kontrolám a vlastnostem výchozích materiálů a surovin. Zásadní význam má přesný a podrobný popis celého postupu propouštění včetně povinností jednotlivých pracovníků, kteří se podílejí na hodnocení výroby a analytických dat. Musí být prováděno průběžné hodnocení efektivity systému zajišťování jakosti včetně uchovávání záznamů tak, aby bylo možné hodnotit trendy.

V případech, kde vzhledem ke krátké době použitelnosti nejsou k dispozici zkoušky konečného přípravku, je zapotřebí zvážit alternativní metody získávání rovnocenných dat, které umožní počáteční certifikaci šarže (např. rychlé mikrobiologické metody). Postup certifikace a propouštění šarží může probíhat ve dvou nebo více fázích:

- a) Posouzení provedené pověřenou osobou (osobami) zaměřené na záznamy o výrobě šarže, výsledky monitoringu prostředí (jsou-li k dispozici), které mají zahrnovat výrobní podmínky, dále všechny odchylky od běžných postupů a dostupné analytické výsledky pro účely přezkoumání v rámci přípravy na počáteční certifikaci kvalifikovanou osobou.
- b) Posouzení finálních analytických zkoušek a dalších informací dostupných pro účely konečné certifikace kvalifikovanou osobou. Má existovat postup popisující opatření (včetně komunikace s nemocničním personálem), která bude nutno přijmout v případě, že výsledky nebudou odpovídat specifikaci. Takové události mají být plně prošetřeny a mají být zdokumentována příslušná nápravná a preventivní opatření, která zabrání opakování.

ČÁST B. NÁVOD PRO VYBRANÉ TYPY PŘÍPRAVKŮ

B1. PŘÍPRAVKY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU¹⁹

Tyto pokyny se týkají materiálů živočišného původu, včetně materiálů pocházejících ze zařízení, jako jsou jatka. Vzhledem k tomu, že dodavatelský řetězec může být velmi rozsáhlý a složitý, je nutné zavést systém kontrol založených na principech řízení rizik pro jakost (viz také monografie Evropského lékopisu), zahrnující specifické testy v definovaných fázích. Má být vedena dokumentace prokazující sledovatelnost²⁰ v dodavatelském řetězci a mají být definovány jasné role jednotlivých účastníků dodavatelského řetězce. Dokumentace obvykle zahrnuje dostatečně podrobnou a aktuální mapu procesu.

1. Mají být zavedeny programy, jejichž prostřednictvím bude u zvířat monitorován výskyt onemocnění potenciálně přenosných na lidi. Při hodnocení rizikových a riziko zmírňujících faktorů mají příslušné organizace zohledňovat zprávy o prevalenci chorob v jednotlivých zemích pocházející z důvěryhodných zdrojů, jako je například Světová organizace pro zdraví zvířat (OIE, Office International des Epizooties²¹). Tyto zprávy je třeba doplnit informacemi získanými v rámci kontrolních a monitorovacích mechanismů používaných na národní a regionální úrovni. Součástí regionálních kontrolních systémů by měly být informace o místě (např. statku nebo výkrmně), ze kterého byla zvířata získána, a o kontrolních opatřeních realizovaných během převozu na jatka.

¹⁹ Viz také požadavky uvedené v monografii Evropského lékopisu, 0333

²⁰ Viz Eudralex, svazek 4, kapitola 5 (VYR-32, Kapitola 5 „Výroba“)

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

2. Pokud jsou dodavatelem živočišných tkání jatka, má být prokázáno, že jsou provozována v souladu se standardy, které odpovídají standardům platným v EU. Měly by být zohledněny informace podávané organizacemi, jako je Potravinový a veterinární úřad²² (Food and Veterinary Office), které dohlížejí nad dodržováním požadavků na kvalitu a bezpečnost potravin a právních předpisů týkajících se zdravotního stavu zvířat a rostlin v rámci EU a ve třetích zemích vyvážejících do zemí EU.
3. Opatření pro kontrolu výchozích materiálů nebo surovin v zařízeních, jako jsou jatka, mají zahrnovat prvky systému řízení jakosti, aby byla zajištěna dostatečná úroveň zaškolení personálu, sledovatelnost materiálů, kontrola a konzistentnost. Tato opatření mohou vycházet i z jiných zdrojů, než jsou Pokyny pro správnou výrobní praxi EU, ale musí u nich být prokázána srovnatelná úroveň kontroly.
4. Mají být zavedena kontrolní opatření bránící zásahům ovlivňujícím kvalitu výchozích materiálů nebo surovin, nebo opatření poskytující přehled o zásazích provedených v průběhu pohybu materiálů ve výrobním a dodavatelském řetězci, tj. pohybu mezi místy odběru, místy částečného i konečného čištění, sklady, překladišti, výrobními a prodejci. Systém zajišťující sledovatelnost má zaznamenávat informace o činnostech provedených na jednotlivých místech. Případná pochybení mají být zaznamenána, vyšetřena a následně mají být přijata příslušná opatření.
5. U dodavatelů výchozích materiálů nebo surovin mají být prováděny pravidelné audity ověřující dodržování kontrolních opatření v různých fázích výroby. Problémy mají být vyšetřovány v rozsahu odpovídajícím jejich významu a pro tento účel má být k dispozici kompletní dokumentace. Dále mají být k dispozici systémy zajišťující přijetí účinných nápravných a preventivních opatření v případě potřeby.

B2. ALERGENOVÉ PŘÍPRAVKY

Materiály je možné získávat extrakcí z přírodních zdrojů nebo technologií rekombinantní DNA.

1. Vstupní materiály je třeba dostatečně podrobně popsat, aby byla zajištěna konzistentnost dodávek, tj. např. uvedením obecného a odborného názvu, původu, typu materiálu, limitů kontaminace, způsobu odběru. Materiály živočišného původu mají pocházet ze zdravých jedinců. U kolonií (např. roztočů či zvířat) používaných pro získávání alergenů mají být prováděny odpovídající kontroly zaměřené na biologickou bezpečnost. Alergenové přípravky mají být skladovány za definovaných podmínek, aby nedocházelo ke snížení jejich jakosti.
2. Mají být podrobně zdokumentovány a validovány jednotlivé fáze výrobního procesu včetně předběžné úpravy, extrakce, filtrace, dialýzy, koncentrace a lyofilizace.
3. Mají být popsány postupy pro výrobu modifikovaných alergenních extraktů (např. alergoidy, konjugáty). Dále mají být popsány a kontrolovány meziprodukty v rámci výrobního procesu.
4. Směsi alergenových extraktů mají být vyrobeny z extraktů pocházejících z jednoho zdrojového materiálu. Každý extrakt by měl být považován za jednu aktivní látku.

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

B3. IMUNOSÉRA ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU

1. Zvláštní péči je třeba věnovat kontrole antigenů živočišného původu tak, aby byla zajištěna jejich kvalita, konzistentnost a nepřítomnost cizích agens. Příprava materiálů používaných k imunizaci zdrojových zvířat (např. antigeny, nosiče haptenu, stabilizační agens) a uskladnění těchto materiálů bezprostředně před imunizací má být v souladu s dokumentovanými postupy.
2. Schémata imunizace, kontrolních odběrů a odběrů krve nebo plazmy pro výrobu mají být v souladu s postupy schválenými v registrační dokumentaci nebo dokumentaci pro klinické hodnocení.
3. Výrobní podmínky pro přípravu fragmentů protilátek (např. Fab nebo F(ab')₂) a jakékoli další úpravy musí být v souladu s validovanými a schválenými parametry. Pokud se takové enzymy skládají z několika složek, má být zajištěna jejich konzistentnost.

B4. VAKCÍNY

1. Pokud jsou používána vejce, má být zajištěn odpovídající zdravotní stav všech hejn (tj. buď hejna prostá specifikovaných patogenů nebo zcela zdravá hejna) použitých k jejich produkci.
2. Musí být validována neporušenost nádob pro uchovávání meziproduktů a doba skladovatelnosti.
3. Nádoby obsahující inaktivované přípravky nemají být otevírány a ani se z nich nemají odebírat vzorky v místech, kde se vyskytují živé biologické agens.
4. Pořadí, v jakém budou při výrobě meziproduktů nebo konečných produktů přidávány účinné látky, adjuvanty a pomocné látky, musí odpovídat specifikacím.
5. Pokud jsou při výrobě nebo testování používány organismy s vyšší úrovní biologické nebezpečnosti (např. kmeny použité ve vakcínách proti pandemickým onemocněním), je nutno přijmout opatření k jejich uzavření. Tato opatření musí být schválena příslušným národním orgánem/orgány a schvalovací dokumenty musí být k dispozici pro účely ověření.

B5. REKOMBINANTNÍ PŘÍPRAVKY

1. Procesní podmínky růstu buněk, exprese proteinů a purifikace musí odpovídat validovaným parametrům, aby byl zajištěn konzistentní produkt s předem definovaným rozsahem nečistot odpovídajícím schopnosti používaného procesu snižovat jejich výskyt na přijatelnou úroveň. V závislosti na typu buňky použitým k výrobě mohou být vyžadována přísnější opatření k vyloučení přítomnosti virů. Pokud je při výrobě využívána opakovaná sklizeň, nemá doba kontinuální kultivace překročit stanovené limity.
2. Proces čištění od nežádoucích proteinů z hostitelských buněk, od nukleových kyselin, sacharidů, virů a jiných nečistot musí splňovat validované limity.

B6. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

1. Monoklonální protilátky se vyrábějí z myších nebo lidských hybridomů nebo technologií rekombinantní DNA. Pro zajištění bezpečnosti a jakosti přípravků mají být zavedena kontrolní opatření vhodná pro zdrojové buňky (včetně podkladových, pokud jsou využívány) a materiály používané k založení hybridomu / buněčné linie. Má být ověřeno, že tato opatření jsou v souladu se schválenými limity. Zvláštní důraz má být kladen na absenci virů. Vhodnost materiálu lze prokázat na základě dat týkajících se přípravků vyrobených stejnou výrobní technologií.

2. Kritéria sledovaná na konci výrobního cyklu a v případě předčasného ukončení výrobního cyklu mají ověřovat, zda tyto procesy odpovídají schváleným limitům.

3. Výrobní podmínky při přípravě fragmentů protilátek (např. Fab, F(ab')₂, scFv) a další úpravy (např. radioaktivní značení, konjugace, chemické navázání) musí být v souladu s validovanými parametry.

B7. PŘÍPRAVKY Z TRANSGENNÍCH ZVÍŘAT

V případě výchozích materiálů z transgenních zdrojů může být zajištění stálosti obtížnější než v případě biotechnologických zdrojů, které geneticky modifikovány nebyly. Proto jsou na prokázání shodné jakosti mezi jednotlivými šaržemi kladeny vyšší požadavky.

1. K výrobě biologických léčivých přípravků, které mohou být exprimovány v tělních tekutinách (např. v mléce) za účelem odběru a purifikace, lze využít celou řadu živočišných druhů. Zvířata mají být jasně a jednoznačně označena včetně záložního značení pro případ ztráty hlavního identifikačního prvku.
2. Organizace chovu zvířat a péče o ně má být nastavena tak, aby byla minimalizována expozice zvířat patogenním a zoonotickým agens. Mají být zavedena přiměřená opatření na ochranu vnějšího prostředí. Dále má být používán systém kontroly zdravotního stavu zvířat s dokumentací všech výsledků. Všechny relevantní události mají být vyšetřeny a má být posouzen jejich vliv na další využitelnost daného jedince a na dříve vyrobené šarže přípravku. Je třeba zajistit, aby nedošlo ke kontaminaci přípravku léky použitými k léčbě zvířat.
3. U zakládajících chovných zvířat (founder) až po zvířata použitá k výrobě musí být zdokumentována genealogie. Vzhledem k tomu, že transgenní linie je vždy odvozena od jediného zvířete, nemají být materiály získané z jednotlivých transgenních linií míchány dohromady.
4. Podmínky, za kterých dochází ke sklizni produktu, musí odpovídat podmínkám stanoveným v registrační dokumentaci nebo v dokumentaci pro klinické hodnocení. Časový rozvrh sklizní a podmínky, za kterých mohou být zvířata stažena z výroby, mají být stanoveny v souladu se schválenými postupy a limity přijatelnosti.

B8. PŘÍPRAVKY Z TRANSGENNÍCH ROSTLIN

V případě výchozích materiálů z transgenních zdrojů může být zajištění stálosti obtížnější než v případě biotechnologických zdrojů, které geneticky modifikovány nebyly. Proto jsou kladeny vyšší požadavky na prokázání shody mezi jednotlivými šaržemi.

1. Mohou být zapotřebí další opatření nad rámec požadavků uvedených v části A s cílem zabránit kontaminaci bank základních a pracovních transgenních buněk vnějšími rostlinnými materiály a cizími agens. Je nutné monitorovat stabilitu genu v rámci definovaného počtu generací.
2. Rostliny mají být jasně a jednoznačně označeny a v průběhu celého kultivačního období mají být v pravidelných intervalech ověřovány jejich klíčové vlastnosti včetně zdravotního stavu, aby byla zajištěna shodná kvalita výnosů jednotlivých plodin.
3. Mají být přijata bezpečnostní opatření pro ochranu rostlin, aby se minimalizovalo jejich vystavení kontaminaci mikrobiologickými agens a křížové kontaminaci cizími rostlinami. Mají být zavedena opatření bránící kontaminaci přípravku látkami, jako jsou pesticidy či hnojiva. Má být zaveden

monitorovací program s dokumentací všech výsledků. Jakékoli odchylky od normálu mají být vyšetřeny a má být posouzen jejich vliv na další používání dané plodiny ve výrobním programu.

4. Mají být definovány podmínky, za kterých mohou být rostliny staženy z výroby. Mají být stanoveny limity přijatelnosti pro materiály (např. hostitelské proteiny), které mohou ovlivňovat proces purifikace. Vždy má být ověřeno, že výsledky odpovídají schváleným parametrům.
5. Je třeba vést dokumentaci o podmínkách prostředí (teplota, déšť), které mohou ovlivňovat kvalitu a výnos rekombinantních proteinů ve fázi pěstování rostlin, kultivace, sklizně a skladování sklizeného materiálu. Při výběru sledovaných kritérií mají být zohledněny principy stanovené v dokumentech, jako je Pokyn pro správné postupy pěstování a sběru výchozích materiálů rostlinného původu²³ vydaný Výborem pro rostlinné léčivé přípravky.

DEFINICE POJMŮ K DOPLŇKU 2

V definicích jsou uvedeny pouze termíny použité v Doplnku 2 vyžadující podrobnější vysvětlení. Pokud pro určitý termín již existuje definice v právních předpisech či jiných zdrojích, je v příslušném hesle uveden odkaz. Kromě tohoto slovníčku se na text vztahuje také glosář uvedený v Pokynech pro SVP ve 4. svazku EudraLex²⁴ (VYR-32 Definice pojmů), pokud v textu není uvedeno jinak.

Adjuvans (Adjuvant). Chemická nebo biologická látka, která umocňuje imunitní odpověď na antigen.

Alergoidy (Allergoids). Alergeny, které byly chemicky upraveny za účelem snížení IgE reaktivity.

Antigeny (Antigens). Látky (např. toxiny, cizí proteiny, bakterie, tkáňové buňky) schopné vyvolat specifickou imunitní odpověď.

Axenický organismus (Monosepsis (axenic)). Organismus v kultuře, který není kontaminován jinými organismy.

Banka pracovních buněk (Working cell bank – WCB). Zásoba stejnorodých mikroorganismů nebo buněk získaných z banky základních buněk, které jsou rozděleny do nádob a skladovány tak, aby byla zajištěna stabilita a buňky mohly být použity k výrobě. **Pracovní inokulum virů (working virus seed – WVS)** – totéž jako banka pracovních buněk, avšak týká se virů, **banka pracovních transgenních buněk (working transgenic bank)** – totéž, týká se buněk transgenních rostlin a zvířat.

Banka základních buněk (Master cell bank – MCB). Alikvotní podíl jedné dávky buněk, který byl zpravidla vytvořen z vybraného buněčného klonu za definovaných podmínek, rozdělen do nádob a skladován za definovaných podmínek. Z banky základních buněk pocházejí všechny banky pracovních buněk. **Matečné inokulum virů (master virus seed – MVS)** – totéž jako banka základních buněk, avšak týká se virů; **banka základních transgenních buněk (master transgenic bank)** – totéž, týká se buněk transgenních rostlin a zvířat.

Biologická zátěž (Bioburden). Úroveň a typ (např. přijatelný či nepřijatelný) mikroorganismů přítomných v surovinách, médiích, biologických látkách, meziproduktech a produktech. Pokud úroveň nebo typ překročí stanovené parametry, jedná se o kontaminaci.

Biologický léčivý přípravek (Biological medicinal product). Viz třetí odstavce bodu 3.2.1.1.b. části I přílohy 1 směrnice 2001/83/ES.

²³ Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

²⁴ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf

Buněčná banka (Cell bank). Skupina vhodných nádob s obsahem stejného složení skladovaných za předem definovaných podmínek. Každá nádoba představuje alikvotní část jedné dávky buněk.

Dočasná zásoba buněk (Cell stock). Primární buňky rozmnožené na určitý počet buněk, které jsou rozděleny poměrným podílem a použity jako výchozí materiál pro výrobu omezeného počtu šarží léčivého přípravku na buněčné bázi.

Ex-vivo. Procesy probíhající na tkáních a buňkách mimo živý organismus, které jsou následně do živého organismu vráceny.

Gen (Gene). Sekvence DNA, která kóduje jeden (nebo více) proteinů.

Geneticky modifikovaný organismus (Genetically modified organism - GMO). Viz článek 2 bod 2 směrnice 2001/18/ES.

Hapten (Hapten). Molekula s nízkou molekulární hmotností, která dokáže vyvolat imunitní odpověď pouze po navázání na vysokomolekulární nosič.

Hybridom (Hybridoma). „Nesmrtelná“ buněčná linie produkující požadované (monoklonální) protilátky, nejčastěji vzniká fúzí B-lymfocytů s nádorovými buňkami.

In-vivo. Procesy realizované v živých organismech.

Kampaňová výroba (Campaigned manufacture). Výroba několika šarží téhož produktu za sebou v určitém časovém období. Před zahájením výroby dalšího přípravku je nutno dodržet přísná schválená kontrolní opatření. Jednotlivé přípravky nejsou vyráběny současně, ale při jejich výrobě může být použito stejné vybavení.

Léčivá látka (Active substance). Viz článek 1, bod 3, písmeno a) směrnice 2001/83/ES.

Meziprodukt (Intermediate product) – viz definici ve slovníčku pojmů v Pokynech pro SVP a v Části II.

Nosná struktura (Scaffold). Opora, nosné vehikulum nebo matrice, která slouží jako struktura umožňující migraci, navázání nebo transport buněk a/nebo bioaktivních molekul.

Odpovědná osoba (Responsible Person – RP). Osoba pověřená v souladu s článkem 17 směrnice 2004/23/ES.

Plazmid (Plasmid). Část DNA zpravidla přítomná v bakteriálních buňkách ve formě kruhového útvaru odděleného od buněčného chromozomu. Technikami molekulární biologie lze plazmid upravit a vyčistit mimo bakteriální buňku a následně využít k přenosu DNA do buňky jiné.

Podkladové buňky (Feeder cells). Buňky používané při kokultivaci za účelem získání pluripotentních kmenových buněk. V případě lidských embryonálních kmenových buněk slouží jako vrstva podkladových buněk zpravidla myší embryonální fibroblasty (MEF) nebo lidské embryonální fibroblasty, které byly speciálně ošetřeny, aby se předešlo jejich dělení.

Pomocná látka (Excipient). Viz článek 1 bod 3 písmeno b směrnice 2001/83/ES.

Prostory (Area). Skupina místností v budově, v nichž probíhá výroba přípravku nebo několika přípravků a které mají společnou vzduchotechnickou jednotku.

Prostý specifikovaných patogenů (Specified pathogen free – SPF). Živočišný materiál (např. kuřata, embrya nebo buněčné kultury) používaný k výrobě nebo kontrole jakosti biologických léčivých přípravků získaných

ze skupin (např. z hejna nebo stáda) zvířat prostých specifikovaných patogenů. Takové hejno nebo stádo je definováno jako skupina zvířat sdílejících společné prostředí ošetřovaných vlastními ošetřovateli, která nepřicházejí do kontaktu se skupinami, které specifikovaných patogenů prosty nejsou.

Protilátka (Antibody). Proteiny produkované B-lymfocyty, které se váží na specifické antigeny. Protilátky lze rozdělit na dva typy podle zásadních rozdílů ve způsobu výroby.

Monoklonální protilátky (Monoclonal antibodies – MAb) – homogenní populace protilátek získaná z jediného klonu lymfocytů nebo pomocí rekombinantní technologie, která se váže k jedinému epitopu.

Polyklonální protilátky (Polyclonal antibodies) – vznikají z několika klonů lymfocytů, vytváří se v těle lidí a zvířat jako reakce proti epitopům na většině cizorodých molekul.

Suroviny (Raw materials). Viz 4. odstavec bodu 3.2.1.1.b. části I přílohy I směrnice 2001/83/ES.

Tělní (somatické) buňky (Somatic cells). Všechny buňky tvořící zvířecí nebo lidské tělo s výjimkou buněk pohlavních. Může se jednat o autologní (získané z těla pacienta) nebo alogenní (získané z jiného lidského jedince) nebo xenogenní (získané ze zvířat) živé tělní buňky, které byly upraveny nebo pozměněny ex vivo, tak aby mohly být použity u lidí pro léčebné, diagnostické či preventivní účely.

Transgenní (Transgenic): organismus obsahující ve své běžné genetické výbavě cizí gen, který slouží k expresi biologických léčivých látek.

Úroveň biologické bezpečnosti (Biosafety level – BSL). Podmínky uzavření materiálu, které musí být dodrženy, aby bylo zajištěno bezpečné zacházení s organismy podle stupně rizika od úrovně BSL 1 (nejnižší riziko, není pravděpodobné, že by způsobily onemocnění u lidí) po úroveň BSL 4 (nejvyšší riziko, způsobují závažné onemocnění s vysokou pravděpodobností šíření a bez dostupné profylaxe či léčby).

Uzavřené nakládání (Contained use): Viz článek 2 písmeno c) směrnice 2009/41/ES platný pro všechny geneticky modifikované organismy

Uzavřený systém (Closed system). Systém, ve kterém léčivá látka nebo produkt není během výroby vystaven bezprostřednímu prostředí v místnosti.

Výchozí materiály (Starting materials). Viz 1. a 2. odstavec bodu 3.2.1.1.b. části I přílohy I směrnice 2001/83/ES.

Záměrné uvolnění (Deliberate release). Viz článek 2 bod 3 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS.

Zařízení pro výrobu různých přípravků (Multi-product facility). Zařízení, které buď současně nebo formou kampaní vyrábí řadu různých biologických léčivých látek a přípravků a jehož jednotlivé části výrobního vybavení mohou ale nemusejí být vyhrazeny pro jednu konkrétní látku či přípravek.

Zoonóza (Zoonosis). Onemocnění zvířat přenosné na člověka.

Zpětné dohledání (Look-back): dokumentovaný postup pro sledování biologických léčivých látek nebo přípravků, jež mohou být negativně ovlivněny použitím nebo obsahem živočišných nebo lidských materiálů, které neprošly výstupními testy z důvodu přítomnosti kontaminujících látek nebo z důvodu zjištění znepokojivého zdravotního stavu u živočišného nebo lidského zdroje.