

VYR-43 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PRO MODERNÍ TERAPIE

Tento pokyn je překladem Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part IV, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, ve znění platném k 22.5.2018.

EudraLex
Pravidla vztahující se na léčivé přípravky v Evropské unii
Svazek 4
Správná výrobní praxe

Pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie

Historie dokumentu	
Přijetí Evropskou komisí	22. listopadu 2017
Datum účinnosti	Výrobci ATMP zajistí soulad s těmito pokyny do 22. května 2018.

Tyto pokyny se vztahují konkrétně na léčivé přípravky pro moderní terapie (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). Ostatní dokumenty, v nichž jsou stanoveny pokyny pro SVP pro léčivé přípravky obsažené ve Svazku 4, se na ATMP nevztahují, není-li na ně v těchto Pokynech uveden konkrétní odkaz.

Brusel 22. 11. 2017
C(2017) 7694 konečné znění

Pokyny

ze dne 22. 11. 2017

Správná výrobní praxe léčivých přípravků pro moderní terapie

(Text s relevancí pro EHS)

Obsah

1. Úvod	6
1.1. Závaznost	6
1.2. Obecné zásady	7
2. Přístup založený na posouzení rizik	9
2.1. Úvodem	9
2.2. Uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik ze strany výrobců ATMP	9
2.3. Příklady uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik	11
2.3.1. Přístup založený na posouzení rizik v souvislosti se surovinami	11
2.3.2. Přístup založený na posouzení rizik v souvislosti se strategií zkoušení	12
2.3.3. Další úvahy relevantní pro ATMP, které nejsou předmětem podstatné manipulace	13
2.3.4. Další úvahy relevantní pro hodnocené ATMP	13
3. Pracovníci	14
3.1. Obecné principy	14
3.2. Školení	14
3.3. Hygiena	15
3.4. Klíčoví pracovníci	17
4. Prostory	18
4.1. Obecné zásady	18
4.2. Podniky vyrábějící více přípravků	18
4.2.1. Oddělení místem:	19
4.2.2. Oddělení časem:	20
4.3. Výrobní prostory	20
4.3.1. Design a konstrukce	20
4.3.2. Aseptické prostředí	21
4.3.3. Monitoring prostředí	22
4.3.4. Odpady	25
4.4. Skladové prostory	25
4.5. Prostory kontroly jakosti	26
4.6. Pomocné prostory	26
5. Zařízení	26
5.1. Obecné zásady	26
5.2. Údržba, čištění, opravy	27
6. Dokumentace	27
6.1. Obecné zásady	27
6.2. Specifikace a instrukce	28
6.3. Záznamy/zprávy	30

6.4. Ostatní dokumentace	31
6.5. Uchovávání dokumentů	32
6.6. Údaje potřebné pro sledovatelnost	32
7. Výchozí materiály a suroviny.....	34
7.1 Obecné zásady	34
7.2. Suroviny	34
7.3. Výchozí materiály	36
8. Systém jednotné inokulace a buněčných bank.....	38
9. Výroba	40
9.1. Obecné zásady	40
9.2. Nakládání se vstupními materiály a přípravky	41
9.3. Média	42
9.3.1. Voda	42
9.3.2. Plyny pro lékařské účely (medical gases).....	42
9.3.3. Čistá pára	43
9.4. Prevence křížové kontaminace ve výrobě	43
9.5. Aseptická výroba.....	44
9.5.1. Obecné zásady	44
9.5.2. Validace aseptického postupu	46
9.5.3. Sterilizace	47
9.6. Další provozní zásady.....	48
9.7. Balení.....	48
9.8. Konečné přípravky	49
9.9. Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály	50
10. Kvalifikace a validace.....	50
10.1. Kvalifikace prostor a zařízení.....	50
10.1.1. Obecné zásady	50
10.1.2. Kroky procesu kvalifikace	51
10.2. Validace čištění	52
10.3. Validace procesu	54
10.4. Validace zkušebních metod	56
10.5. Validace přepravních podmínek	56
11. Kvalifikovaná osoba a propouštění šarží	56
11.1. Obecné zásady	56
11.2. Kvalifikovaná osoba	57
11.3. Propouštění šarží	58
11.3.1. Proces propouštění šarží	58

11.3.2. Propuštění šarže před získáním výsledků zkoušek kontroly jakosti	60
11.3.3. Proces propouštění šarží v případě decentralizované výroby	61
11.4. Řešení neplánovaných odchylek	62
11.5. Podávání přípravků, které nevyhověly specifikacím	62
12. Kontrola jakosti.....	62
12.1. Obecné zásady	62
12.2. Vzorkování	63
12.2.1. Obecné zásady	63
12.2.2. Uchovávání vzorků.....	63
12.3. Zkoušení	65
12.4. Průběžný program stability	66
13. Externě zajišťované činnosti.....	67
13.1. Obecné zásady	67
13.2. Povinnosti objednatele.....	67
13.3. Povinnosti příjemce smlouvy	67
14. Závady v jakosti a stahování přípravků.....	68
14.1. Závady v jakosti	68
14.2. Stahování přípravků a další kroky snižující rizika	69
15. Opatření pro kontrolu prostředí v případě ATMP obsahujících GMO nebo z nich sestávajících.....	70
16. Rekonstituce přípravku po propuštění šarže	70
16.1. Činnosti rekonstituce.....	70
16.2. Povinnosti výrobce ATMP v souvislosti s činnostmi rekonstituce	71
17. Automatizovaná výroba ATMP	72
17.1. Obecné zásady	72
17.2. Automatizované zařízení	72
17.3. Pracovníci	73
17.4. Prostory	73
17.5. Validace výroby a procesů.....	73
17.6. Kvalifikovaná osoba a certifikace šarží	74
Rejstřík	75

1. Úvod

1.1. Závaznost

- 1.10. Soulad se správnou výrobní praxí („SVP“) je povinný pro všechny léčivé přípravky, jimž byla udělena registrace. Podobně i výroba hodnocených léčivých přípravků musí být v souladu s SVP. Léčivé přípravky pro moderní terapie, které se pacientům podávají podle Článku 3(7) Směrnice 2001/83/ES¹ (tzv. „nemocniční výjimka“), se musí vyrábět podle odpovídajících norem jakosti výroby registrovaných léčivých přípravků pro moderní terapie.
- 1.11. Článek 5 Nařízení (ES) č. 1394/2007² zavazuje Komisi k vytvoření pokynů pro správnou výrobní praxi konkrétně pro léčivé přípravky pro moderní terapie („ATMP“). Článkem 63(1) Nařízení (EU) č. 536/2014³ je Komise dále zmocněna k přijetí a zveřejnění podrobných pokynů ke správné výrobní praxi vztahující se na hodnocené léčivé přípravky.
- 1.12. V těchto pokynech jsou rozpracovány požadavky SVP, které se mají uplatňovat při výrobě ATMP, jimž byla udělena registrace, a ATMP, které se používají v klinických hodnoceních. Tyto pokyny se nevztahují na jiné léčivé přípravky, než jsou ATMP. Podrobné pokyny uvedené v druhém odstavci Článku 47 Směrnice 2001/83/ES⁴ a Článku 63(1) Nařízení (EU) č. 536/2014 se naopak nevztahují na ATMP, není-li na ně v těchto pokynech uveden konkrétní odkaz.
- 1.13. Pojmem „ATMP“ se v těchto Pokynech vždy rozumí jak léčivé přípravky pro moderní terapie, jimž byla udělena registrace, tak léčivé přípravky pro moderní terapie, které se zkoušejí nebo používají jako referenční přípravky v klinických hodnoceních (tj. hodnocené léčivé přípravky pro moderní terapie).
Pokud se určitá ustanovení vztahují pouze na léčivé přípravky pro moderní terapie, jimž byla udělena registrace, používá se výraz „registrované ATMP“.
Jestliže se určitá ustanovení týkají pouze hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapie, používá se výraz „hodnocené ATMP“.
- 1.14. Žádné ustanovení těchto Pokynů (včetně přístupu založeného na rizicích) nelze považovat za ustanovení odchylné od podmínek registrace nebo povolení klinického hodnocení. Nicméně připomíná se, že nevýznamné dodatky k postupům a informacím uvedeným v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku lze provádět bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.⁵ Pojem „povolení klinického hodnocení“ má být v celém tomto dokumentu chápán jako zahrnující též nevýznamné dodatky, které byly provedeny v dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku.

¹ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, 2001 Úř. věst. L311/67.

² 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. L324, 10. 12. 2007, str. 121).

³ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení Směrnice 2001/20/ES (Úř. věst. L158, 27. 5. 2014, str. 1).

⁴ Pokyny zveřejněné ve Svazku 4 EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

⁵ Nařízení (EU) č. 536/2014.

- 1.15. Cílem těchto Pokynů není vytvářet překážky rozvoji nových pojetí nových technologií. Ačkoliv tento dokument popisuje standardní očekávání, výrobce může použít alternativní přístup, jestliže se prokáže, že tímto alternativním přístupem je možno dosáhnout téhož cíle. Jakékoliv přijaté adaptace musí být kompatibilní s potřebou zajistit jakost, bezpečnost, účinnost a sledovatelnost přípravku. Dále se zdůrazňuje, že se mají dodržovat podmínky registrace/povolení klinického hodnocení.

Role držitele rozhodnutí o registraci/zadavatele

- 1.16. Aby byl výrobce schopen dodržovat SVP, je nutná součinnost mezi výrobcem a držitelem rozhodnutí o registraci (nebo, v případě hodnocených ATMP, mezi výrobcem a zadavatelem).
- 1.17. Výrobce má dodržovat specifikace a instrukce poskytnuté zadavatelem/držitelem rozhodnutí o registraci. Zadavatel/držitel rozhodnutí o registraci zodpovídá za zajištění toho, aby specifikace/instrukce předávané výrobcí byly v souladu s podmínkami povolení klinického hodnocení/registrace. Případné změny se mají ihned hlásit.
- 1.18. Je důležité, aby držitel rozhodnutí o registraci/zadavatel urychleně informoval výrobce o všem, co je relevantní pro výrobní proces, i o všem, co může mít dopad na jakost, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku (např. historie buněčné linie). Příslušné sdělované informace mají být vyčerpávající.
- 1.19. Výrobce naopak informuje držitele rozhodnutí o registraci/zadavatele o veškerých informacích, které shromáždí v rámci výrobních činností a které jsou relevantní pro jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku.
- 1.20. Vzájemné povinnosti, jimiž jsou si zavázáni držitel rozhodnutí o registraci/zadavatel a výrobce, se mají stanovit písemně. V případě hodnocených přípravků má dohoda mezi zadavatelem a výrobcem konkrétně zajistit sdílení inspekčních zpráv a výměnu informací o otázkách jakosti.

1.2. Obecné zásady

- 1.21. Jakost hraje v profilu bezpečnosti a účinnosti ATMP zásadní roli. Je odpovědností výrobce ATMP, aby zajistil zavedení příslušných opatření pro zajištění jakosti přípravku (tzv. „farmaceutický systém jakosti“).

Farmaceutický systém jakosti

- 1.22. „Farmaceutickým systémem jakosti“ se rozumí celkový úhrn všech opatření zavedených s cílem zajistit, že jakost léčivých přípravků bude odpovídat jejich účelu.
- 1.23. Při navrhování farmaceutického systému jakosti se má zohlednit velikost společnosti a komplexnost činností. Vyšší vedení má být aktivně zapojeno, aby se zajistila efektivita farmaceutického systému jakosti. Zatímco některé aspekty se mohou týkat celé společnosti, účinnost farmaceutického systému jakosti se obvykle prokazuje na úrovni pracoviště.

- 1.24. Soulad se správnou výrobní praxí („SVP“) je zásadní součástí farmaceutického systému jakosti. Prostřednictvím farmaceutického systému jakosti má být především zajištěno, že:
- (i) pracovníci jsou odpovídajícím způsobem vyškoleni a odpovědnosti jsou jednoznačně přiděleny,
 - (ii) prostory a vybavení odpovídají účelu použití a probíhá jejich odpovídající údržba,
 - (iii) je zaveden odpovídající systém dokumentace, který zajistí stanovení příslušných specifikací pro materiály, meziprodukty, nerozplněné přípravky a konečné přípravky, jednoznačné porozumění procesu vlastní výroby a vedení příslušných záznamů,
 - (iv) výrobní proces je adekvátní a zajišťuje konzistentní produkci (odpovídající dané fázi vývoje), jakost přípravku a jeho soulad s relevantními specifikacemi,
 - (v) je zaveden systém kontroly jakosti, který je provozně nezávislý na vlastní výrobě,
 - (vi) jsou zavedena opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schvalování před realizací, přičemž se zohlední regulační požadavky (tj. postup změn v případě registrovaných ATMP, nebo proces schvalování významné změny v klinickém hodnocení v případě hodnocených ATMP), a pro vyhodnocení zavedených změn,
 - (vii) závady v jakosti a odchylky od procesu jsou identifikovány co nejdříve, jsou vyšetřeny jejich příčiny a přijata příslušná nápravná a/nebo preventivní opatření
a
 - (viii) jsou zavedeny adekvátní systémy pro zajištění sledovatelnosti ATMP a jejich výchozích a kritických surovin.
- 1.25. Je důležité průběžně posuzovat efektivitu systému jištění jakosti. Výsledky parametrů stanovených jako atributy jakosti nebo jako kritické se mají podrobit analýze z hlediska trendů a kontrole tak, aby se zajistila jejich vzájemná konzistentnost. Výrobce v rámci farmaceutického systému jakosti mají provádět vnitřní inspekce s cílem sledovat zavádění a dodržování správné výrobní praxe a navrhnout veškerá nezbytná nápravná opatření a/nebo preventivní kroky. O takovýchto vnitřních kontrolách a veškerých následně přijatých nápravných opatřeních se mají vést záznamy.
- 1.26. V případě registrovaných ATMP se má jednou ročně provádět přezkoumání jakosti, aby se ověřila adekvátnost a konzistentnost stávajících procesů a aby se zdůraznily veškeré trendy a stanovily příležitosti pro zlepšení produktů a/nebo procesů. Rozsah přezkoumání jakosti má být stanoven na základě objemu vyráběných přípravků a s ohledem na to, zda byly do výrobního procesu zavedeny změny (pokud se vyrobil vysoký počet šarží/velké množství přípravků, musí být přezkoumání jakosti tedy rozsáhlejší než v případě nízkého počtu šarží/malého množství přípravků; dále se má přezkoumání jakosti provést v případě, kdy byly v průběhu daného roku zavedeny změny do výroby, rozsáhlejší než v případě, kdy neproběhly žádné změny). Přezkoumání jakosti lze sdružovat podle typu přípravku, je-li to vědecky zdůvodněno.
- 1.27. Výrobce a – v případě, že se jedná o jiný právní subjekt – držitel rozhodnutí o registraci mají vyhodnotit výsledky přezkoumání a posoudit nutnost zavedení nápravných a/nebo preventivních opatření.

2. Přístup založený na posouzení rizik

2.1. Úvodem

- 2.10. ATMP jsou komplexní přípravky a rizika se u jednotlivých přípravků mohou lišit v závislosti na typu přípravku, povaze/charakteristice výchozích materiálů a stupni komplexnosti výrobního procesu. Zároveň se uznává, že konečný přípravek může vykazovat určitou míru variability vzhledem k použití biologických materiálů a/nebo komplexním krokům manipulace (např. kultivace buněk, manipulace, jimiž se mění funkce buněk apod.); kromě toho výroba a zkoušení autologních ATMP (a alogenních přípravků v situaci, kdy se využívá odpovídající dárce) představuje specifické výzvy a strategie přijaté s cílem zajistit vysokou úroveň jakosti musí být přizpůsobeny omezením výrobního procesu, limitované velikosti šarže a vlastní proměnlivosti výchozích materiálů.
- 2.11. ATMP stojí na špičce vědeckých inovací a tento obor zaznamenává rychlé technologické proměny, které mají také vliv na výrobní procesy. Například vznikají nové výrobní modely řešící specifické výzvy ATMP (např. decentralizovaná výroba autologních přípravků). ATMP se také často vyvíjejí na akademické půdě či v nemocničním prostředí, kde se zavedené systémy jakosti liší od těch, které se obvykle vyžadují pro výrobu konvenčních léčivých přípravků.
- 2.12. Z výše uvedeného vyplývá, že při stanovování požadavků SVP, které se vztahují na ATMP, je nezbytné brát v potaz určitou úroveň flexibility, aby výrobce ATMP mohl zavádět opatření, jež jsou nejvhodnější z hlediska specifické charakteristiky výrobního procesu a přípravku. Toto je obzvláště důležité v případě hodnocených ATMP, především v raných fázích klinických hodnocení (fáze I a fáze I/II), neboť poznatky o přípravku (např. síle) často bývají neúplné a povaha rutinních postupů se vyvíjí (aby se výrobní proces přizpůsobil zvyšujícím se poznatkům o přípravku).

2.2. Uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik ze strany výrobců ATMP

- 2.13. Přístup založený na posouzení rizik (risk-based approach, „RBA“) se vztahuje na všechny typy ATMP. Stejně tak je aplikovatelný pro všechny typy nastavení. Atributy jakosti, bezpečnosti a účinnosti ATMP a dodržování SVP se mají zajistit pro všechny ATMP bez ohledu na to, zda jsou vyvíjeny v nemocničním, akademickém či průmyslovém prostředí.
- 2.14. Výrobce zodpovídá za jakost jím vyráběných ATMP. Přístup založený na posouzení rizik výrobcí umožňuje navrhnout organizační, technická a strukturální opatření, která se zavedou s cílem dosáhnout souladu s SVP, a tedy zajištění jakosti podle konkrétních rizik přípravku a výrobního procesu. Zatímco přístup založený na posouzení rizik přináší flexibilitu, vyplývá z něj také odpovědnost výrobce za zavedení kontrolních/zmírňujících opatření, která jsou nezbytná pro řešení konkrétních rizik přípravku a výrobního procesu.
- 2.15. Rizika v oblasti jakosti související s ATMP do značné míry závisejí na biologické charakteristice a původu buněk/tkání, biologické charakteristice vektorů (např. schopnost replikace nebo reverzní transkripce) a transgenů, na úrovni a charakteristice exprimovaného proteinu (u přípravků genové terapie), na vlastnostech dalších nebuněčných složek (suroviny, matrice) a výrobním procesem.
- 2.16. Při stanovení kontrolních/zmírňujících opatření, které jsou v individuálních případech nejvhodnější, výrobce ATMP zváží všechna potencionální rizika související s přípravkem nebo s výrobním

procesem na základě všech dostupných informací, včetně posouzení potencionálních dopadů na profil jakosti, bezpečnosti a účinnosti přípravku i dalších souvisejících rizik pro zdraví člověka a pro životní prostředí. Objeví-li se nové informace, které mohou ovlivnit rizika, má se posoudit, zda kontrolní strategie (tj. souhrn uplatňovaných kontrolních a zmírňujících opatření) je i nadále adekvátní.

- 2.17. Hodnocení rizik a efektivita kontrolních/zmírňujících opatření mají být založeny na stávajících vědeckých poznatcích a shromážděných zkušenostech. V konečném důsledku toto hodnocení souvisí s ochranou pacientů.
- 2.18. Úroveň vynaloženého úsilí a dokumentace má být přiměřená úrovni rizika. Ne vždy je vhodné či nezbytné použít formální proces řízení rizik (s použitím uznávaných nástrojů a/nebo interních postupů, např. standardních operačních postupů). I využití neformálních procesů řízení rizik (využívajících empirické nástroje a/nebo interní postupy) lze považovat za přijatelné.
- 2.19. Uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik může usnadnit soulad s požadavky; nezbavuje však výrobce povinnosti dodržovat příslušné regulační požadavky a prokázat, že je výrobce schopen adekvátně řídit rizika přípravku/výrobního procesu. Podobně nenahrazuje ani příslušnou komunikaci s úřady.

Hodnocené ATMP

- 2.20. Uplatnění SVP na hodnocené ATMP si klade za cíl chránit subjekty hodnocení a je důležité i pro spolehlivost výsledků klinického hodnocení, především zajištěním konzistentnosti přípravku, aby výsledky klinického hodnocení nebyly ovlivněny nevyhovující výrobou a aby změny v přípravku v průběhu vývoje byly odpovídajícím způsobem zdokumentovány.
- 2.21. Je důležité zajistit, aby údaje získané z raných fází klinického hodnocení bylo možno použít v následných fázích vývoje. Proto má být pro výrobu hodnocených ATMP zaveden funkční systém jakosti.
- 2.22. Jakost a bezpečnost přípravku musí být zajištěna od prvních fází vývoje. Nicméně se uznává, že dochází k postupnému navyšování znalostí o přípravku a že úroveň snahy v oblasti koncipování a zavádění strategie pro zajištění jakosti se postupně bude zvyšovat. Z toho vyplývá předpoklad, že výrobní postupy a kontrolní metody budou v průběhu pokročilejších fází klinického hodnocení stále detailnější a propracovanější.
- 2.23. Ačkoliv odpovědnost za uplatňování přístupu založeného na posouzení rizik nese výrobce, doporučuje se konzultovat při implementaci přístupu založeného na posouzení rizik u ATMP příslušné orgány, a to především ve vztahu k raným fázím klinických hodnocení. Uplatňování přístupu založeného na posouzení rizik má být konzistentní s podmínkami povolení klinického hodnocení. Popis výrobního procesu a procesních kontrol v žádosti o povolení klinického hodnocení má příslušným způsobem vysvětlovat strategii jakosti výrobce při uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik.
- 2.24. U aspektů, které povolení klinického hodnocení konkrétně neupravuje, je výrobce povinen zdokumentovat důvody zavedení přístupu a odůvodnit, proč je souhrn uplatněných opatření

adekvátní pro zajištění jakosti přípravku. V tomto ohledu se připomíná, že alternativní přístupy k požadavkům vysvětleným v těchto Pokynech jsou přijatelné pouze tehdy, jestliže jejich prostřednictvím lze dosáhnout téhož cíle.

Registrované ATMP

- 2.25. U registrovaných ATMP má uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik odpovídat podmínkám rozhodnutí o registraci. V popisu výrobního procesu a procesních kontrol v žádosti o registraci (nebo případně v kontextu předkládání změny) lze zohlednit charakteristiku přípravku/výrobního procesu pro zdůvodnění adaptace/odchylky od standardních očekávání. V rámci registrace se má odsouhlasit strategie řešící konkrétní omezení, jež se mohou vyskytovat v souvislosti s výrobním procesem, včetně kontrol surovin a výchozích materiálů, výrobních prostor a zařízení, testů a kritérií přípustnosti, validace procesů, specifikací propouštění nebo údajů o stabilitě.
- 2.26. U aspektů, které registrace konkrétně neupravuje, je výrobce povinen zdokumentovat důvody zavedeného přístupu v případě, že se uplatňuje přístup založený na posouzení rizik, a odůvodnit, proč je souhrn uplatněných opatření adekvátní pro zajištění jakosti přípravku. V tomto ohledu se připomíná, že alternativní přístupy k požadavkům vysvětleným v těchto Pokynech jsou přijatelné pouze tehdy, jestliže jejich prostřednictvím lze dosáhnout téhož cíle.

2.3. Příklady uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik

- 2.27. Tato kapitola obsahuje nevyčerpávající výčet příkladů, které ilustrují některé možnosti a omezení přístupu založeného na posouzení rizik.

2.3.1. Přístup založený na posouzení rizik v souvislosti se surovinami

- 2.28. Uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik při určování strategie pro zajištění jakosti surovin je vysvětleno v kapitole 7.2.
- 2.29. Uplatnění přístupu založeného na posouzení rizik vyžaduje, aby výrobce správně chápal roli suroviny ve výrobním procesu, a především pak ty vlastnosti dané suroviny, které jsou klíčové pro výrobní proces a konečnou jakost přípravku.
- 2.30. Dále je důležité zohlednit úroveň rizika suroviny vzhledem k jejím přirozeným vlastnostem (např. růstové faktory v. základní média, kultivační média obsahující cytokiny v. bazální média bez cytokinů, suroviny živočišného původu v. autologní plazma apod.) nebo jejímu použití ve výrobním procesu (vyšší riziko, pokud se surovina dostává do kontaktu s výchozími materiály).
- 2.31. Konečně je třeba posoudit, zda kontrolní strategie (např. kvalifikace dodavatelů, provádění vhodného funkčního testování apod.) dostačuje pro eliminaci rizik nebo jejich zmírňování na přijatelnou úroveň.

2.3.2. Přístup založený na posouzení rizik v souvislosti se strategií zkoušení

- 2.32. Uznává se, že v některých případech nemusí být možné uskutečnit výstupní kontrolu léčivé látky nebo konečného přípravku, a to kupříkladu z technických důvodů (např. nemusí být možné provést výstupní kontrolu kombinovaných složek určitých kombinovaných přípravků), vzhledem k časovému omezení (např. je nutné přípravek podat bezprostředně po dokončení výroby) nebo když je množství dostupného přípravku omezeno na klinickou dávku.
- 2.33. V těchto případech se má navrhnout odpovídající kontrolní strategie. Například lze zvažovat následující možnosti:
- 2.34. • Zkoušky klíčových meziproduktů (namísto konečného přípravku) nebo mezioperační a průběžné výrobní kontroly (namísto výstupní kontroly šarží), pokud lze prokázat relevanci výsledků takovýchto zkoušek pro kritické atributy jakosti konečného přípravku.
- 2.35. • Zkoušky v reálném čase v případě materiálů/přípravků s krátkou použitelností.
- 2.36. • Zvýšené využití validace procesů. Jestliže omezené množství materiálů nebo velmi krátká použitelnost omezuje možnosti výstupních kontrol, mají se takováto omezení vykompenzovat prostřednictvím posílené validace procesů (např. po propuštění šarží lze uskutečnit dodatečná stanovení jako např. zkoušení účinnosti nebo stanovení proliferace sloužící jako podpůrná data pro validaci procesů). Toto může být relevantní i pro hodnocené ATMP: Ačkoliv u hodnocených léčivých přípravků se validace procesů nepředpokládá (viz kapitola 10.3), může být důležitá v případech, kdy jsou běžné průběžné výrobní kontroly a výstupní kontroly omezené nebo nemožné.
- 2.37. Zdůrazňuje se, že strategie výstupních kontrol se má realizovat v souladu s registrací/povolením klinického hodnocení.
- 2.38. Dále lze zvážit i následující příklady:
- 2.39. • Uplatnění zkoušky na sterilitu na konečný přípravek v souladu s Evropským lékopisem (Ph. Eur. 2.6.1) nemusí být vždy možné, a to z důvodu nedostatečného množství dostupných materiálů, nebo proto, že nemusí být možné před propuštěním přípravku čekat na konečný výsledek zkoušky vzhledem ke krátké použitelnosti nebo lékařské potřebnosti. V těchto případech musí být upravena strategie pro zajištění sterility. Například lze zvážit využití alternativních metod pro získání předběžných výsledků v kombinaci se zkouškami na sterilitu médií či meziproduktů v následných (relevantních) časech.
- 2.40. Lze zvážit i využití validovaných alternativních rychlých mikrobiologických metod. Kupříkladu využití pouze alternativních mikrobiologických metod podle Ph. Eur. 2.6.27 může být přijatelné, pokud je to důvodné s ohledem na specifickou charakteristiku přípravku a související rizika a za předpokladu, že vhodnost metody pro tento konkrétní přípravek byla prokázána.
- 2.41. Jestliže při propuštění nejsou k dispozici výsledky zkoušky sterility přípravku, mají být přijata vhodná zmírňující opatření, včetně informování ošetřujícího lékaře (viz kapitola 11.3.2).

- 2.42. • Vzhledem k tomu, že buňky v suspenzi nejsou čiré roztoky, nahrazení zkoušky na kontaminaci částicemi zkouškou na vzhled (např. zbarvení) je přijatelné za předpokladu, že jsou zavedena alternativní opatření jako např. kontroly částic z materiálů (např. filtrace roztoků výchozích materiálů) a zařízení používaného během výroby nebo ověření toho, že výrobní proces je schopen zajistit produkci přípravků s nízkým počtem částic, pomocí simulovaných vzorků (bez buněk).
- 2.43. • U přípravků s kratší použitelností může být důvodné prominout průběžný program stability.

2.3.3. Další úvahy relevantní pro ATMP, které nejsou předmětem podstatné manipulace

- 2.44. Procesy výroby ATMP, u nichž neprobíhá podstatná manipulace buněk/tkání, se obvykle poji s nižšími riziky než výroba ATMP zahrnující komplexní podstatné manipulace. Nelze však dovodit, že procesy, které nejsou kvalifikované jako „podstatná manipulace“, jsou bez rizika, především tehdy, jestliže zpracování buněk obnáší dlouhou expozici buněk/tkání prostředí. Má být vytvořena analýza rizik konkrétního výrobního procesu, aby bylo možno stanovit opatření, jež jsou nezbytná k zajištění jakosti přípravku.
- 2.45. S cílem omezit administrativní zátěž lze při uplatňování požadavků SVP na ATMP, jejichž výrobní proces nezahrnuje podstatnou manipulaci, brát v úvahu ekvivalentní standardy, které výrobci ATMP uplatňují v souladu s dalším legislativním rámcem. Například prostory a zařízení, které byly řádně validovány pro zpracování buněk/tkání pro účely transplantace v souladu se standardy, jež lze považovat za srovnatelné se standardy stanovenými v Pokynech,⁶ nemusí být validovány znovu (pro tentýž typ výrobní operace).
- 2.46. Nicméně existují určité prvky SVP, jejichž cílem je zajistit jakost, bezpečnost a účinnost těch ATMP, které konkrétně neřeší jiná legislativa, a které se tedy mají řídit požadavky v těchto Pokynech, a to i tehdy, kdy výrobní proces nezahrnuje podstatnou manipulaci. Dodržovat je nutno zejména požadavky na charakterizaci přípravku (prostřednictvím stanovení adekvátních specifikací), validaci procesů (očekávání u hodnocených ATMP jsou popsána v kapitole 10.3), kontroly jakosti (v souladu s podmínkami registrace/povolení klinického hodnocení) a certifikaci kvalifikovanou osobou.
- 2.47. ATMP vyráběné a aplikované v rámci téhož chirurgického výkonu nejsou předmětem výjimky z Nařízení o ATMP (tedy včetně souladu s SVP).

2.3.4. Další úvahy relevantní pro hodnocené ATMP

- 2.48. Ačkoliv další adaptace při uplatňování SVP mohou být v případě hodnocených ATMP odůvodněné, zdůrazňuje se, že jakost, bezpečnost a sledovatelnost přípravku mají být zajištěny i v prostředí klinického hodnocení.
- 2.49. Následují příklady dalších možných úprav, jež mohou být přijatelné v případě hodnocených ATMP:

⁶ Například validace prostor/zařízení používaných pro zpracování buněk/tkání podle stejné odchylky platné pro chirurgické zákroky, která je stanovena v Článku 2(2) Směrnice 2004/23, nebo pro účely výzkumu se nepovažuje za srovnatelné se standardy stanovenými tímto Pokynem. Proto se před výrobou ATMP v takovýchto prostorech požaduje, aby prostory a zařízení byly validovány v souladu s těmito Pokyny.

- 2.50. • Ačkoliv hodnocené ATMP se mají vyrábět v prostorech vyhovujícím požadavkům na jakost vzduchu v souladu s požadavky stanovenými v kapitolách 4.3.2 a 9.5, v případě hodnocených ATMP může být v hodnoceních velmi rané fáze/hodnoceních pro ověření koncepce výjimečně možné vyrábět přípravky v otevřeném systému v kriticky čistých prostorech třídy A s pozadím třídy C, za předpokladu, že budou splněny následující (úhrnné) podmínky:
- (i) uskutečnilo se posouzení rizik a bylo prokázáno, že kontrolní měření jsou odpovídající pro zajištění výroby přípravku vyhovující jakosti. V dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku má být popsána strategie kontrol.
 - (ii) Přípravek je určen k léčbě život ohrožujících stavů, pro něž neexistují žádné léčebné alternativy.
 - (iii) Příslušné orgány souhlasí (souhlas jak posuzovatelů klinického hodnocení, tak inspektorů daného místa).
- 2.51. • V raných fázích klinického výzkumu (klinická hodnocení fáze I a I/II), kdy je výrobní aktivita velmi nízká, se má provádět kalibrace, činnosti údržby, inspekce nebo kontroly prostor a zařízení v odpovídajících intervalech, což může vycházet z analýzy rizik. Vhodnost veškerého zařízení pro použití se má ověřit před použitím.
- 2.52. • Úroveň formálnosti a podrobnosti dokumentace lze upravit podle fáze vývoje. Nicméně požadavky na sledovatelnost se mají implementovat kompletně.
- 2.53. • Během raných fází klinického vývoje (klinická hodnocení fáze I a I/II) mohou specifikace vycházet ze širších kritérií přijatelnosti, s řádným zohledněním stávajících poznatků o rizicích, a tak, jak je odsouhlasí příslušný orgán, který klinické hodnocení povoluje.
- 2.54. • Případné uzpůsobení v oblasti kvalifikace prostor a zařízení, validace čištění, validace procesů a validace analytických metod jsou popsána v kapitole 10.

3. Pracovníci

3.1. Obecné principy

- 3.10. Výrobce ATMP má disponovat odpovídajícím počtem pracovníků s příslušnou kvalifikací a odpovídající praxí relevantní pro zamýšlené operace.
- 3.11. Všichni pracovníci podílející se na výrobě nebo zkoušení ATMP mají jednoznačně chápat své úkoly a odpovědnosti, včetně znalostí o přípravku relevantních pro přidělené úkoly.

3.2. Školení

- 3.12. Všichni pracovníci mají absolvovat školení o zásadách SVP, které se jich týkají, a také úvodní zaškolení a pravidelná školení relevantní pro jejich úkoly.
- 3.13. Má se realizovat řádné (a periodické) školení v požadavcích specifických pro výrobu, zkoušení a sledovatelnost přípravků.
- 3.14. Pracovníci pracující v čistých prostorech mají absolvovat specifické školení v aseptické výrobě, včetně základních aspektů mikrobiologie.

- 3.15. Před účastí v rutinních aseptických výrobních operacích mají pracovníci absolvovat úspěšný test simulace výrobního procesu (viz kapitola 9.5.2). Dále se vyžaduje i školení v požadavcích na oblékání stanovených v kapitole 3.3. Schopnost pracovníků pracujících v prostorech třídy A/B dodržovat požadavky na oblékání se má prověřovat minimálně jednou za rok.
- 3.16. Mikrobiální monitoring pracovníků pracujících v prostorech třídy A/B se má provádět po kritických operacích a při odchodu z prostoru třídy A/B. Má se zavést systém diskvalifikace pracovníků na základě výsledků programu monitoringu i dalších parametrů, které mohou být relevantní. Jakmile je operátor diskvalifikován, vyžaduje se před jeho možnou účastí v aseptických operacích jeho přeškolení/rekvalifikace. Doporučuje se, aby přeškolení/rekvalifikace zahrnovaly účast v úspěšném testu simulace výrobního procesu.
- 3.17. Dále se má uskutečňovat řádné školení s cílem zabránit přenosu infekčních nemocí z biologických surovin a výchozích materiálů na operátora a naopak. U pracovníků nakládajících s geneticky modifikovanými organismy („GMO“) se vyžaduje doplňkové školení s cílem zabránit vzniku rizik křížové kontaminace a potencionálním dopadům na životní prostředí.
- 3.18. Pracovníci zajišťující čištění a údržbu mají být vyškoleni v oblasti prováděných úkolů, především v opatřeních bránících vzniku rizik ohrožujících přípravky, prostředí a zdraví.
- 3.19. Školení lze zajišťovat interně. Účinnost školení se má pravidelně posuzovat. O školení se mají vést záznamy.

3.3. Hygiena

- 3.20. Vysoké standardy osobní hygieny a čistoty jsou zásadně důležité. Mají se zavést hygienické programy.
- 3.21. Ve výrobních a skladových prostorech a v oddělení kontroly jakosti má být zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit, nemají zde být uloženy potraviny nebo léky k osobní potřebě.
- 3.22. Má se zabránit přímému kontaktu rukou operátora s nechráněným přípravkem i s veškerými částmi zařízení, které se dostávají do styku s přípravky.
- 3.23. Každá osoba vstupující do výrobních prostor má být oděna v čistém oděvu vhodném pro výrobní činnost, kterou tato osoba vykonává, přičemž tento oděv se v případě potřeby převléká. Je-li to nutné, použijí se další ochranné oděvy vhodné pro operace, které mají být provedeny (např. pokrývka hlavy, obličej, rukou a/nebo paží).
- 3.24. Oděv a jeho kvalita mají odpovídat procesu a třídě pracovních prostor. Má se nosit tak, aby operátora i přípravky chránil před rizikem kontaminace.
- 3.25. Popis oděvů vyžadovaných pro čisté prostory je následující:
- Třída D: vlasy a případné vousy či knír mají být zakryté. Nosí se běžný ochranný oblek a vhodné boty nebo návleky. Mají být přijata vhodná opatření k zabránění jakékoliv kontaminace pocházející z vnějšku čistých prostor.

- Třída C: Vlasy a kde je to potřebné i vousy či knír mají být zakryty. Oblečení se sestává z krátkého kabátku a kalhot, nebo z kombinézy, rukávy mají být na zápěstí staženy, kabátek má mít vysoký límec, a na nohou mají být vhodné boty nebo návleky. Z oblečení se nemají uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo částice.
- Třída A/B: Sterilní pokrývka hlavy má dokonale zakrývat vlasy a kde je to potřebné i vousy nebo knír a má být zasunuta pod límec kombinézy; nosí se sterilní obličejová maska a sterilní oční kryty⁷, aby se zabránilo uvolňování kapek a částic. Na ruku mají mít pracovníci vysterylizované, nepráškové gumové nebo plastové rukavice, a na nohou vysterylizovanou nebo vydezinfikovanou obuv. Nohavice mají být zasunuty do obuvi a rukávy kombinézy mají být zasunuty do rukavic. Ochranný oblek nemá prakticky uvolňovat žádná vlákna a částice a má zachycovat částice odloučené z povrchu těla.

- 3.26. Venkovní oděv nemá být přinášén do personálních propustí vedoucích do prostor třídy B a C. Pro každého pracovníka v prostorech třídy A/B se má při každém vstupu do čistých prostor zajistit čistý (sterilizovaný) ochranný oděv (včetně obličejových masek a krytů očí⁷); potřeba odcházet z čistých prostor a znovu do nich vstupovat za účelem různých výrobních kroků/různých šarží má být dána rizikem aktivity. Rukavice se mají v průběhu operací pravidelně dezinfikovat. Při odchodu z čistých prostor má proběhnout optická kontrola celistvosti oděvu.
- 3.27. Oděv určený pro čisté prostory se má čistit a nakládat s ním tak, aby se na něm nehromadily další znečišťující látky, které by se později mohly uvolňovat. Při práci v uzavřených prostorech se má ochranný oděv odložit před odchodem z uzavřeného prostoru.
- 3.28. Náramkové hodinky, make-up ani šperky se v čistých prostorech nenosí.
- 3.29. Tam, kde je to potřebné pro minimalizaci rizika křížové kontaminace, se uplatní omezení pohybu všech pracovníků. Obecně platí, že pracovníci (ani jiné osoby) nemají přecházet přímo z prostor s expozicí živým mikroorganismům, GMO, toxinům nebo zvířatům do prostor, kde se manipuluje s jinými produkty, inaktivovanými produkty nebo jinými organismy. Je-li takovýto přechod nevyhnutelný, mají být zavedena vhodná kontrolní opatření (s ohledem na daná rizika). Přechází-li osoba z jedné čisté místnosti do druhé čisté místnosti (z vyšší třídy do nižší nebo z nižší třídy do vyšší), mají se uplatnit patřičná dezinfekční opatření. Mají se respektovat požadavky na oděv nutný pro danou třídu.
- 3.30. Aktivity v čistých prostorech, především probíhají-li aseptické operace, se mají minimalizovat. Je nutno vyhnout se nadměrnému spadu částic a organismů vzniklému vlivem příliš energické činnosti.
- 3.31. V čistých prostorech má být přítomen pouze minimální počet zaměstnanců. Inspekce a kontroly mají v maximální možné míře probíhat vně čistých prostor.

⁷ Kryt očí se nepožaduje v případě, že narušuje schopnost pracovníka provádět přidělené úkoly (např. vizualizace prostřednictvím mikroskopu).

- 3.32. Mají se provést kroky zajišťující deklaraci zdravotního stavu pracovníků, který by mohl být relevantní pro jakost ATMP, a dále to, že na výrobě ATMP se nebude podílet žádná osoba trpící infekčním onemocněním, které by mohlo nepříznivě ovlivnit jakost přípravku, nebo otevřenými lézemi na exponovaném povrchu těla.
- 3.33. Monitoring zdravotního stavu pracovníků má být úměrný rizikům. Tam, kde je to nezbytné z důvodu specifických rizik přípravku, mají být pracovníci, podílející se na vlastní výrobě, údržbě, zkoušení a interních kontrolách a péči o zvířata, očkováni. Může vzniknout potřeba zavést další opatření na ochranu pracovníků podle známých rizik přípravku a materiálů používaných při jeho výrobě.

3.4. Klíčoví pracovníci

- 3.34. Vzhledem k jejich zásadní roli v systému jakosti mají být vyšším vedením jmenovány osoba odpovědná za výrobu, osoba odpovědná za kontrolu jakosti a kvalifikovaná osoba (QP). V případě ATMP obsahujících GMO nebo sestávajících z GMO dále vyšší vedení jmenuje osobu odpovědnou za biologickou bezpečnost.
- 3.35. Role a odpovědnosti klíčových pracovníků se mají jasně definovat a informovat o nich v rámci organizace.
- 3.36. Osoba odpovědná za výrobu má převzít odpovědnost minimálně za zajištění toho, že výroba probíhá v souladu s příslušnými specifikacemi/instrukcemi, za kvalifikaci a údržbu prostor a zařízení používaných při výrobních operacích a za zajištění toho, že jsou prováděny příslušné validace. Odpovědnosti osoby odpovědné za kontrolu jakosti jsou podrobně uvedeny v kapitole 12.1 a odpovědnosti kvalifikované osoby jsou vysvětleny v kapitole 11.2.
- 3.37. Dále lze v závislosti na velikosti a organizační struktuře společnosti ustanovit samostatný útvar odpovědný za jištění jakosti. V tomto případě odpovědnosti osoby odpovědné za výrobu a osoby odpovědné za kontrolu jakosti jsou sdíleny s osobou odpovědnou za jištění jakosti.
- 3.38. Osoba odpovědná za výrobu, osoba odpovědná za kontrolu jakosti a – přichází-li v úvahu – osoba odpovědná za jištění jakosti sdílejí některé odpovědnosti týkající se koncepce a implementace farmaceutického systému jakosti a především školení, dokumentačních povinností, validace procesů, validace přepravních podmínek a (případně) procesu rekonstituce, kontroly výrobního prostředí, kontroly externě zajišťovaných činností a šetření jakosti.
- 3.39. Přestože povinnosti klíčových pracovníků mohou být delegovány na osoby s odpovídající kvalifikací, nemají se v odpovědnostech klíčových pracovníků vyskytovat žádné mezery ani nevysvětlené přesahy.
- 3.40. Roli osoby odpovědné za kontrolu jakosti a kvalifikované osoby může vykonávat tatáž osoba. Dále je možné, aby kvalifikovaná osoba odpovídala za výrobu. Nicméně odpovědnost za výrobu a za kontrolu jakosti nemůže nést jedna a tatáž osoba. V malých organizacích, kde týmy disponují mnoha dovednostmi a jsou školeny jak v činnostech kontroly jakosti, tak ve výrobních činnostech, je přijatelné, aby tatáž osoba odpovídala za obě role (výroba a kontrola jakosti) u různých šarží.

U jakékoliv šarže musí být odpovědnost za výrobu a odpovědnost za kontrolu jakosti dané šarže svěřena dvěma různým osobám. S ohledem na výše uvedené je zvláště důležité, aby nezávislost činností kontroly jakosti na výrobních činnostech byla jasně stanovena formou řádných písemných postupů.

4. Prostory

4.1. Obecné zásady

4.10. Prostory musí být vhodné pro činnosti, jež v nich mají probíhat. Především se mají prostory koncipovat tak, aby se minimalizovala možnost vnější kontaminace, křížové kontaminace a obecně jakýkoliv negativní vliv na jakost přípravků.

4.11. Je důležité, aby byly zavedeny následující obecné zásady:

- (i) Prostory se mají udržovat v čistotě (vhodně používat dezinfekci).
- (ii) Prostory se mají pečlivě udržovat, přičemž se zajistí, aby provádění oprav a údržby nepředstavovala žádné riziko pro jakost přípravků.
- (iii) Osvětlení, teplota, vlhkost a ventilace mají odpovídat prováděným činnostem a nemají mít negativní vliv na ATMP ani na funkčnost zařízení.
- (iv) Mají se uplatnit vhodná opatření pro monitorování klíčových parametrů prostředí.
- (v) Prostory se mají být koncipovány a vybaveny tak, aby umožňovaly maximální ochranu proti proniknutí hmyzu a jiných živočichů.
- (vi) Mají být podniknuty kroky vedoucí k zabránění přístupu neoprávněným osobám. Prostory pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti nelze používat jako průchozí pro pracovníky, kteří v nich nepracují. Je-li takovýto průchod nevyhnutelný, mají být zavedena patřičná kontrolní opatření.
- (vii) Výroba technických jedů, jako jsou pesticidy a herbicidy, v prostorech určených pro výrobu ATMP nemá být povolena.

4.12. Prostory pro výrobu ATMP mají být kvalifikovány (viz kapitola 10.1).

4.2. Podniky vyrábějící více přípravků

4.13. Výroba ATMP v podniku, kde se vyrábí více přípravků, je přijatelná, pokud jsou zavedena opatření na zmírnění rizik, která jsou úměrná daným rizikům, aby se zabránilo záměnám a křížové kontaminaci. Další vysvětlení jsou uvedena v kapitole 9.4.

4.14. Jestliže se v místě výroby vyrábějí jiné léčivé přípravky než ATMP, může být potřebné, s ohledem na posouzení rizik, výrobu ATMP uskutečňovat ve vyhrazených prostorech daného podniku.

4.15. Oddělené výrobní prostory se mají používat pro výrobu ATMP, které představují riziko, jež nelze adekvátně kontrolovat pomocí provozních a/nebo technických opatření. Tam, kde neexistují žádné oddělené výrobní sestavy, se má před tím, než bude možno uskutečnit veškerou další výrobu ve stejných prostorech, provést důkladné čištění a dekontaminace, a to postupem s validovanou účinností (oddělení v čase).

- 4.16. V případě výrobních činností, které zahrnují infekční virové vektory (např. onkolytické viry), mají být přijata zvláštní opatření; tyto činnosti se mají provádět v oddělených prostorech.

Souběžná výroba různých šarží/přípravků

- 4.17. Výrobní činnosti týkající se různých výchozích materiálů a/nebo konečných přípravků mají být odděleny, a to buď místem, nebo časem.

4.2.1. Oddělení místem:

- 4.18. Souběžná výroba dvou různých ATMP/šarží ve stejných prostorech není přijatelná. Pro oddělení činností však lze použít uzavřené a izolované (contained) systémy, a to následovně:
- 4.19. (a) Použití několika izolátorů (nebo jiných uzavřených systémů) ve stejné místnosti ve stejném čase je přijatelné za předpokladu, že jsou přijata odpovídající zmírňující opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci nebo záměně materiálů, včetně odděleného odtahu odpadního vzduchu z izolátorů a pravidelných kontrol integrity izolátoru.
- 4.20. Používají-li se dva izolátory pro zpracování různých virových vektorů ve stejné místnosti, má se zajistit 100 % odtah vzduchu z místnosti a z výrobních prostor (tj. nulová recirkulace). V ostatních případech může být přijatelná filtrace vzduchu. Kromě toho v případě souběžné výroby virových vektorů je nezbytné zajistit uzavřené, oddělené a jednosměrné nakládání s odpady.
- 4.21. (b) Možnost použití více než jednoho bezpečnostního biologického boxu v jedné místnosti je přijatelná pouze tehdy, jsou-li zavedena účinná technická a organizační opatření pro oddělení činností (tj. striktní stanovení materiálových a personálních toků, žádné křížící se linky při používání zařízení v téže místnosti apod.). Zdůrazňujeme, že souběžné použití více než jednoho bezpečnostního biologického boxu s sebou nese další rizika, a proto se má prokázat, že zavedená opatření účinně brání vzniku rizik pro jakost přípravku a záměnám.
- 4.22. (c) Je přijatelné provádět výrobní činnost v čisté místnosti, kde je umístěn inkubátor, který se používá pro různé šarže/přípravky, jestliže je z inkubátoru zaveden oddělený odvod vyčerpaného vzduchu. Zvláštní pozornost se má věnovat prevenci záměn.
- 4.23. (d) Souběžná inkubace/uchovávání různých šarží ve stejném inkubátoru je přijatelná pouze tehdy, pokud jsou fyzicky oddělené (např. odlišné buněčné kultury v uzavřených nádobách). Probíhají-li souběžná inkubace/uchovávání různých šarží výše uvedeným způsobem, má výrobce vyhodnotit možná rizika a zavést patřičná opatření bránící záměnám materiálů.
- 4.24. Souběžná inkubace/uchovávání vektorů schopných replikace/přípravků na jejich bázi nebo infekčního materiálu/přípravků na jeho bázi s dalšími materiály/přípravky však přijatelná není.
- 4.25. (e) S ohledem na nižší profil rizik nevirových vektorů může být jejich souběžná výroba v oddělených digestořích s laminárním prouděním (laminar flow hood) umístěných v téže místnosti přijatelná za předpokladu, že jsou zavedena příslušná opatření bránící záměnám.

4.2.2. Oddělení časem:

- 4.26. Celé výrobní zařízení nebo nezávislý výrobní prostor může být vyhrazen pro kampaňovou výrobu konkrétního přípravku, po níž následuje proces čištění s validovanou účinností (viz kapitola 10.2).

4.3. Výrobní prostory

4.3.1. Design a konstrukce

- 4.27. Doporučuje se, aby design prostor umožňoval realizaci vlastní výroby v prostorech propojených v logickém pořadí odpovídajícím sekvenci operací a požadované úrovni čistoty. Podobně i uspořádání pracovního prostředí, zařízení a materiálů má být adekvátní s ohledem na minimalizaci rizika záměny mezi různými přípravky nebo jejich složkami, aby se zabránilo křížové kontaminaci a minimalizovalo se riziko opomenutí nebo chybné aplikace kteréhokoli z výrobních nebo kontrolních kroků.
- 4.28. Rozvržení prostor má umožňovat oddělení toků nesterilních a použitých materiálů a zařízení od sterilních materiálů a zařízení. Není-li to možné, má se nakládání s nesterilními a použitými materiály/zařízením oddělit časem a mají být uplatněna odpovídající opatření v oblasti čištění.
- 4.29. Výrobní prostory mají být účinně větrány a vybaveny vzduchotechnikou (včetně úpravy teploty, a kde je třeba i filtrací a úpravou vlhkosti vzduchu), mají odpovídat povaze zpracovávaného produktu, prováděným činnostem a vnějšímu prostředí.
- 4.30. Vzduchotechnické jednotky mají být projektovány, konstruovány a udržovány tak, aby se zabránilo riziku křížové kontaminace mezi různými prostory v místě výroby, a je možné, že budou muset být specifické pro daný prostor. V závislosti na konkrétních rizicích daného přípravku se má zvážit možnost použití vzduchotechnických systémů bez recirkulace.
- 4.31. V čistých prostorech mají být všechny exponované povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo odlučování či hromadění částic nebo mikroorganismů a aby se umožnilo případné opakované používání čisticích a dezinfekčních prostředků.
- 4.32. Aby se snížila kumulace prachu a usnadnilo čištění, nemají se nikde vyskytovat žádné nečistitelné výklenky a vystupující lišty, police, skříňky a zařízení má být omezeny na minimum. Dveře se mají projektovat tak, aby se zabránilo vzniku takovýchto nečistitelných výklenků; z tohoto důvodu mohou být nežádoucí posuvné dveře.
- 4.33. Podhledy mají být utěsněny, aby se zabránilo kontaminaci z prostoru nad nimi.
- 4.34. Potrubí a vedení a další technické vybavení mají být instalovány tak, aby se nevytvářely výklenky, neutěsněné otvory a povrchy, které se obtížně čistí.
- 4.35. Do čistých/uzavřených prostor se má vstupovat přes propusti se vzájemně blokovánými dveřmi nebo přes vhodné procedurální kontroly, aby se zajistilo, že nedojde k otevření obou dveří zároveň. Poslední stupeň propusti má být ve stavu „za klidu“ stejné třídy čistoty jako prostor, do kterého vede.

- 4.36. Šatny mají být koncipovány jako propusti a používány pro fyzické oddělení různých fází převlékání a pro minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace ochranných oděvů.
Mají být účinně vymývány filtrovaným vzduchem. Někdy je žádoucí použití oddělených šaten pro vstup do čistých prostor a pro odchod z čistých prostor. Obecně platí, že zařízení pro mytí rukou má být k dispozici pouze v prvním stupni propusti.

4.3.2. Aseptické prostředí

- 4.37. Prostory mají být vhodné pro zamýšlené operace a mají být adekvátně kontrolované, aby se zajistilo aseptické prostředí. Opatření zavedená pro zajištění aseptického prostředí mají být adekvátní s ohledem na veškerá konkrétní rizika přípravku a výrobního procesu. Zvláštní pozornost se má věnovat případům bez terminální sterilizace konečného přípravku.

Čisté prostory

- 4.38. Kritické čisté prostory jsou čisté prostory, kde je přípravek vystaven působení podmínek prostředí, a proto mají být projektovány tak, aby se zajistily aseptické podmínky. Také vzduch v bezprostředním okolí kritických čistých prostor se má adekvátně kontrolovat (pozadí čistých prostor). Do čistých prostor se má dodávat vzduch, který prošel filtry odpovídající účinnosti. Má být stanovena vhodná úroveň klasifikace vzduchu s ohledem na specifická rizika, povahu přípravku a výrobní proces, především s ohledem na to, zda zpracování probíhá v otevřeném nebo v uzavřeném systému (viz kapitola 9.5.1).
- 4.39. Klasifikace čistých prostor/čističek vzduchu se má provádět v souladu s normou ISO 14644-1. Pro kvalifikaci se měří částice ve vznosu o velikosti rovné či větší než 0,5 μm . Toto měření se provádí za klidu a za provozu. Maximální povolené koncentrace částic ve vznosu jsou pro jednotlivé třídy následující:

	Maximální přípustný počet částic o velikosti rovné nebo větší než 0,5 μm		
	Za klidu (na m^3)	Za provozu (na m^3)	Klasifikace podle normy ISO (za klidu/za provozu)
Třída			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Neurčeno	8

- 4.40. V rámci kvalifikace čistých prostor se má měřit mikrobiologická zátěž čistých prostor za provozu. Limity mikrobiologické kontaminace jsou pro jednotlivé třídy následující (doporučené hodnoty):

Třída	Vzorkování vzduchu CFU /m ³	Spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod*	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Jednotlivé spadové misky mohou být exponovány méně než 4 hodiny. I když jsou spadové misky exponovány po dobu kratší než 4 hodiny, použijí se limity uvedené v tabulce. Spadové misky se mají exponovat po dobu kritických operací a měnit podle potřeby po 4 hodinách.

** Je třeba poznamenat, že v případě třídy A má být očekávaný výsledek 0 zachycených CFU; zachycení 1 CFU nebo vyšší hodnoty má být předmětem šetření.

- 4.41. Přítomnost obalů a/nebo materiálů s pravděpodobností vzniku částic se má v čistých prostorech minimalizovat.
- 4.42. Zásadní význam má patřičné čištění/sanitace čistých prostor, a to včetně odstraňování zbytkových čisticích/dezinfekčních prostředků. Pro snížení mikrobiologické kontaminace na nepřístupných místech lze využít vykuřování. Používají-li se dezinfekční prostředky, má se kontrolovat jejich účinnost. Dále se doporučuje používat několik typů, aby se zabránilo vzniku rezistentních kmenů a dosáhlo širšího rozsahu biodekontaminační aktivity. Dezinfekční prostředky, detergenty a čisticí materiály používané v čistých prostorech třídy A a B mají být sterilní.

4.3.3. Monitoring prostředí

- 4.43. Programy monitorování prostředí představují důležitý nástroj, jehož pomocí lze posuzovat efektivitu opatření pro kontrolu kontaminace a identifikovat konkrétní hrozby pro čistotu přípravků. Program monitorování prostředí má zahrnovat následující parametry: kontaminace neživotaschopnými/ životaschopnými kontaminanty, rozdíly tlaku vzduchu a – tam, kde se vyžaduje patřičná kontrola procesu – teplota a relativní vlhkost, přičemž z výsledků se mají stanovit trendy.
- 4.44. Místa monitoringu se mají stanovit s ohledem na rizika (např. v místech představujících nejvyšší riziko kontaminace) a výsledky získané během kvalifikace prostor.
- 4.45. Počet vzorků, objem, frekvence monitorování, varovné a akční limity mají být odpovídající s ohledem na rizika a celkovou kontrolní strategii daného pracoviště. Metody vzorkování nemají zakládat riziko kontaminace pro výrobní operace.

Monitoring částic

- 4.46. Systémy monitorování částic ve vznosu se mají stanovit tak, aby bylo možné získávat údaje pro posouzení potencionálních rizik kontaminace a zajistit aseptické prostředí v čistém prostoru. Monitoring prostředí se rovněž předpokládá u izolátorů a bezpečnostních biologických boxů.
- 4.47. Stupeň kontroly neživotaschopných částic v prostředí a výběr systému monitoringu se má uzpůsobit podle konkrétních rizik přípravku a výrobního procesu (např. živé organismy). Frekvence,

doba trvání nebo objem vzorkování, varovné a akční limity mají být stanoveny individuálně s přihlédnutím k rizikům. Není nutné, aby objem vzorku byl stejný jako objem použitý při kvalifikaci čistého prostoru.

- 4.48. Mají být stanoveny vhodné varovné a akční limity. Pro identifikaci případných změn, které by mohly být pro proces škodlivé, se mají stanovit varovné limity v třídě B až D, které mají být nižší než limity určené jako akční limity, přičemž se má vycházet z provedení prostor.
- 4.49. Systém monitorování má zajistit, aby při překročení varovných limitů byla událost urychleně identifikována (např. nastavení alarmu). Dojde-li k překročení akčních limitů, mají být přijata odpovídající nápravná opatření, která mají být zdokumentována.
- 4.50. Doporučené akční limity jsou následující:

Třída	Doporučené maximální limity částic $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Doporučené maximální limity částic $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za provozu	Za klidu	Za provozu	Za klidu
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Stanoví se limit na základě posouzení rizik	3 520 000	Stanoví se limit na základě posouzení rizik	29 000

* Vzhledem k omezením monitorovacích zařízení byl zachován limit v hodnotě 20. Častá setrvalá zjištění pod touto hodnotou se mají rovněž stát předmětem šetření.

- 4.51. V prostorech třídy A se má monitorování částic provádět po celou dobu kritického zpracování, a to včetně sestavování zařízení, s výjimkou řádně odůvodněných případů (např. kontaminanty v procesu, které by poškodily čítač částic nebo případy, kdy by toto představovalo riziko, např. živé patogenní organismy). V takovýchto případech má probíhat monitoring během operací sestavování zařízení (tj. před vystavením přípravku riziku). Monitoring se má provádět i během simulací aseptických procesů.
- 4.52. V prostorech třídy B má monitoring probíhat během kritických operací, ačkoliv není třeba, aby pokrýval celou dobu kritického zpracování. Prostor třídy B se má monitorovat s odpovídající četností a vhodnou velikostí vzorku umožňující identifikaci změn v úrovních kontaminace.
- 4.53. Strategie monitoringu týkající se třídy C a D se má stanovit s ohledem na rizika, a především pak na povahu prováděných operací.
- 4.54. Neprobíhají-li žádné kritické operace (tedy v klidovém stavu), má se provádět vzorkování v odpovídajících intervalech. Provoz vzduchotechniky nemá být přerušen ani v klidovém stavu, neboť by tím mohla vzniknout potřeba rekvalifikace. Dojde-li k přerušení, má se provést posouzení rizik, aby bylo možné stanovit veškeré kroky, které mohou být potřebné vzhledem k činnostem prováděným v zasažených prostorech (např. další monitoring).

- 4.55. Přestože to není požadováno pro účely kvalifikace, pro účely rutinního monitorování se vyžaduje monitoring koncentrace částic $\geq 5,0 \mu\text{m}$ v prostorech třídy A a B, neboť se jedná o důležitý diagnostický nástroj včasné detekce selhání vzduchotechniky. Ačkoliv příležitostně zjištěné počty částic $\geq 5,0 \mu\text{m}$ mohou být falešné, následné nebo pravidelné počty v nízkých hladinách jsou ukazatelem možné kontaminace a mají se prošetřit. Takováto událost může například indikovat brzké selhání vzduchotechniky (systém vytápění, ventilace a klimatizace), selhání plnicího zařízení nebo může ukazovat i na špatnou praxi při sestavování přístrojů a při rutinních operacích.

Mikrobiologický monitoring

- 4.56. Kontroly s cílem detekovat přítomnost specifických mikroorganismů v čistých prostorech (např. kvasinek, plísní apod.) se mají provádět vhodným způsobem. Mikrobiologický monitoring se očekává i u izolátorů a bezpečnostních biologických boxů.
- 4.57. Tam, kde se provádějí aseptické operace, má být monitoring četný s využitím takových metod, jako jsou spadové misky, objemové vzorkování vzduchu a ověřování kontaminace povrchů (např. pomocí stěrů a kontaktních desek). Mají se zvážet metody rychlého mikrobiálního monitoringu, které lze přijmout po validaci prostor.
- 4.58. Během kritických operací, kdy je přípravek vystaven prostředí, se vyžaduje nepřetržitý monitoring. Monitoring povrchů a pracovníků má být prováděn po kritických operacích. V závislosti na rizicích může být nutný i další mikrobiologický monitoring nad rámec operací vlastní výroby.
- 4.59. Uplatňují se následující doporučené maximální limity mikrobiologického monitoringu čistých prostor:

Třída	Vzorkování vzduchu CFU/m ³	Spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod*	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska	Otisk rukavice 5 prstů CFU/rukavice
A**	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* Jednotlivé spadové misky mohou být exponovány méně než 4 hodiny. I když jsou spadové misky exponovány po dobu kratší než 4 hodiny, použijí se limity uvedené v tabulce. Spadové misky se mají exponovat po dobu kritických operací a měnit podle potřeby po 4 hodinách.

** Je třeba poznamenat, že v případě třídy A má být očekávaný výsledek 0 zachycených CFU; zachycení 1 CFU nebo vyšší hodnoty má být předmětem šetření.

- 4.60. Mají být stanoveny vhodné varovné a akční limity. Pro identifikaci případných změn, které by mohly být pro proces škodlivé, se mají stanovit varovné limity v třídě B až D, které mají být nižší než limity určené jako akční limity, přičemž se má vycházet z provedení prostor. Dojde-li k překročení limitů, mají se být přijata patřičná nápravná opatření, která mají být zdokumentována.

- 4.61. Jsou-li v prostorech třídy A detekovány mikroorganismy, mají být identifikovány až na úroveň druhu a má být posouzen jejich dopad na jakost přípravku a vhodnost prostor pro zamýšlené operace.

Tlak vzduchu

- 4.62. Zásadní součástí prevence kontaminace je adekvátní oddělení provozních prostor. Aby se zachovala jakost vzduchu, je důležité dosáhnout řádného proudění vzduchu z prostor vyšší čistoty do přiléhajících prostor nižší čistoty. Je zásadně důležité, aby v místnostech s vyšší čistotou vzduchu byl významný přetlak vůči přiléhajícím prostorům s nižší čistotou vzduchu. Tyto tlakové kaskády se mají jasně definovat a setrvale monitorovat pomocí vhodných metod (např. nastavení alarmů). V přilehlých místnostech různých tříd má být tlakový rozdíl 10-15 Pa (orientační hodnoty).
- 4.63. Nicméně v určitých prostorech může být vyžadován podtlak z důvodů uzavření (containment) (např. tam, kde se používají vektory schopné replikace nebo patogenní bakterie). V takovýchto případech má prostor s podtlakem obklopovat čistý prostor odpovídající třídy s přetlakem.

4.3.4. Odpady

- 4.64. Odpady mají být odpovídající velikosti a mají být opatřeny sifony. Odtokové systémy se musí projektovat tak, aby kapalný odpad mohl být účinně neutralizován nebo dekontaminován, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace. Pokud je to možné, nemají být přítomny otevřené kanály, ale pokud jsou nezbytné, mají být mělké, aby se dobře čistily a dezinfikovaly. Výrobci se připomíná, že v oblasti rizik souvisejících s nebezpečným biologickým odpadem platí místně platné předpisy.
- 4.65. V čistých prostorech třídy A a B nelze instalovat výlevky ani odpadní potrubí.

4.4. Skladové prostory

- 4.66. Skladové prostory mají mít dostatečnou kapacitu, která umožní přehledné uskladnění různých kategorií materiálů a přípravků: výchozích materiálů a surovin, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných přípravků a konečných přípravků, přípravků v karanténě, propuštěných, zamítnutých, vrácených nebo stažených přípravků.
- 4.67. Skladové prostory mají být čisté a suché a má se v nich udržovat teplota v přípustných limitech. Tam, kde se požadují speciální podmínky uchovávání (např. teplota, vlhkost), mají se tyto specifikovat a monitorovat.
- 4.68. Tam, kde je zajištěn status karantény uskladněním v oddělených prostorech, mají být tyto prostory jasně označeny a přístup do nich má být omezen pouze na oprávněné pracovníky. Jakýkoliv systém nahrazující fyzickou karanténu má zajišťovat odpovídající bezpečnost.
- 4.69. Pro uskladnění stažených a vrácených materiálů/přípravků se mají zajistit oddělené prostory, pokud není kontrola těchto materiálů/přípravků zajištěna elektronickými prostředky. Zamítnuté materiály/přípravky se mají skladovat ve vyhrazených prostorech (např. uzamčených).

4.70. Vysoce reaktivní materiály/přípravky se mají skladovat v bezpečných a zabezpečených prostorech.

4.5. Prostory kontroly jakosti

4.71. Laboratoře kontroly jakosti mají být projektovány tak, aby vyhovovaly činnostem, jež v nich mají být prováděny. Má se zajistit dostatečný prostor, aby se zabránilo záměnám a křížové kontaminaci během zkoušení. Pro vzorky a záznamy se má zajistit dostatečný vhodný skladovací prostor.

4.72. Laboratoře kontroly jakosti mají být oddělené od výrobních prostor. Nicméně mezioperační a průběžné výrobní kontroly lze provádět ve výrobních prostorech za předpokladu, že nepředstavují žádné riziko pro přípravky. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole 12.1.

4.6. Pomocné prostory

4.73. Místnosti pro odpočinek a občerstvení mají být odděleny od prostor pro výrobu, uskladnění a kontrolu jakosti. Toalety a umývárny nemají být přímo propojeny s prostory pro výrobu, uskladnění a kontrolu jakosti.

4.74. Prostory, kde se chovají laboratorní zvířata, se mají izolovat od prostor pro výrobu, uskladnění a kontrolu jakosti pomocí samostatného vchodu a vzduchotechniky. Mají být zavedena příslušná omezení pohybu pracovníků a materiálu.

5. Zařízení

5.1. Obecné zásady

5.10. Zařízení používané při výrobních nebo kontrolních činnostech má odpovídat účelu a nemá představovat žádné riziko pro přípravek. Ty části výrobního zařízení, které se dostávají do styku s přípravkem, nemají vykazovat nežádoucí reaktivní, aditivní, adsorpční ani absorpční vlastnosti, které by mohly ovlivnit jakost přípravku.

Kromě toho ty části zařízení, které přicházejí do styku s buňkami/tkáněmi, mají být sterilní.

5.11. Hlavní zařízení (jako např. reaktory, uskladňovací kontejnery) a trvale instalované zpracovací linky mají být řádně označeny, aby se zabránilo záměnám.

5.12. Integrita komponent zařízení se má řádně ověřit s ohledem na konkrétní rizika přípravku a zamýšleného výrobního procesu (např. zajištění strukturální integrity při mražení a rozmrazování).

5.13. Umístnění a instalace zařízení mají být adekvátní, aby se minimalizovala rizika vzniku chyb nebo kontaminace. Propojení, jež mají být provedena v aseptických podmínkách, mají být prováděna v kritických čistých prostorech třídy A s pozadím v čistých prostorech třídy B, pokud neprobíhá následná sterilizace parou na místě (steam-in-place, SIP) nebo se propojení neuskutečňuje pomocí validovaného sterilního systému (např. sterilní svářečky hadiček, aseptické spoje se sterilním septem).

- 5.14. Váhy a měřicí zařízení mají být odpovídajícího rozsahu a přesnosti, aby se zajistila správnost navažovacích operací.
- 5.15. Kvalifikace příslušného zařízení se má provádět v souladu se zásadami uvedenými v kapitole 10.1.
- 5.16. Vadné zařízení má být, pokud je to možné, odstraněno z prostor pro výrobu a kontrolu jakosti, nebo alespoň jednoznačně označeno jako vadné.

5.2. Údržba, čištění, opravy

- 5.17. Zařízení má být řádně udržováno:
- (i) Zařízení se má kalibrovat, podrobovat (patříčným) prohlídkám a kontrolám ve stanovených intervalech, aby se zajistila odpovídající výkonnost. V případě počítačových systémů mají kontroly zahrnovat hodnocení schopnosti systému zajistit integritu dat. O těchto kontrolách se vedou patřičné záznamy.
 - (ii) Zavzdušňovací filtry mají být odpovídajícím způsobem kvalifikovány a udržovány a v patřičných intervalech vyměňovány (stanoví se dle kritického významu filtru). Kvalifikaci může provést výrobce nebo dodavatel/výrobce filtru. Při výměně se má filtr podrobit zkoušce integrity.
- 5.18. Odpovídající čištění a uskladnění zařízení je zásadní pro to, aby se zabránilo vzniku rizika kontaminace pro přípravky. Kdykoliv je to možné, mají se používat čisticí materiály na jedno použití. Postupy čištění/dekontaminace vztahující se na víceúčelové zařízení, které přichází do styku s přípravkem, mají být validovány způsobem vysvětleným v kapitole 10.2.
- 5.19. Operace oprav a údržby nesmějí představovat žádné riziko pro jakost přípravků. Operace údržby a oprav mají do maximální možné míry probíhat vně čistého prostoru. Dochází-li k operacím oprav nebo čištění uvnitř čistých prostor, nelze znovu zahájit výrobu, dokud se neověří, že daný prostor byl adekvátně vyčištěn a že byl znovu nastolen požadovaný stav prostředí.
- 5.20. Tam, kde je vyžadována minimalizace rizika vzniku křížové kontaminace, mají být uplatněna omezení v pohybu zařízení. Obecně platí, že zařízení se nemá přesouvat z vysoce rizikových prostor do jiných prostor, ani mezi vysoce rizikovými prostory (např. zařízení používané pro manipulaci s buňkami od infikovaných dárců nebo manipulaci s onkolytickými viry). Pokud k tomuto dojde, musí se uplatnit příslušná opatření, aby se zabránilo riziku křížové kontaminace. Dále má být znovu zvážena kvalifikace přesunutého zařízení.

6. Dokumentace

6.1. Obecné zásady

- 6.10. Správná dokumentace je zásadní součástí systému jakosti a klíčovým prvkem SVP. Hlavním cílem použitého systému dokumentace musí být ustavení, řízení, monitoring a zaznamenávání veškerých činností, které mohou přímo či nepřímo ovlivňovat jakost léčivých přípravků. Dále mají být vedeny záznamy zajišťující dohledatelnost.

- 6.11. Pro systém zabezpečování jakosti jsou relevantní dva hlavní typy dokumentace: specifikace/instrukce (včetně – jak přichází v úvahu – technických požadavků, standardních operačních postupů („SOP“) a smluv) a záznamy/zprávy.
- 6.12. Dokumentace může existovat v mnoha různých formách, včetně papírových, elektronických, fotografických prostředků nebo video záznamů.
- 6.13. Bez ohledu na to, v jaké podobě jsou data uchovávána, mají být zavedeny vhodné kontroly pro zajištění integrity dat, a to včetně následujících:
- (i) Implementace opatření na ochranu dat proti náhodné ztrátě nebo poškození, např. pomocí takových metod, jako je duplikace nebo zálohování a přenos do jiného systému uchovávání.
 - (ii) Implementace opatření na ochranu dat proti zfalšování nebo neoprávněné manipulaci. Mají se zavést fyzické a/nebo logické kontroly, jimiž se omezí přístup k počítačovým systémům na oprávněné osoby. Vhodné způsoby jak zabránit neoprávněnému vstupu do systému mohou zahrnovat např. používání klíčů, přístupových karet, osobních kódů s hesly, biometrických údajů nebo omezený přístup k počítačovému zařízení a do prostor datového úložiště. Rozsah bezpečnostních kontrol závisí na kritičnosti počítačového systému.
 - (iii) Implementace opatření pro zajištění správnosti, úplnosti, dostupnosti a čitelnosti dokumentů po celou dobu uchovávání.
- 6.14. Obsah dokumentů má být jednoznačný.
- 6.15. Tam, kde různé výrobní kroky probíhají na různých místech, za něž odpovídají různé kvalifikované osoby, je přípustné vést samostatné složky omezené na informace relevantní pro činnosti v daných místech.

6.2. Specifikace a instrukce

- 6.16. Specifikace materiálů a konečných přípravků a instrukce pro výrobu mají za cíl zajistit shodu s podmínkami registrace/povolení klinického hodnocení, konzistentnost přípravku (s ohledem na danou fázi vývoje) a požadovanou úroveň jakosti. Je tedy důležité, aby specifikace a instrukce byly řádně zdokumentovány a aby byly dostatečně podrobné a jasné.
- 6.17. Dokumenty obsahující specifikace a instrukce (včetně jejich změn) mají být schválené, podepsané a datované pověřenými osobami a má být stanoveno datum jejich platnosti. Mají být přijaty kroky zajišťující, že se bude používat pouze aktuální verze dokumentu.
- 6.18. Specifikace a instrukce se mají v průběhu vývoje a po udělení registrace pravidelně přehodnocovat a aktualizovat tak, jak je to nutné. Každá nová verze má zohlednit nejnovější údaje, aktuálně používanou technologii i podmínky registrace/povolení klinického hodnocení. Dále se má zajistit dohledatelná návaznost na předchozí verzi.
- 6.19. Má se zaznamenávat odůvodnění změn a šetřit a dokumentovat dopady změn na jakost, bezpečnost nebo účinnost přípravku a případně na jakoukoliv probíhající neklinickou studii či klinická hodnocení. Upozorňujeme, že změny ve výrobních požadavcích schválených v rámci

registrace mají být předkládány příslušným orgánům (postup změn)⁸ a že významné úpravy výrobního procesu hodnoceného ATMP také vyžadují schválení ze strany příslušných orgánů.⁹

6.20. Minimálně má být zdokumentováno následující:

- (i) Specifikace pro suroviny, včetně níže uvedených:
 - Popis surovin zahrnující odkaz na určený název a jakékoliv další informace nutné k tomu, aby se zabránilo riziku chyby (např. používání interních kódů). Dále se má u surovin biologického původu popsat identifikace druhu a anatomického prostředí, z něhož materiály pocházejí;
 - U kritických surovin (např. séra, růstové faktory, enzymy (např. trypsin), cytokiny) požadavky na jakost, aby se zajistila vhodnost pro zamýšlené použití, i kritéria přijatelnosti (viz kapitola 7.2). Mají být dodržovány požadavky na jakost dohodnuté s dodavateli (očekávání vztahující se k hodnoceným ATMP jsou vysvětlena v kapitole 7.2).
 - Instrukce ke vzorkování a zkoušení dle potřeby (viz kapitola 7.2, 12.2 a 12.3).
 - Podmínky uchovávání a maximální doba uchovávání.
 - Podmínky a opatření pro přepravu.
- (ii) Specifikace pro výchozí materiály, včetně níže uvedených:
 - Popis výchozích materiálů zahrnující veškeré relevantní informace nutné k zabránění vzniku rizika chyby (např. používání interních kódů). U výchozích materiálů lidského původu se má popsat také identifikace dodavatele a anatomické prostředí, z něž buňky/tkáně/virus pocházejí (případně, je-li to vhodné, uvést buněčnou linii, banku základních buněk, inokulum).
 - Požadavky na jakost zajišťující vhodnost pro daný účel použití i kritéria přijatelnosti (viz kapitola 7.3). Smlouvy a požadavky na jakost sjednané s dodavateli mají být dodržovány.
 - Instrukce ke vzorkování a zkoušení (viz kapitola 7.3, 12.2 a 12.3).
 - Podmínky uchovávání a maximální doba uchovávání.
 - Podmínky a opatření pro přepravu.
- (iii) Tam, kde je to třeba, mají být k dispozici specifikace pro meziprodukt a nerozplněný přípravek, a to včetně kritérií propouštění a maximální doby uchovávání.
- (iv) Specifikace pro materiály vnitřních obalů, včetně kritérií propouštění.
- (v) Případné specifikace pro další materiály, které se používají ve výrobním procesu a které mohou mít kritický vliv na jakost (např. zdravotnické prostředky používané u kombinovaných ATMP, materiály a spotřební materiály s inherentním biologickým účinkem, jehož prostřednictvím mohou ovlivňovat buňky, jako např. misky nebo perličky potažené mAb).
- (vi) Definice šarže. Přípravky vytvářené z různých výchozích materiálů mají být považovány za samostatnou šarži.
- (vii) Instrukce pro výrobu (včetně popisu hlavních zařízení, jež má být použito) a průběžné výrobní kontroly.
- (viii) Specifikace pro konečné přípravky, především:
 - název/identifikace přípravku,

⁸ Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků, (Úř. věst. L334, 12.12.2008, str. 7).

⁹ Definice významné změny je uvedena v Článku 2.2(13) Nařízení (EU) č. 536/2014.

- popis lékové formy,
 - instrukce ke vzorkování a zkoušení (viz kapitola 12.2 a 12.3),
 - kvalitativní a kvantitativní požadavky s limity přijatelnosti,
 - podmínky a opatření pro skladování a přepravu. Kde připadá v úvahu, má být věnována zvláštní pozornost požadavkům ve fázi kryokonzervace (např. rychlost změn teploty během mražení nebo rozmrazování), aby se zajistila jakost přípravku,
 - doba použitelnosti.
- (ix) Kde připadá v úvahu, kontrolní strategie pro řešení případů, kdy výsledky zkoušek u výchozích materiálů, meziproduktů, a/nebo konečného přípravku nejsou před propuštěním přípravku k dispozici (viz kapitola 11.3.2).
- (x) Instrukce k balení jednotlivých přípravků. Zvláštní pozornost se má věnovat zajištění sledovatelnosti přípravku. Upozorňujeme, že pro registrované ATMP má být dárcovský identifikační kód získaný od tkáňového zařízení/zařízení transfúzní služby uveden na vnějším obalu, nebo tam, kde vnější obal neexistuje, na vnitřním obalu. Další požadavky na značení jsou uvedeny v Článcích 11 a 12 Nařízení (ES) č. 1394/2007.

Hodnocené ATMP: Složka specifikací přípravku (Product Specification File)

- 6.21. V případě hodnocených ATMP má být úroveň podrobností specifikací a instrukcí přizpůsobena typu přípravku a fázi vývoje. S ohledem na proces vývoje/rozpracování výrobního procesu a kontrol jakosti, které jsou pro hodnocené přípravky typické, je důležité, aby úroveň dokumentace byla dostačující k tomu, aby umožnila identifikaci konkrétních charakteristik jednotlivých šarží. Dále upozorňujeme, že nedostatečná charakterizace přípravku může představovat překážku pro přijatelnost výsledků klinického hodnocení pro účely získání registrace.
- 6.22. U zaslepených přípravků má složka specifikací obsahovat, kromě specifikací a instrukcí, také příslušnou dokumentaci systému používaného k zajištění zaslepení. Takovýto systém má zajistit, že bude dosaženo a zachováno zaslepení, ovšem s tím, že v případě nutnosti bude možná identifikace přípravku. Účinnost postupů zaslepení má být ověřena.
- 6.23. Jako součást složky specifikací přípravku má být uchována i výrobní zakázka a kopie schváleného značení na obalu. Vzhledem k tomu, že složky specifikací přípravku bývají předmětem změn, zvláštní pozornost se má ve výrobní zakázce věnovat identifikaci verze, již se má výrobce řídit.
- 6.24. Informace obsažené ve složce specifikací přípravku mají sloužit jako základ pro posouzení vhodnosti pro certifikaci a propuštění konkrétní šarže kvalifikovanou osobou, a tudíž mají být této osobě k dispozici.

6.3. Záznamy/zprávy

- 6.25. Záznamy slouží jako důkaz toho, že byly dodrženy příslušné specifikace/instrukce. Záznamy se mají pořizovat nebo vyplňovat v době, kdy probíhají jednotlivé úkony. Veškeré změny v záznamech mají být pověřenými osobami schválené, podepsané a opatřené datem.
- 6.26. Úroveň dokumentace se bude lišit v závislosti na přípravku a na fázi vývoje. Záznamy mají umožnit dohledání celé historie šarže. Kromě toho mají záznamy/zprávy tvořit základ pro posouzení vhodnosti konkrétní šarže k certifikaci a propuštění. Minimálně se má dokumentovat následující:

- (i) Záznamy o příjmu pro každou dodávku surovin, výchozích materiálů, nerozplněného přípravku, meziproduktu i primárních obalových materiálů. Záznamy o příjmu mají obsahovat následující:
 - název materiálu z dodacího listu a kontejneru a případně jakýkoliv „interní název“ a/nebo interní kód,
 - jméno dodavatele a jméno výrobce,
 - číslo šarže nebo referenční číslo dodavatele,
 - celkové přijaté množství,
 - datum příjmu,
 - jedinečné číslo příjmu přidělené po přijetí a
 - veškeré relevantní poznámky.
- (ii) Pro každou vyrobenou šarži se má uchovávat záznam o výrobě šarže, který má obsahovat následující informace:
 - název přípravku a číslo šarže,
 - datum a čas zahájení výroby, kritických fází meziproduktu a dokončení vlastní výroby,
 - množství a číslo šarže každého výchozího materiálu,
 - množství a číslo šarže kritických surovin,
 - případně množství a číslo šarže ostatních materiálů, které se používají ve výrobním procesu a které mohou mít kritický dopad na jakost (např. zdravotnické prostředky používané u kombinovaných ATMP, materiály a spotřební materiály s inherentním biologickým účinkem, kterým mohou ovlivnit buňky, jako např. misky či perličky potažené mAb),
 - potvrzení o tom, že před zahájením výrobních operací proběhlo čištění linky,
 - identifikace (např. iniciálami nebo jiným vhodným systémem) operátora, který prováděl jednotlivé významné kroky, a případně osoby, která tyto operace kontrolovala,
 - záznam o mezioperačních a průběžných výrobních kontrolách,
 - identifikace čistých prostor a hlavního použitého zařízení,
 - výtěžek přípravku získaný v příslušných fázích výroby a
 - poznámky ke speciálním problémům, včetně podrobností, s podepsanou autorizací jakékoliv odchylky od instrukcí pro výrobu.
- (iii) Výsledky výstupních kontrol.
- (iv) Záznamy o monitoringu prostředí.
- (v) Průběžný program stability v souladu s kapitolou 12.4 (u registrovaných ATMP).
- (vi) Mají být zaznamenávány výsledky vnitřních inspekcí. Zprávy mají obsahovat veškerá pozorování učiněná během inspekce a případně návrhy nápravných opatření. Dále se mají zaznamenávat prohlášení o následně přijatých opatřeních.

6.27. Veškeré odchylky mají být zaznamenávány a šetřeny, přičemž se mají přijímat odpovídající nápravná opatření.

6.4. Ostatní dokumentace

6.28. Má být vedena odpovídající dokumentace politik a postupů, které výrobce uplatní s cílem zajistit jakost přípravku, včetně následujících:

- (i) Kvalifikace prostor a zařízení.

- (ii) Validace výrobního procesu (očekávání týkající se hodnocených ATMP jsou popsána v kapitole 10.3).
- (iii) Validace příslušných analytických metod.
- (iv) Údržba a kalibrace zařízení.
- (v) Postupy čištění.
- (vi) Monitoring prostředí.
- (vii) Šetření odchylek a neshod.
- (viii) Postupy nakládání se stížnostmi na jakost a stahování přípravků.

6.29. Pro zařízení používaná pro kritické operace výroby a zkoušení se mají vést deníky.

6.30. Dokumentace výše uvedených politik a postupů má být přizpůsobena fázi vývoje. Dokumentace klinických hodnocení fáze I a I/II může být omezenější, nicméně se předpokládá, že v pozdějších fázích vývoje bude komplexnější.

6.31. Pro každé místo podílející se na výrobě registrovaných ATMP má být vytvořen základní dokument o místě výroby (site master file). Základní dokument o místě výroby má poskytovat obecný popis prostor, činností prováděných v místě a zavedeného systému jakosti.¹⁰

6.5. Uchovávání dokumentů

6.32. Aniž by tím byla dotčena kapitola 6.6, dokumentace šarže (tj. dokumenty o záznamu o výrobě šarže, výsledky zkoušek pro propouštění i veškeré případné údaje o odchylkách souvisejících s přípravkem) se má uchovávat po dobu jednoho roku po ukončení použitelnosti šarže, k níž se vztahuje, nebo alespoň po dobu pěti let od certifikace šarže kvalifikovanou osobou, přičemž se uplatní delší z obou lhůt. V případě hodnocených léčivých přípravků se má dokumentace šarže uchovávat minimálně po dobu pěti let od dokončení nebo formálního přerušení posledního klinického hodnocení, v němž byla šarže použita.

6.33. Je přípustné, aby některé údaje týkající se dokumentace šarže byly uchovávány v samostatné složce za předpokladu, že budou pohotově k dispozici a že budou jednoznačně spojeny s danou šarží.

6.34. Kritická dokumentace, včetně surových dat (např. týkajících se validace nebo stability), která je podkladem pro informace v registraci, se má uchovávat po celou dobu, kdy registrace zůstává v platnosti. Je však přípustné stáhnout určitou dokumentaci (např. surová data podporující validační zprávy nebo stabilitní zprávy) v případě, že údaje byly nahrazeny kompletním souborem nových dat. Příslušné odůvodnění je nutno zdokumentovat, přičemž se zohlední požadavky na uchovávání dokumentace šarže.

6.6. Údaje potřebné pro sledovatelnost

6.35. Má být vytvořen systém, který umožní obousměrné sledování buněk/tkání obsažených v ATMP od okamžiku darování, přes výrobu až po dodání konečného přípravku příjemci. Takovýto systém,

¹⁰ Výrobci ATMP se mohou řídit zásadami stanovenými v Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File publikovanými ve Svazku 4 v Eudralex (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf)

který může být manuální nebo elektronický, má být nastaven od počátku výroby šarží pro klinické účely.

- 6.36. V souladu s Článkem 15 Nařízení 1394/2007 mají informace potřebné pro sledovatelnost obsahovat též suroviny a veškeré látky přicházející do styku s buňkami nebo tkáněmi. V této kapitole se popisuje druh a množství údajů, které musí výrobci ATMP vytvářet a uchovávat.
- 6.37. Výrobce má zajistit, aby následující údaje byly uchovány po dobu minimálně 30 let od data ukončení použitelnosti přípravku, nestanoví-li rozhodnutí o registraci delší lhůtu:
- (i) Dárcovský identifikační kód přijatý od tkáňového zařízení/zařízení transfuzní služby. U buněk a tkání, na které se nevztahuje směrnice 2004/23/ES¹¹ nebo Směrnice 2002/98/EC¹², jako například buněčné linie nebo buněčné banky ustavené mimo EU, se mají uchovávat informace umožňující identifikaci dárce.
 - (ii) Interní kód (nebo jiný identifikační systém), který výrobce vytváří za účelem jednoznačné identifikace tkání/buněk používaných jako výchozí materiály v celém výrobním procesu až do propuštění šarže. Výrobce musí zajistit, že lze vždy prokázat vztah mezi interním kódem a dárcovským identifikačním kódem. U výchozích materiálů, na něž se nevztahuje Směrnice 2004/23/ES ani Směrnice 2002/98/ES se má zajistit, že vždy bude možné prokázat vztah mezi interním kódem a identifikací dárce.
 - (iii) Identifikace (včetně čísla šarže) kritických surovin a ostatních látek, které přicházejí do styku s buňkami nebo tkáněmi používanými jako výchozí materiály, které mohou mít významný vliv na bezpečnost konečného ATMP (např. reagentie biologického původu, nosné struktury, matrice). U biologických materiálů se má dále uvést identifikace dodavatele, druh a anatomické prostředí, z něhož materiál pochází.
 - (iv) Tam, kde to přichází v úvahu, identifikace (včetně čísla šarže) všech ostatních účinných látek, které jsou v ATMP obsaženy.
- 6.38. Tam, kde se jako výchozí materiály pro ATMP používají xenogenní buňky, mají být informace umožňující identifikaci dárcovského zvířete uchovány po dobu 30 let.
- 6.39. Údaje potřebné pro sledovatelnost mají být uchovány v podobě kontrolovatelných dokumentů. Je přípustné je uchovávat mimo záznam o výrobě šarže za předpokladu, že budou pohotově k dispozici a jednoznačně spojeny s příslušným léčivým přípravkem. Systém uchovávání má zajistit, aby v případě nežádoucího účinku postihujícího pacienta byly údaje potřebné pro sledovatelnost rychle přístupné.
- 6.40. Formou písemné dohody lze odpovědnost za uchovávání údajů potřebných pro sledovatelnost přenést na držitele rozhodnutí o registraci/zadavatele.

¹¹ 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 buněk (Úř. věst. L102, 7. 04. 2004, str. 48).

¹² 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/ES (Úř. věst. L 33, 8. 2. 2003, str. 30).

7. Výchozí materiály a suroviny

7.1 Obecné zásady

- 7.10. Jakost výchozích materiálů a surovin představuje klíčový faktor, který má být zohledněn ve vlastní výrobě ATMP. Zvláštní pozornost se má věnovat prevenci kontaminace a co největší minimalizaci variability výchozích materiálů a surovin. Specifikace související s přípravkem (jako např. články lékopisu, rozhodnutí o registraci/povolení klinického hodnocení) určí, zda a do jaké míry mohou látky a materiály mít určenou úroveň biologické zátěže nebo zda musí být sterilní. Před zavedením do výrobního procesu se má zkontrolovat shoda s příslušnými požadavky.
- 7.11. Při pořízování živých tkání a buněk může vzniknout nutnost použití antimikrobiálních látek s cílem snížit biologickou zátěž. Zdůrazňujeme však, že použití antimikrobiálních látek nenahrazuje požadavek na aseptickou výrobu. Jsou-li použity antimikrobiální látky, mají být odstraněny co nejdříve, pokud není jejich přítomnost v konečném přípravku konkrétně stanovena registrací/povolením klinického hodnocení (např. antibiotika, která jsou součástí matrice konečného přípravku). Dále je důležité zajistit, aby antibiotika nebo antimikrobiální látky nenarušovaly zkoušky sterility a aby nebyly přítomné v konečném přípravku (není-li tak konkrétně stanoveno v registraci/povolení klinického hodnocení).¹³

7.2. Suroviny

- 7.12. Suroviny mají mít odpovídající jakost s ohledem na účel použití. Především má být prokázáno, že růstové vlastnosti kultivačního média odpovídají danému účelu použití.
- 7.13. U surovin používaných ve výrobě ATMP má být v maximální možné míře zohledněn obecný text Ph. Eur. 5.2.12 Vstupní suroviny biologického původu pro produkci léčivých přípravků pro buněčnou a genovou terapii (*Ph. Eur. General Chapter 5.2.12 Raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products*). Přestože suroviny mají být farmaceutické jakosti, uznává se, že v některých případech jsou k dispozici pouze materiály určené pro výzkum. Je třeba pochopit rizika používání materiálů určených pro výzkum (včetně rizik pro kontinuitu dodávky při výrobě větších množství přípravku). Dále má být zajištěna vhodnost takových surovin pro daný účel použití, a to případně i formou zkoušek (např. zkouška funkčnosti, zkouška bezpečnosti).
- 7.14. Specifikace surovin mají být nastaveny tak, jak je vysvětleno v kapitole 6.2. V případě kritických surovin má specifikace zahrnovat požadavky na jakost, aby se zajistila vhodnost pro daný účel použití, i kritéria přijatelnosti. U registrovaných ATMP je nutno tyto požadavky na jakost odsouhlasit s dodavatelem („sjednané specifikace“). U hodnocených ATMP se mají vždy, když je to možné, sjednat technické specifikace kritických surovin. Posouzení toho, zda je konkrétní surovina kritická, provádí výrobce (případně zadavatel nebo držitel rozhodnutí o registraci), a to s ohledem na konkrétní rizika. Přijatá rozhodnutí mají být zdokumentována. Sjednané specifikace mají zahrnovat aspekty vlastní výroby, zkoušení a kontroly a další aspekty nakládání a distribuce tak, jak

¹³ Ph.Eur., kapitola 2.6.1 o zkoušení sterility popisuje používání neutralizačních činidel u přípravků obsahujících antibiotika.

je to vhodné. Soubor specifikací má odpovídat podmínkám registrace nebo povolení klinického hodnocení.

- 7.15. Výrobce ATMP má ověřit shodu materiálů od dodavatele se sjednanými specifikacemi. Úroveň dohledu a dalšího zkoušení vykonávaného výrobcem ATMP má být úměrná rizikům, která představují jednotlivé materiály. V případech, kdy jsou všechna rizika řádně pochopena a jsou zavedena opatření k eliminaci rizik nebo jejich zmírnění na přijatelnou úroveň (např. kvalifikací dodavatelů), se lze spoléhat na analytické certifikáty dodavatele. V případě surovin, které jsou registrovány jako léčivé přípravky v EU (např. cytokiny, lidský sérový albumin, rekombinantní proteiny), se analytický certifikát dodavatele nevyžaduje. Je-li to možné, upřednostní se použití registrovaných léčivých přípravků.
- 7.16. Musí být posouzeno riziko kontaminace surovin biologického původu během jejich cesty dodavatelským řetězcem, a to se zvláštním důrazem na virovou a mikrobiální bezpečnost a transmisivní spongiformní encefalopatii („TSE“). Vyžaduje se shoda s poslední verzí Pokynů pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků.¹⁴ Tam, kde v souvislosti se surovinou existuje potenciální riziko mykoplazmatické kontaminace, má výrobce ATMP před použitím provést filtraci (0,1 µm filtr), pokud dodavatel suroviny necertifikuje, že surovina byla zkoušena a neobsahuje mykoplazmata.
- 7.17. Má být zohledněno i riziko kontaminace jinými materiály, které přicházejí do přímého styku s výrobním zařízením nebo přípravkem (jako např. média používaná pro testy simulace procesu a maziva, jež mohou přijít do kontaktu s přípravkem).
- 7.18. Suroviny ve skladových prostorech mají být řádně označeny. V označení kritických surovin mají být uvedeny minimálně následující informace:
- (i) stanovený název přípravku a interní referenční kód (přichází-li v úvahu),
 - (ii) číslo šarže udané při příjmu,
 - (iii) podmínky uchovávání,
 - (iv) stav obsahu (např. v karanténě, zkouší se, propuštěno, zamítnuto),
 - (v) datum ukončení použitelnosti nebo datum, po němž je třeba provést přezkoušení.
- 7.19. Používají-li se skladové systémy plně řízené počítačem, nemusí být všechny výše uvedené informace nutně uvedeny v čitelné podobě na štítku. Použití automatizovaných systémů (např. použití čárových kódů) je přípustné.
- 7.20. Používat lze pouze suroviny, které propustila osoba odpovědná za kontrolu jakosti.
- 7.21. Výrobce ATMP má zavést vhodná opatření zajišťující, že kritické suroviny lze dohledat, aby se usnadnilo případné stahování přípravků.

¹⁴ Pokyny pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (EMA/410/01 rev. 3)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf
(v patřičné aktualizaci).

7.3. Výchozí materiály

- 7.22. Darování, získávání a zkoušení lidských tkání a buněk používaných jako výchozí materiály má být v souladu se Směrnicí 2004/23/ES. U buněk získaných z krve je podobně přijatelný soulad se Směrnicí 2002/98/ES, co se týče darování, získávání a zkoušení. Má se ověřit, zda akreditace, pověření, povolení nebo udělení licence dodavateli výchozích materiálů odpovídá výše uvedené legislativě.
- 7.23. Jestliže používané buňky/tkáň nespádají do rozsahu směrnice 2004/23/ES nebo případně Směrnice 2002/98/ES (např. buněčné linie/buněčné banky ustanovené mimo EU nebo buňky získané před jejím vstoupením v platnost), výrobce ATMP (nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci) má přijmout patřičné kroky k zajištění jejich jakosti, bezpečnosti a sledovatelnosti, a to v souladu s podmínkami registrace/povolení klinického hodnocení.
- 7.24. Výrobce ATMP (nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci) má stanovit požadavky na jakost výchozích materiálů (specifikace), které mají být sjednány s dodavatelem. Tyto sjednané specifikace mají zahrnovat aspekty vlastní výroby, zkoušení a kontroly, uchovávání a ostatní aspekty nakládání a distribuce tak, jak je vhodné. V závislosti na charakteristice přípravku může být vyžadováno další zkoušení nad rámec toho, jež stanoví směrnice 2004/23/ES (nebo případně Směrnice 2002/98/ES). Sjednané specifikace mají být v souladu s podmínkami registrace nebo povolení klinického hodnocení.
- 7.25. Výrobce ATMP má ověřit shodu materiálů od dodavatele se sjednanými specifikacemi. Úroveň dohledu a dalšího zkoušení vykonávaného výrobcem ATMP má být úměrná rizikům, která představují jednotlivé materiály.
- 7.26. Zařízení transfuzní služby a tkáňová zařízení, jejichž činnost je povolena a dozorována v souladu se směrnicí 2002/98/ES nebo se Směrnicí 2004/23/ES, nevyžadují další audity vykonávané výrobcem ATMP v oblasti shody s požadavky na darování, získávání a zkoušení stanovené národní legislativou daného členského státu, kde se zařízení transfuzní služby/tkáňové zařízení nachází. Doporučuje se však v dohodě mezi výrobcem ATMP a zařízením transfuzní služby/tkáňovým zařízením stanovit možnost výrobce ATMP provádět audity zařízení transfuzní služby/tkáňového zařízení. Dále, jestliže sjednané specifikace stanoví požadavky, které implikují, že zařízení transfuzní služby/tkáňové zařízení by mělo provádět činnosti nad rámec činností, které byly povoleny a jsou dozorovány příslušným orgánem podle Směrnice 2002/98/ES nebo podle směrnice 2004/23/ES (např. další zkoušení), má se vykonávat odpovídající dozor v oblasti těchto dalších požadavků.
- 7.27. Kromě specifikací výchozích materiálů má dohoda mezi výrobcem ATMP (nebo případně zadavatelem či držitelem rozhodnutí o registraci) a dodavatelem (včetně zařízení transfuzní služby a tkáňových zařízení) obsahovat jednoznačná ustanovení k přenosu informací týkajících se výchozích materiálů, především pak výsledků zkoušek provedených dodavatelem, sledovatelnosti dat a přenosu zdravotních informací o dárci, které mohou vyvstat po dodání výchozích materiálů a které mohou mít dopad na jakost nebo bezpečnost ATMP z nich vyráběných.
- 7.28. Musí být posouzeno riziko kontaminace výchozích materiálů během jejich cesty dodavatelským řetězcem, a to se zvláštním důrazem na virovou a mikrobiální bezpečnost a transmisivní spongiformní encefalopatii („TSE“). Vyžaduje se shoda s poslední verzí Pokynů pro minimalizaci

rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků.

- 7.29. Používat lze pouze výchozí materiály, které propustila osoba odpovědná za kontrolu jakosti.
- 7.30. V případě, že výsledky zkoušek požadovaných pro propuštění výchozích materiálů trvají dlouho (např. zkouška sterility), může být přípustné zpracovat výchozí materiál před získáním výsledků daných zkoušek. Riziko používání potencionálně nevyhovujícího materiálu a jeho dopad na další šarže má být jednoznačně posouzeno a pochopeno. V takovýchto případech lze konečný přípravek propustit pouze tehdy, jsou-li výsledky těchto zkoušek uspokojivé, pokud nebyla zavedena odpovídající opatření na zmírnění rizik (viz též kapitola 11.3.2).
- 7.31. Výchozí materiály ve skladových prostorech mají být řádně označeny. V označení se uvedou minimálně následující informace:
- (i) stanovený název přípravku a interní referenční kód (přichází-li v úvahu),
 - (ii) číslo šarže udané při příjmu,
 - (iii) podmínky uchovávání,
 - (iv) stav obsahu (např. v karanténě, zkouší se, propuštěno, zamítnuto),
 - (v) datum ukončení použitelnosti nebo datum, po němž se má provést přezkoušení.
- 7.32. Používají-li se skladové systémy plně řízené počítačem, nemusí být všechny výše uvedené informace nutně uvedeny v čitelné podobě na štítku. Použití automatizovaných systémů (např. použití čárových kódů) je přípustné.

Zpracování výchozích materiálů

- 7.33. Jakost ATMP závisí na jakosti výchozích materiálů. Buňky a tkáně lidského původu musí být ve shodě s požadavky na darování, získávání a zkoušení stanovenými Směrnicí 2004/23/ES nebo případně Směrnicí 2002/98/ES. Jejich další zpracování/výroba mají probíhat v prostředí SVP.
- 7.34. Nicméně v případech, kdy jsou zapotřebí kroky jako promytí nebo konzervace, aby buňky/tkáně byly dostupné, mohou tyto také probíhat v tkáňovém zařízení/zařízení transfuzní služby, a to v souladu s požadavky Směrnice 2004/23/ES nebo případně Směrnice 2002/98/ES.
- 7.35. Ve výjimečných případech může být přípustné, aby výroba ATMP začínala od již dostupných buněk či tkání, kdy některé počáteční zpracovatelské/výrobní kroky proběhly mimo prostředí SVP, za předpokladu, že takovýto materiál nelze nahradit materiálem vyhovujícím SVP. Použití buněk, které byly odděleny/izolovány a konzervovány mimo prostředí SVP pro výrobu ATMP, má být pouze výjimečné a lze jej využít pouze tehdy, pokud se provede analýza rizik s cílem stanovit požadavky na zkoušení nezbytné pro zajištění jakosti výchozího materiálu. Celkovou odpovědnost za jakost – i za její dopad na profil bezpečnosti a účinnosti přípravku – nese výrobce ATMP (a/nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci), a to i v případě externího zajištění činností. Propouštění takovýchto buněk/tkání, jež mají být použity ve výrobním procesu, provádí osoba odpovědná za kontrolu jakosti, a to po ověření jejich jakosti a bezpečnosti. Příslušné orgány by dále měly odsouhlasit kontrolní strategii v rámci posuzování žádosti o registraci/žádosti o povolení klinického hodnocení.

- 7.36. V případě vektorů nebo nahých plazmidů (naked plasmids) používaných jako výchozí materiály při výrobě léčivých přípravků genové terapie platí zásady SVP od systému bank použitého pro výrobu vektoru nebo plazmidu použitého pro přenos genů.

Další aspekty vztahující se na xenogenní buňky a tkáně:

- 7.37. Používáním xenogenních buněk/tkání ve výrobě ATMP vznikají další rizika přenosu známých i neznámých patogenů na lidi, včetně potenciálního rizika zavlečení nových infekčních chorob. Z tohoto důvodu musí být výběr dárcovských zvířat striktně kontrolovaný. Zdrojová/dárcovská zvířata mají být zdravá a prosta specifikovaných patogenů (SPF) a mají být chována v podmínkách SPF, včetně sledování zdravotního stavu. Zdrojové/dárcovské zvíře má být chováno v zajetí (bariérové zařízení) specificky navrženém pro tento účel. Ve výrobě ATMP není přípustné používat xenogenní buňky a tkáně divokých zvířat ani xenogenní buňky a tkáně z jatek. Nelze používat buňky a tkáně zakládajících chovných zvířat, tzv. founderů.
- 7.38. Mají být zavedena patřičná opatření s cílem identifikovat příhody, které negativně ovlivňují zdraví zdrojových/dárcovských zvířat nebo které by mohly mít nepříznivý vliv na bariérové zařízení nebo status SPF zdrojových/dárcovských zvířat a bránit vzniku takovýchto příhod. Kromě shody s předpisy pro TSE se mají monitorovat a zaznamenávat další cizí agens vyvolávající obavy (zoonózy, nemoci zdrojových zvířat). Při vytváření programu monitorování má být zajištěno odborné poradenství.
- 7.39. Případy nedobrého zdravotního stavu ve stádě se mají šetřit s ohledem na vhodnost zvířat, která přišla do styku s postiženým jedincem, pro další použití (ve výrobě, jako zdrojů pro výchozí materiály a suroviny, v testování bezpečnosti a kontroly jakosti); přijatá rozhodnutí musí být zdokumentována. Má být zaveden postup zpětného dohledání (look-back), který v procesu rozhodování poskytuje informace o setrvalé vhodnosti biologické léčivé látky nebo léčivého přípravku, v nichž byly použity buňky/tkáně získané ze zvířat nebo do nichž byly tyto zapracovány. Tento proces rozhodování může zahrnovat přezkoušení retenčních vzorků z předchozích odběrů od téhož dárcovského zvířete (přichází-li v úvahu) s cílem stanovit poslední negativní odběr.
- 7.40. Ochranná lhůta léčebných agens používaných pro léčbu zdrojových/dárcovských zvířat musí být zdokumentována a musí se použít při rozhodování o vyjmutí daných zvířat z programu na stanovenou dobu.

8. Systém jednotné inokulace a buněčných bank

- 8.10. Doporučuje se, aby se pro alogenní přípravky, které nevyžadují shodu mezi dárcem a pacientem, používal systém matečných a pracovních inokul/buněčných bank. Ustanovení inokul/buněčných bank však není povinné.
- 8.11. Pokud se používají inokula a buněčné banky, včetně matečných a pracovních generací, mají se tyto zakládat za vhodných podmínek, včetně souladu s SVP, jak je stanoveno v těchto pokynech. Toto opatření má zahrnovat řádně kontrolované prostředí na ochranu inokula a buněčné banky a pracovníků, kteří s nimi nakládají. Při zakládání inokula a buněčné banky nelze ve stejném prostoru

manipulovat s žádným jiným živým či infekčním materiálem (např. virus, buněčné linie nebo buněčné kmeny).

- 8.12. Počet generací (zdvojení, pasáží) má odpovídat specifikacím uvedeným v registraci/povolení klinického hodnocení.
- 8.13. K fázím předcházejícím matečnou generaci inokula nebo buněčné banky má být k dispozici dokumentace na podporu dohledatelnosti, včetně problematiky související se složkami použitými během vývoje s potencionálním dopadem na bezpečnost přípravku (např. činidla biologického původu) od počátečního zajištění zdrojů a genetického vývoje, přichází-li v úvahu.
- 8.14. Uznává se však, že nemusí být k dispozici komplexní informace o inokulech a buněčných bankách založených v minulosti (tj. před vstupem Nařízení 1394/2007 v platnost). Použití výchozích materiálů pocházejících z takovýchto inokul/buněčných bank může být přípustné pouze ve výjimečných případech, a to za předpokladu, že chybějící informace vyvažuje rozsáhlá charakterizace. Danou strategii však mají odsouhlasit příslušné orgány v rámci posuzování žádosti o registraci/žádosti o povolení klinického hodnocení.
- 8.15. Zkoušení bezpečnosti buněčné banky a její charakterizace jsou důležité pro zajištění homogenity mezi jednotlivými šaržemi a pro prevenci kontaminace náhodnými cizími agens. Inokula a buněčné banky se mají uchovávat a používat takovým způsobem, kterým se minimalizují rizika kontaminace (např. uchování v parách kapalného dusíku v uzavřených kontejnerech) nebo pozměnění. Kontrolní opatření pro uchovávání různých násad/buněk ve stejném prostoru nebo zařízení mají zabránit záměnám a zohlednit infekční povahu materiálů tak, aby se zabránilo křížové kontaminaci.
- 8.16. Skladovací kontejnery mají být uzavřené, jednoznačně označené a uchovávané za příslušné teploty. Musí být vedena skladová evidence. Teplota uchovávání se má nepřetržitě monitorovat a je nutno vést záznamy. V závislosti na kritičnosti se mají koncipovat systémy výstrah. Tam, kde se používá kapalný dusík, se má sledovat i jeho hladina. Odchytky od stanovených mezí a nápravná a preventivní opatření se mají zaznamenávat.
- 8.17. Po založení buněčných bank a matečných a virových inokul se mají dodržovat postupy pro karanténu a propouštění. Důkazy stability a izolace inokul a bank mají být zdokumentovány, přičemž záznamy mají být vedeny způsobem umožňujícím vyhodnocování trendů. V případě hodnocených ATMP je přípustný postupný přístup. Předběžné údaje o stabilitě (např. z dřívějších fází vývoje nebo z vhodných buněčných modelů) mají být k dispozici předtím, než se přípravek použije v klinickém hodnocení, přičemž údaje o stabilitě mají být rozšiřovány o data z reálu s tím, jak postupuje klinické hodnocení.
- 8.18. Kontejnery vyjmuté z kryoskladovací jednotky lze vrátit k uskladnění, lze-li doložit, že byly zachovány odpovídající podmínky.
- 8.19. Přístup k buněčným bankám má být omezen pouze na oprávněné pracovníky.

Dočasná zásoba buněk

- 8.20. Přípravky na buněčné bázi se často vyrábějí z dočasných zásob buněk získaných z omezeného počtu pasáží. Na rozdíl od dvoustupňového systému matečných a pracovních buněčných bank je počet výrobních cyklů z dočasných zásob buněk omezen počtem alikvotních podílů po expanzi a nepokrývá celý životní cyklus produktu. Změny v dočasných zásobách buněk (včetně zavádění buněk od nových dárců) se mají ošetřit v registraci/povolení klinického hodnocení, přičemž je nutno dodržovat podmínky jimi stanovené.
- 8.21. 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.
- 8.22. Pokud se používají dočasné zásoby buněk, má manipulace s buňkami, jejich skladování a propouštění probíhat v souladu se zásadami stanovenými výše pro buněčné banky.

Dočasné zásoby buněk/buněčné banky a virová inokula založené mimo podmínky SVP před vstupem Nařízení 1394/2007 v platnost

- 8.23. Založení nových dočasných zásob buněk/buněčných bank má probíhat v souladu s SVP. Ve výjimečných a odůvodněných případech může být možné akceptovat použití dočasných zásob buněk/buněčných bank a virových inokul, jež byly vytvořeny před datem účinnosti Nařízení 1394/2007 bez kompletní shody s SVP. V těchto případech se má provést analýza rizik, aby bylo možné určit požadavky na zkoušení nezbytné pro zajištění jakosti výchozích materiálů. Ve všech případech nese celkovou odpovědnost za jakost – i za její dopady na profil bezpečnosti a účinnosti přípravku – výrobce ATMP a/nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci.
- 8.24. Použití výchozích materiálů z dočasných zásob buněk/buněčných bank a virových inokul vytvořených před datem účinnosti Nařízení 1394/2007 mimo podmínky SVP mají schválit příslušné orgány v rámci posouzení žádosti o registraci/ žádosti o povolení klinického hodnocení.

9. Výroba

9.1. Obecné zásady

- 9.10. Výrobní operace, včetně plnění, balení a případně kryokonzervace, mají postupovat podle jasně určených postupů navržených tak, aby byla zajištěna jakost přípravku, konzistentní výroba (odpovídající dané fázi vývoje) a aby byly splněny požadavky stanovené v příslušném povolení k výrobě a rozhodnutí o registraci/povolení klinického hodnocení.
- 9.11. V případě hodnocených ATMP mohou být poznatky o přípravku a jeho pochopení omezené, především pak v raných fázích klinických hodnocení (fáze I a I/II). Proto se uznává, že může vyvstat potřeba výrobní proces (včetně kontrol jakosti) upravit s tím, jak se poznatky o daném procesu rozšiřují. V raných fázích vývoje je zásadně důležité výrobní proces bedlivě kontrolovat a dokumentovat. Předpokládá se, že výrobní proces a kontroly jakosti budou s postupujícím vývojem propracovanější.
- 9.12. Výrobní procesy a jejich kontrolní strategie mají být podrobeny pravidelným přezkumům a vhodně je zlepšovány. Zatímco zvláště významné je toto v raných fázích klinických hodnocení, je také

důležité zvažovat nezbytné kroky vedoucí ke snižování proměnlivosti procesu a posilování reprodukovatelnosti v různých fázích životního cyklu.

- 9.13. Pokud se přijme jakýkoliv nový výrobní předpis nebo výrobní proces, mají být provedeny kroky prokazující jejich vhodnost. Před implementací má být zváženo vliv změn ve výrobě ve vztahu k jakosti konečného přípravku a konzistentní výrobě (podle příslušné fáze vývoje). Jakákoliv změna výrobního předpisu nebo způsobu výroby má být řízena v souladu se zásadami uvedenými v kapitole 6.2.
- 9.14. V maximální možné míře je třeba se vyvarovat veškerých odchylek od instrukcí nebo postupů. Dojde-li k odchylce, má ji písemně schválit odpovědná osoba (poté, kdy posoudí její dopad na jakost, bezpečnost a účinnost), za případné účasti kvalifikované osoby. Odchylky se mají šetřit s cílem stanovit primární příčinu a zavést vhodná nápravná a preventivní opatření.

9.2. Nakládání se vstupními materiály a přípravky

- 9.15. Veškeré nakládání s materiály a přípravky (jako příjem a karanténa, vzorkování, uchovávání, značení a balení) má být prováděno v souladu s písemnými postupy nebo instrukcemi a řádně zaznamenáno. Kontrolní strategie má odpovídat rizikům.
- 9.16. Veškeré vstupní materiály mají být zkontrolovány, aby se zajistilo, že dodávka odpovídá objednavce. Konkrétní požadavky na suroviny a výchozí materiály jsou popsány v kapitole 7. U ostatních materiálů se lze spoléhat na dokumentaci poskytnutou třetími osobami (např. dodavatelem) za předpokladu, že všechna rizika jsou řádně chápána a jsou zavedena odpovídající opatření na eliminaci rizik nebo jejich zmírnění na přijatelnou úroveň (např. kvalifikace dodavatelů). Tam, kde je to nutné, má být zvažováno ověření identity, případně zkoušení.
- 9.17. Vstupní materiály a konečné přípravky mají být bezprostředně po přijetí nebo zpracování fyzicky nebo administrativně uvedeny do karantény, kde setrvávají až do doby, než budou propuštěny k použití nebo distribuci.
- 9.18. Meziprodukty a nerozplněné přípravky zakoupené jako takové má před použitím ve výrobě propustit osoba odpovědná za kontrolu jakosti, a to po ověření shody s příslušnými specifikacemi.
- 9.19. Všechny materiály a přípravky se mají uchovávat za odpovídajících podmínek zajišťujících jakost, a v takovém uspořádání, které umožní oddělení šarží a obrát zásob. Zvláštní pozornost se má věnovat implementaci vhodných opatření bránících záměnám autologních přípravků a ostatních dedikovaných přípravků (tj. přípravků určených pro konkrétní pacienty).
- 9.20. Po celou dobu zpracování mají být všechny materiály, kontejnery s nerozplněnými přípravky, hlavní zařízení a případně používané místnosti označeny nebo jinak identifikovány s uvedením zpracovávaného přípravku nebo materiálu, jeho síly (přichází-li v úvahu) a čísla šarže. Tam, kde je to vhodné, zahrne toto označení také fázi výroby.
- 9.21. Štítky připevněné ke kontejnerům, zařízení nebo prostorám mají být jasné a jednoznačné. Kromě slovního vyjádření často pomáhá označení štítků barvami, které vyjadřují stav (např. v karanténě,

přijato, zamítnuto, čisté). Kompatibilita štítků s podmínkami uchovávání nebo zpracování (např. ultra-nízké teploty uchovávání, vodní lázeň) má být ověřena.

- 9.22. Je-li to nutné, mají se kontejnery čistit. Poškození kontejnerů nebo jakýkoliv jiný problém, který může nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, se má prošetřit, zaznamenat a ohlásit osobě odpovědné za kontrolu jakosti.

9.3. Média

9.3.1. Voda

- 9.23. Voda používaná při výrobě ATMP má být odpovídající jakosti, přičemž se mají provádět pravidelné kontroly ověřující nepřítomnost kontaminace (chemické, biologické a případně kontaminace endotoxiny).
- 9.24. Při údržbě vodních systémů se má dbát na to, aby se zabránilo vzniku rizika mikrobiální proliferace. V případě vody na injekce vyráběné na místě má být věnována zvláštní pozornost prevenci mikrobiálního růstu, např. nepřetržitou cirkulací za teploty nad 70 °C.
- 9.25. Potrubí určené pro vodu na injekce, potrubí na čištěnou vodu a případně další vodní potrubí se má sanitovat v souladu s písemnými postupy, v nichž jsou detailně uvedeny akční limity mikrobiální kontaminace a opatření, jež mají být přijata. Po jakékoli chemické sanitaci vodního systému má následovat validovaný postup proplachu, aby se zajistilo, že sanitační činidlo bylo účinně odstraněno.
- 9.26. Používáním balené vody na injekce odpovídající Evropskému lékopisu¹⁵ zaniká nutnost prokazovat odpovídající jakost vody na injekce, jak je uvedeno v předchozích odstavcích.

9.3.2. Plyny pro lékařské účely (medical gases)

- 9.27. Plyny používané ve výrobě ATMP mají být odpovídající jakosti.
- 9.28. Tam, kde je to možné, mají plyny přicházející během zpracování do přímého styku s přípravkem vyhovovat Evropskému lékopisu. Použití plynů technických jakostí se má opírat o analýzu rizik a jejich jakost má být popsána v dokumentaci klinického hodnocení/registrační dokumentaci.
- 9.29. Plyny přiváděné na aseptické pracoviště nebo ty, které přicházejí do styku s přípravkem, mají projít sterilizačními filtry. Integritu kritických plynových filtrů je nutno ve vhodných intervalech kontrolovat; tyto intervaly mají být vědecky zdůvodněny. U šarží určených pro více než jednoho pacienta se obecně předpokládá, že kritické plynové filtry budou zkoušeny před propuštěním šarže. Kapalný dusík používaný pro uchovávání buněk v uzavřených kontejnerech nemusí být filtrován.

¹⁵ Článek 0169.

9.3.3. Čistá pára

- 9.30. Voda používaná ve výrobě čisté páry má být odpovídající jakosti. Pára používaná pro sterilizaci má být odpovídající jakosti a nesmí obsahovat aditiva v takové úrovni, která by mohla způsobit kontaminaci přípravku nebo zařízení.

9.4. Prevence křížové kontaminace ve výrobě

- 9.31. Před zahájením jakékoliv výrobní operace se mají podniknout kroky zajišťující, že pracovní prostor a zařízení jsou čisté a prosty jakýchkoliv výchozích materiálů, přípravků, reziduí přípravků nebo dokumentů nepotřebných pro aktuální operaci. Má se zabránit záměnám materiálů; mají být přijata zvláštní bezpečnostní opatření bránící smísení autologních materiálů nebo jiných dedikovaných materiálů.
- 9.32. Ve všech fázích výroby se mají přípravky a materiály chránit před mikrobiální a jinou kontaminací (např. pyrogeny/endotoxiny i částicemi (skleněné a další viditelné i sub-viditelné částice)). Dále se mají být zavedena odpovídající opatření na ochranu při přípravě roztoků, pufrů a ostatních aditiv před rizikem kontaminace (nebo v mezích přípustné biologické zátěže uvedené v registraci/povolení klinického hodnocení).
- 9.33. Rizika křížové kontaminace se mají vyhodnotit s ohledem na vlastnosti přípravku (např. biologické vlastnosti výchozích materiálů, možnost odolat metodám čištění) a výrobní proces (např. použití procesů, které umožňují růst cizorodých mikrobiálních kontaminantů). Pokud není možná sterilizace konečného přípravku, má být věnována zvláštní pozornost těm výrobním krokům, kdy dochází k expozici prostředí (např. plnění).
- 9.34. Ve všech výrobních krocích, které mohou vést k nežádoucí tvorbě aerosolů (např. centrifugace, práce ve vakuu, homogenizace, sonikace), mají být zavedena odpovídající zmírňující opatření bránící křížové kontaminaci. Zvláštní bezpečnostní opatření se mají přijmout pro práci s infekčními materiály.
- 9.35. Mají být zavedena taková opatření bránící křížové kontaminaci, která odpovídají stanoveným rizikům. Opatření, která lze zvážit v prevenci křížové kontaminace, zahrnují, mimo jiné, následující:
- (i) Oddělené prostory.
 - (ii) Kampaňové vyhrazení celého výrobního zařízení nebo uzavřeného výrobního prostoru (oddělení v čase), s následným procesem čištěním, jehož účinnost byla validována.
 - (iii) Použití „uzavřených systémů“ pro zpracování a přenos materiálů/přípravků mezi zařízeními.
 - (iv) Využití propustí a tlakových kaskád poutajících výskyt potenciálního polétavého kontaminantu v určeném prostoru.
 - (v) Využití jednorázových technologií.
 - (vi) Odpovídající postupy čištění. Postup čištění (metoda, počet kroků sanitace apod.) je nutno uzpůsobit konkrétním vlastnostem přípravku a výrobního procesu. Pro stanovení nezbytných postupů čištění/dekontaminace, včetně jejich četnosti, má být využito posouzení rizik. Odpovídající čištění/dekontaminace má být prováděna alespoň mezi jednotlivými šaržemi. Postupy čištění/dekontaminace se mají validovat tak, jak je vysvětleno v kapitole 10.2.

- (vii) Další vhodná technická opatření, jako je vyhrazení určitých částí zařízení (např. filtrů) danému typu přípravku se specifickým profilem rizik.
- (viii) Další vhodná organizační opatření, jako je uchovávání specifických ochranných oděvů uvnitř prostor, kde se zpracovávají přípravky s vysokým rizikem kontaminace, zavedení odpovídajících opatření pro nakládání s odpady, kontaminovanou vodou z proplachů a znečištěnými oděvy, nebo zavedení omezení pohybu pracovníků.

- 9.36. Kontrolní strategie je mnohostranná a má řešit veškerá potencionální rizika, a zahrnuje tedy i opatření na úrovni prostor, zařízení i pracovníků, kontroly surovin a výchozích materiálů, implementaci účinných postupů sterilizace a sanitace a odpovídající systémy monitoringu. Souhrn uplatňovaných opatření má zajistit nepřítomnost kontaminace přípravků vyráběných v místě výroby. Nelze spoléhat výhradně na jakýkoli koncový proces nebo zkoušení konečného přípravku.
- 9.37. Účinnost zavedených opatření má být pravidelně přezkoumávána v souladu se stanovenými postupy. Toto posouzení má vést k případnému přijetí nezbytných nápravných a preventivních opatření.
- 9.38. Náhodná rozlití, především živých organismů, musí být řešena urychleně a bezpečně. K dispozici mají být kvalifikovaná dekontaminační opatření zohledňující organismus použitý při vlastní výrobě i rizika související s příslušnými biologickými materiály.

9.5. Aseptická výroba

9.5.1. Obecné zásady

- 9.39. Většinu ATMP nelze terminálně sterilizovat. V takovýchto případech se má výrobní proces provádět asepticky (tj. za podmínek, které brání mikrobiální kontaminaci). Toto především vyžaduje zavedení následujících opatření při každé výrobní činnosti, kterou by mohl být přípravek vystaven riziku kontaminace:
- 9.40. (a) Výroba má probíhat v čistých prostorech patřičné úrovně čistoty prostředí. Konkrétně:
- 9.41.
 - Výroba v uzavřeném systému, v izolátoru nebo přetlakových izolátorech: Přijatelné je pozadí odpovídající čistému prostoru třídy D.
 - 9.42. Izolátory lze zavádět teprve po odpovídající validaci. Validace má zohlednit veškeré kritické faktory izolátorové technologie, například kvalitu vzduchu uvnitř a vně (v pozadí) izolátoru, režim dezinfekce izolátoru, proces přenosu a integritu izolátoru.
 - 9.43. Monitoring se má provádět rutinně a má zahrnovat časté zkoušení těsnosti izolátoru a systému rukávců a rukavic. Přenos materiálů do a z izolátoru je jedním z největších potencionálních zdrojů kontaminace a mají být zavedena odpovídající kontrolní opatření.
 - 9.44. Přidávají-li se nebo odebírají materiály do/z uzavřeného systému bez aseptického spojení (např. použití sterilních spojek, použití filtrů), nelze systém nadále považovat za uzavřený.
 - 9.45. Za výjimečných okolností a za předpokladu, že je tak řádně odůvodněno (např. výroba daného ATMP probíhá na operačním sále a vlastní výrobu nelze přesunout do vnějšího

čistého prostoru, neboť doba mezi darováním a podáním přípravku je velmi krátká a pacient je také na operačním sále, kde čeká na podání ATMP), mohou být uzavřené systémy umístěné v kontrolovaném prostředí, které není zařazeno do určité třídy. Podmínky na operačním sále, kde probíhá výrobní činnost, mají být odpovídající a dostatečně zajišťovat jakost a bezpečnost přípravku. Zdůrazňujeme, že toto je přijatelné pouze ve výjimečných případech a že přípravek nelze v žádném okamžiku vystavit prostředí (např. podpůrné údaje ze zkoušek těsností a tlakové zkoušky zařízení). Dále se má prokázat, že očekávaný klinický přínos pro pacienta převažuje nad riziky, která souvisejí s nepřítomností klasifikovaného pozadí.

- 9.46. • Výroba v otevřeném systému: Obecně platí, že tam, kde je přípravek vystaven působení prostředí (např. práce v laminárním proudění vzduchu), vyžaduje aseptická příprava a plnění kritický čistý prostor třídy A s pozadím čistého prostoru třídy B.
- 9.47. Dále platí následující zásady:
- Příprava roztoků, které mají být v procesu sterilizovány filtrací, se může provádět v čistých prostorech třídy C.
 - Na výrobní proces virových vektorů se vztahují následující aspekty:
 - Fáze expanze před sterilizující filtrací se může provádět v kritickém čistém prostoru třídy A s pozadím odpovídajícím třídě C.
 - Sterilizující filtrace a plnění se má provádět v kritickém čistém prostoru třídy A s pozadím odpovídajícím čistému prostoru třídy B, pokud se nepoužívá uzavřený systém se sterilními spojkami.
- 9.48. V případě hodnocených ATMP používaných v hodnoceních velmi raných fází/ověření koncepce mohou být přípustné jiné přístupy za podmínek vysvětlených v kapitole 2.3.4.
- 9.49. • Používání takových technologií, jako je například zpracování uvnitř sterilních jednorázových souprav, inkubace v uzavřených lahvích, vacích či fermentorech¹⁶ v prostředí třídy C může být přípustné, jestliže jsou zavedena odpovídající kontrolní opatření bránící vzniku rizika křížové kontaminace (například vhodné kontroly materiálů, personálních toků a čistoty). Zvláštní pozornost se má věnovat případům, kdy se materiály následně přesouvají do čistého prostoru vyšší třídy.
- 9.50. (b) Materiály, zařízení a ostatní předměty, které jsou zaváděny do čistých prostor, nemají být zdrojem kontaminace. S ohledem na výše uvedené se mají používat sterilizátory se dvěma otvory zcela utěsněné ve zdi nebo jiné účinné postupy (např. H₂O₂ propusti).
- 9.51. Sterilizace předmětů a materiálů na jiném místě je přípustná za předpokladu, že proces sterilizace je validován a používají se několikanásobné obaly (optimálně v počtu rovném nebo vyšším než počet stupňů vstupu do čistého prostoru) a vstup je propuštěn, kde platí odpovídající bezpečnostní opatření v oblasti sanitace. Pokud se kultivační média nedodávají ve stavu připraveném k použití (tj. již sterilizovaná dodavatelem), doporučuje se média sterilizovat *in situ*.

¹⁶ Jestliže uzavřené lahve, vaky, fermentory umožňují kompletní izolaci přípravku od prostředí, považují se za uzavřené systémy a vztahují se na ně příslušné zásady pro uzavřené systémy.

- 9.52. Pokud sterilizace předmětů, materiálů nebo zařízení není možná, má se zavést přísně kontrolovaný proces, aby se minimalizovala rizika (např. ošetření biopsie antibiotiky, sterilní filtrace surovin, vhodná dezinfekce materiálů). Účinnost procesu se má kontrolovat v patřičných intervalech.
- 9.53. (c) Přidávání materiálů nebo kultur do fermentorů a ostatních nádob a vzorkování se má provádět za důkladně kontrolovaných podmínek, aby se zabránilo kontaminaci. Má se dbát na to, aby bylo zajištěno, že nádoby jsou při přidávání materiálů nebo vzorkování správně propojeny. Všude, kde je to možné, se mají používat in-line sterilizující filtry pro běžné přidávání plynů, médií, kyselin a zásad, protipěnových přípravků apod. do bioreaktorů.
- 9.54. Podmínky pro odběr vzorků, přidávání materiálů a přenosy zahrnující vektory schopné replikace nebo materiály od infikovaných dárců mají bránit uvolňování virových/infikovaných materiálů.

9.5.2. Validace aseptického postupu

- 9.55. Validace aseptického postupu má zahrnovat simulaci výrobního procesu. Simulace aseptického výrobního procesu představuje provedení výrobního procesu s použitím sterilní živné půdy pro mikrobiologický růst a/nebo placebo (např. kultivační média buněk, o nichž je prokázáno, že podporují růst bakterií), kterým se otestuje, zda výrobní postupy jsou adekvátní pro prevenci kontaminace během výroby. Výsledky a závěry se mají zaznamenávat. Simulace výrobního procesu má do maximální možné míry postupovat stejně jako běžný výrobní proces a probíhat ve stejných místech, kde probíhá výroba. Simulace procesu se má zaměřit na všechny operace prováděné operátory a zahrnout otevřené kroky procesu. Mají se zohlednit veškeré potencionální zásahy do procesu a jeho nároky (např. práce v noci).
- 9.56. Vhodný simulační model (např. použití jiných nástrojů, než je výrobní sada („simulačních materiálů“)) může být přípustné za předpokladu, že je toto řádně odůvodněno.
- 9.57. U kroků, které trvají dlouho, lze též vyvinout alternativní přístupy. Simulace zkrácené doby určitých činností (např. centrifugace, inkubace) má být zdůvodněna se zohledněním rizik. V některých případech může být přípustné i rozdělení procesu do hlavních fází, které se simulují odděleně, a to za předpokladu, že se vyhodnotí i přechody mezi jednotlivými fázemi. Pokud se pro výrobu ATMP využívá uzavřeného systému, má se simulace procesu zaměřit na kroky související s propojením do tohoto uzavřeného systému.
- 9.58. V případě výroby různých typů ATMP lze zvážit i maticový (matrixing) a/nebo přístup využívající krajních hodnot (bracketing). V rámci „bracketing“ přístupu jsou kompletní simulaci procesu podrobeny pouze vzorky s krajními hodnotami určitých faktorů designu. Tento přístup lze akceptovat, jestliže je s různými přípravky nakládáno podobně (stejně zařízení a výrobní kroky). V rámci „matrix“ přístupu lze kombinovat simulaci výrobního procesu s použitím živné půdy (media fill) pro různé ATMP sdílející podobné výrobní kroky za předpokladu, že „matrix“ přístup zahrne nejhorší případ. Kombinované použití obou přístupů (bracketing a matrixing) má být řádně zdůvodněno.

- 9.59. Naplněné obaly se mají obrátit, aby se zajistilo, že živná půda/placebo se bude dotýkat všech částí obalu/uzávěru, a inkubovat. Volba doby trvání a teploty inkubace se má zdůvodnit a má být vhodná pro simulovaný proces a zvolenou živnou půdu/placebo.
- 9.60. Všechny kontaminanty z naplněných obalů mají být identifikovány. Výsledky mají být posouzeny, především pak ve vztahu k celkové jakosti přípravku a vhodnosti pro proces výroby. Cílem má být nulový růst. Jakýkoliv zjištěný růst se má prošetřit. Jestliže by zjištěný růst mohl poukazovat na potencionální systémové selhání, má se posoudit potencionální dopad na šarže vyrobené od posledního úspěšného simulačního testu media fill a přijmout odpovídající nápravná a preventivní opatření.
- 9.61. Simulace výrobního procesu na podporu počáteční validace se má uskutečnit se třemi uspokojivými po sobě následujícími simulačními testy pro každý výrobní proces.
- 9.62. Simulace procesu (jeden běh) se má opakovat pravidelně, aby se průběžně zajistila schopnost procesu a pracovníků zajistit aseptickou výrobu. Četnost se má stanovit s přihlédnutím k posouzení rizik; obecně by však neměla být nižší než jednou za šest měsíců (pro každý výrobní proces).
- 9.63. Nicméně v případě sporadické výroby (tj. tam, kde interval mezi vlastní výrobou dvou šarží přesahuje šest měsíců), je přípustné, aby simulace výrobního procesu proběhla těsně před výrobou další šarže, a to za předpokladu, že výsledky testu simulace procesu budou k dispozici před zahájením výroby. V případech dlouhodobé nečinnosti (tj. delší než jeden rok) má validace před obnovením výroby proběhnout ve třech bězích.
- 9.64. Při zvažování četnosti simulačního testu se vyžaduje, aby výrobce zohlednil též relevanci testu media fill pro školení operátorů a jejich schopnosti pracovat v aseptickém prostředí (viz kapitola 3.2).
- 9.65. Simulace procesu se má provádět také v případech, kdy dojde k jakékoliv významné změně v procesu (např. modifikace systému vzduchotechniky, zařízení apod.). V takovém případě se požadují tři běhy.

9.5.3. Sterilizace

- 9.66. Používané postupy sterilizace mají být vhodné s ohledem na specifické vlastnosti přípravku. Především tam, kde se požaduje sterilizace výchozích materiálů (např. chemických maticí), surovin a pomocných látek, se má zajistit, aby byl použitý postup sterilizace (např. teplem, zářením, filtrací či chemickou inaktivací) účinný, tedy že dojde k odstranění kontaminantů a zachování účinnosti výchozích materiálů, surovin a pomocných látek.
- 9.67. Použité postupy sterilizace mají být validovány. Zvláštní pozornost se má věnovat případům, kdy přijatá metoda sterilizace neodpovídá Evropskému lékopisu. Další pokyny k metodám sterilizace jsou uvedeny v Doplnku 1 Části I Pokynů ke správné výrobní praxi ve Svazku 4 Eudralex.
- 9.68. Roztoky nebo kapaliny, které nelze sterilizovat v konečném obalu, se mají filtrovat přes sterilní filtr s nominální velikostí pórů 0,22 μm (nebo menší), nebo filtr, jehož schopnost zachycovat mikroorganismy je alespoň rovnocenná, do předem sterilizovaného obalu.

- 9.69. Filtr nemá mít negativní vliv na přípravek (např. tím, že by odstranil složky nebo do něj propustil látky). Neporušenost sterilizačního filtru se má kontrolovat před použitím, v případě, kdy se předpokládá, že zpracováním mohlo dojít k poškození filtru, a dále má být potvrzena bezprostředně po použití, a to pomocí vhodné metody (např. změřením tlaku, při němž filtr začne propouštět bublinky plynu (bubble point test), metodou difúzního toku (diffusive flow) nebo testem poklesu tlaku (pressure hold test)). Jestliže neporušenost filtru nelze otestovat (např. šarže malé velikosti), lze využít jiný přístup, který má vycházet z posouzení rizik. Stejný filtr nelze používat pro různé šarže. Stejný filtr nelze používat ani déle než jeden pracovní den, pokud takové použití nebylo validováno.

9.6. Další provozní zásady

- 9.70. Kritické parametry jakosti (stanovené v registraci/povolení klinického hodnocení) mají být ve vhodných intervalech monitorovány. Je-li to technicky možné, předpokládá se průběžný monitoring klíčových parametrů procesů (např. v bioreaktorech). Veškeré odchylky se mají zaznamenat a prošetřit; zdokumentují se i přijatá opatření.
- 9.71. Mají se provádět a zaznamenávat veškeré nezbytné kontroly prostředí (viz kapitola 4.3.3).
- 9.72. Tam, kde se používá zařízení pro chromatografii, má být zavedena vhodná kontrolní strategie pro matrice, kolony a související zařízení (uzpůsobená rizikům), pokud se používá při kampaňové výrobě a v zařízení, kde se vyrábí několik přípravků. Opakované použití téže matrice v různých fázích zpracování se nedoporučuje. Jakékoliv takovéto opakované použití se má opírat o patřičné údaje z validace. Mají být definována kritéria přijatelnosti, provozní podmínky, metody regenerace, životnost a metody sanitace nebo sterilizace chromatografických kolon.
- 9.73. Tam, kde se při výrobě ATMP používá ionizující záření, se mají další pokyny vyhledat v Doplnku 12 Části I Pokynů pro správnou výrobní praxi publikovaném ve Svazku 4 Eudralex.

9.7. Balení

- 9.74. Má být zajištěna vhodnost materiálů vnitřního obalu s ohledem na vlastnosti přípravku a podmínky uchovávání (např. přípravky, které se mají uchovávat za ultra-nízkých teplot). Mají být dodržovány specifikace uvedené v registraci nebo v povolení klinického hodnocení.
- 9.75. Úroveň dokumentace týkající se prokázání vhodnosti materiálu vnitřního obalu se má přizpůsobit fázi vývoje. Při výrobě registrovaných ATMP se má zdokumentovat výběr, kvalifikace, schválení a vedení dodavatelů materiálů vnitřních obalů.
- 9.76. ATMP mají být patřičně zabaleny, aby se zachovala jakost přípravku během uchovávání, manipulace a přepravy. Zvláštní pozornost se má věnovat uzavření obalů, aby se zajistila integrita a jakost přípravku. U registrovaných ATMP mají být postupy uzavírání validovány a účinnost se má v pravidelných intervalech ověřovat. Validace s náhradními obalovými materiály je přípustná, pokud se jedná o materiály vzácné.

- 9.77. Mají se provádět kontroly, aby se zajistilo, že veškeré elektronické čtečky kódů, počítačla štítků nebo podobné prostředky fungují správně. Štítky mají být kompatibilní s podmínkami uchovávání a přepravy (např. za ultra-nízkých teplot).
- 9.78. Před zahájením operací značení přípravků mají být pracovní plocha a veškeré používané zařízení čisté a prosté jakýchkoliv přípravků, materiálů či dokumentů, které nejsou pro stávající operaci vyžadovány. Mají být přijata bezpečnostní opatření bránící záměnám přípravků a zajišťující ochranu přípravku před rizikem kontaminace.

Další požadavky na hodnocené ATMP

- 9.79. Je pravděpodobné, že balení a značení hodnocených ATMP bude složitější a náchylnější k výskytu chyb, které se též obtížněji zjišťují, než je tomu u registrovaných léčivých přípravků, především tehdy, používají-li se „zaslepené“ přípravky podobného vzhledu. Proto mají být přijata zvláštní bezpečnostní opatření.
- 9.80. Během balení hodnocených ATMP může být nutné manipulovat s různými přípravky v téže balicí lince a v tutéž dobu. Riziko záměny přípravků se má minimalizovat využitím vhodných postupů a/nebo příslušného specializovaného zařízení a relevantního proškolení pracovníků.
- 9.81. Značení hodnocených ATMP má odpovídat požadavkům Nařízení (EU) č. 536/2014. Vznikne-li nutnost změnit datum použitelnosti, má se na hodnocený ATMP nalepit další štítek. Na tomto dalším štítku se uvede nové datum použitelnosti a zopakuje se číslo šarže. Nový štítek může překrývat původní ukončení použitelnosti, ale – z důvodů kontroly jakosti – nikoliv původní číslo šarže.
- 9.82. Operace přebalování a přeznačování mají provádět řádně vyškolení pracovníci v souladu s konkrétními standardními operačními postupy a kontrolovat je má další osoba.
- 9.83. Tam, kde jsou přípravky zaslepeny, má být systém zaslepení popsán ve složce specifikací přípravku (viz kapitola 6.2). Pokud byla na výrobce přenesena odpovědnost za tvorbu kódů randomizace, má výrobce umožnit, aby informace pro odslepení byly k dispozici příslušným odpovědným pracovníkům místa zkoušejícího předtím, než budou dodány hodnocené léčivé přípravky. Mají být přijata zvláštní bezpečnostní opatření, aby nedošlo k neúmyslnému odslepení vlivem změn ve vzhledu různých šarží obalových materiálů.

9.8. Konečné přípravky

- 9.84. Obecně platí zásada, že konečné přípravky se mají držet v karanténě, dokud nebudou propuštěny za podmínek stanovených výrobcem v souladu s podmínkami registrace nebo povolení klinického hodnocení. Uznává se však, že vzhledem ke krátké použitelnosti nemusí být fyzická či administrativní karanténa vždy možná. Propuštění přípravků před dokončením všech zkoušek kontroly jakosti řeší kapitola 11.3.2.
- 9.85. Naplněné kontejnery s parenterálními přípravky se mají zkontrolovat individuálně z hlediska kontaminace cizorodými látkami nebo jiných závad. Pokud se kontrola provádí vizuálně, má probíhat za vhodných podmínek osvětlení a pozadí.

- 9.86. Jakákoliv zjištěná závada se má zaznamenat a prošetřit. Požadavek stanovený v kapitole 14.1 se vztahuje i na případy závad zjištěných v této fázi.
- 9.87. Konečné přípravky se mají uchovávat za odpovídajících podmínek, aby se zachovala jakost přípravku a zabránilo se záměnám. Zvláštní pozornost se má věnovat zavádění vhodných opatření bránících záměnám autologních přípravků a dalších dedikovaných přípravků (tj. přípravků vyhrazených pro konkrétní pacienty).

9.9. Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály

- 9.88. Zamítnuté materiály se mají jasně označit a uchovávat odděleně v prostorech s omezeným přístupem (např. uzamčených). Suroviny a výchozí materiály se buď vrátí dodavatelům, nebo se odstraní z výrobního prostředí. Bez ohledu na to, jaký postup se zvolí, má být tento postup schválen a zaznamenán oprávněnými pracovníky.
- 9.89. Přepřacování zamítnutých přípravků má být výjimečné. U registrovaných ATMP je přepřacování přípustné pouze tehdy, pokud je tato možnost stanovena v registraci. V případě hodnocených ATMP mají být informovány příslušné orgány, pokud výjimečně dojde k přepřacování.
- 9.90. Přepřacované materiály lze využít pouze tehdy, není-li ovlivněna jakost konečného přípravku a jsou-li splněny specifikace. Potřebu dalšího zkoušení jakéhokoliv konečného přípravku, který byl přepřacován nebo jehož součástí se stal přepřacovaný přípravek, má vyhodnotit osoba odpovědná za kontrolu jakosti. O přepřacování se mají vést záznamy. Před propuštěním přípravku se vyžaduje certifikace ze strany kvalifikované osoby.
- 9.91. Vrácené přípravky, které prošly kontrolou výrobce, se mají označit jako takové a oddělit, aby nebyly k dispozici k dalšímu klinickému použití, pokud ovšem po kritickém posouzení osobou odpovědnou za kontrolu jakosti není pochyb o tom, že jejich jakost je uspokojivá.

10. Kvalifikace a validace

10.1. Kvalifikace prostor a zařízení

10.1.1. Obecné zásady

- 10.10. Prostory a zařízení používané při výrobě ATMP mají být kvalifikovány. Prostřednictvím kvalifikace prostor a zařízení se stanoví, že prostory a zařízení jsou pro zamýšlené operace vyhovující.
- 10.11. Rozhodnutí o rámci a rozsahu kvalifikace se má založit na posouzení rizik, které má být dokumentováno. Při určování strategie kvalifikace prostor a zařízení se má vzít v úvahu následující:
- 10.12. (a) Čisté prostory mají být kvalifikovány v souladu s normou ISO 14644-1, přičemž kvalifikace se opakuje ve vhodných intervalech v souladu s normou ISO 14644-2. Konkrétně se předpokládá každoroční testování klasifikace (v souladu s normou ISO 14664-1), avšak četnost lze prodloužit na základě posouzení rizik, rozsahu systému monitoringu a údajů, které konzistentně splňují limity přijatelnosti nebo hladiny definované v plánu monitoringu.

- 10.13. (b) Pokud se používají systémy řízené počítačem, jejich validace má být úměrná jejich dopadu na jakost přípravku.¹⁷ U systémů řízených počítačem podporujících kritické procesy mají být přijata opatření zajišťující kontinuitu v případě poruchy systému (např. manuální nebo alternativní systém).
- 10.14. (c) U hodnocených ATMP se předpokládá, že ověřena bude minimálně vhodnost systému zajišťujícího jakost vzduchu (v souladu s normou ISO 14644-1 a ISO 14664-2) a vhodnost prostor pro adekvátní kontrolu rizika mikrobiální kontaminace a kontaminace neživotaschopnými částicemi. Mají se kvalifikovat veškeré další aspekty prostor, které jsou kritické s ohledem na specifická rizika zamýšleného výrobního procesu (např. opatření na zamezení šíření, pokud se používají virové vektory). Dále mají být kvalifikována kritická zařízení.
- 10.15. Před zahájením výroby jakéhokoliv nového typu ATMP v prostorech, které již byly kvalifikovány, má výrobce posoudit, zda existuje potřeba jejich rekvalifikace, a to s ohledem na konkrétní rizika a vlastnosti nového výrobního procesu/nového přípravku. Pokud například prostory byly kvalifikovány pro otevřené zpracování a zavádí se uzavřený systém, lze předpokládat, že (stávající) kvalifikace prostor pokrývá scénář nejhoršího případu, a tudíž rekvalifikaci není třeba provádět. Oproti tomu, pokud byly prostory kvalifikovány pro jednoduchý výrobní proces a zavádí se proces složitější, který může např. vyžadovat další úroveň uzavřenosti, provedení rekvalifikace se vyžaduje. Podobně, pokud dochází k významné změně v rozvržení prostor, má se posoudit nutnost rekvalifikace.
- 10.16. Vyhodnocení zařízení a vybavení se má opakovat v patřičných intervalech, aby se potvrdilo, že jsou i nadále vyhovující pro zamýšlené operace.

10.1.2. Kroky procesu kvalifikace

Nastavení specifikací uživatelských požadavků:

- 10.17. Výrobce nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci má určit specifikace pro prostory a zařízení. Specifikace uživatelských požadavků má zajistit, že kritické atributy jakosti přípravku a identifikovaná rizika pojící se s výrobními procesy budou řádně ošetřeny (např. opatřeními bránícími křížové kontaminaci v zařízení, kde se pracuje s více přípravky). V rámci specifikací uživatelských požadavků se má také ošetřit vhodnost materiálů jednotlivých dílů zařízení, které přicházejí do styku s přípravkem.

Kvalifikace návrhu (DQ):

- 10.18. Shoda specifikací uživatelských požadavků s SVP má být prokázána a zdokumentována.

Ověření shody se specifikacemi uživatelských požadavků:

¹⁷ Principy relevantní pro validaci počítačového vybavení stanoví Doplněk 11 Části I Pokynů pro správnou výrobní praxi zveřejněný ve Svazku 4 Eudralex.

- 10.19. Výrobce nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci má ověřit, zda prostory/zařízení odpovídají uživatelským specifikacím a jsou v souladu s požadavky SVP. To obvykle zahrnuje následující kroky:
- 10.20. (a) Instalační kvalifikace (IQ): Minimálně se má ověřit, že:
- (i) komponenty, zařízení, potrubí a ostatní instalace byly instalovány ve shodě s uživatelskými specifikacemi,
 - (ii) jsou k dispozici instrukce k provozu a údržbě (jak připadá v úvahu) a
 - (iii) přístrojová technika je řádně zkalibrována a – přichází-li v úvahu – související výstražné systémy jsou funkční.
- 10.21. (b) Operační kvalifikace (OQ): Má být otestována vhodnost prostor a zařízení pro navržený provoz (a to i za podmínek „nejhoršího případu“).
- 10.22. (c) Procesní kvalifikace (PQ): Má být otestována vhodnost prostor a zařízení pro konzistentní provoz v souladu s požadavky zamýšleného výrobního procesu (předpokládají se podmínky nejhoršího případu). Přijatelný je test s náhradními materiály nebo simulovaným přípravkem.
- 10.23. Veškeré identifikované odchylky se mají vyřešit dříve, než se přejde k dalšímu kroku kvalifikace. Uznává se však, že v některých případech může být vhodné provádět IQ, OQ a PQ souběžně. Také může být přijatelné provádět validaci procesu souběžně s PQ.
- 10.24. Tam, kde funkčnost zařízení není ovlivněna přepravou a instalací, lze přezkum dokumentace a některé zkoušky provést na pracovišti dodavatele (např. prostřednictvím funkčních zkoušek na straně dodavatele (FAT)), aniž by bylo potřeba relevantní prvky IQ/OQ opakovat na pracovišti výrobce.
- 10.25. Podobně je při validaci několika identických kusů zařízení přípustné, aby výrobce stanovil vhodnou strategii testování na základě hodnocení rizik.

Dokumentace:

- 10.26. Má být sepsána zpráva shrnující dosažené výsledky a závěry. Pokud dokumentaci ke kvalifikaci dodává třetí strana (např. dodavatelé, instalující pracovníci), má výrobce ATMP nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci posoudit, zda je poskytovaná dokumentace dostatečná, nebo zda je třeba provést další zkoušky na místě, aby se potvrdila vhodnost zařízení (např. pokud existují informační mezery s ohledem na zamýšlené výrobní procesy, pokud se má zařízení používat jinak, než jak uvádí výrobce zařízení apod.).
- 10.27. I v případech, kdy je kvalifikace prostor/zařízení smluvně zajištěna třetí osobou, platí zásady stanovené v kapitole 13.

10.2. Validace čištění

- 10.28. Postupy čištění vztahující se na opakovaně používané nástroje a díly zařízení, které přicházejí do styku s přípravkem, mají být validovány.

- 10.29. Validace čištění je zdokumentovaným průkazem toho, že daný postup čištění účinně a opakovatelně odstraňuje kontaminanty, rezidua z předchozího přípravku a čisticí prostředky pod předem stanovenou prahovou hodnotu. Validace čištění lze provádět více způsoby. Cílem je prokázat, že proces čištění důsledně splňuje předem stanovená kritéria přijatelnosti. Má se patřičně posoudit riziko mikrobiální kontaminace a kontaminace endotoxiny.
- 10.30. Při koncipování strategie validace čištění se zohlední následující:
- Mají se stanovit faktory, které ovlivňují účinnost procesu čištění (např. operátoři, doby proplachů, použité čisticí vybavení a množství čisticích prostředků). Pokud byly identifikovány variabilní faktory, má být pro studie validace čištění použit scénář nejhoršího případu.
 - Vliv doby mezi výrobou a čištěním a mezi čištěním a použitím se má zohlednit pro stanovení doby od vyčištění do zahájení výroby (clean-hold time) a doby od konce výroby do zahájení procesu čištění (dirty-hold time) pro proces čištění.
 - Je-li tak odůvodněno vzácností výchozích materiálů, lze použít simulační činidla.
- 10.31. Postupy čištění u blízce příbuzných ATMP není třeba validovat individuálně. Přípustná je jedna validační studie, která zohlední scénář nejhoršího případu.
- 10.32. Validace čištění má být popsána v dokumentu, který bude obsahovat následující:
- (i) *Podrobný popis čištění každého dílu zařízení:* přístupy lze seskupit,¹⁸ jestliže je to řádně zdůvodněno (např. čištění procesních nádob stejného designu, ale odlišné kapacity). Jsou-li seskupeny podobné typy zařízení, předpokládá se zdůvodnění konkrétně vybraného zařízení pro validaci čištění. Výběr zařízení má být reprezentativní pro scénář nejhoršího případu (např. vyšší kapacita nádob).
 - (ii) *Postupy vzorkování:* Vzorkování lze provádět pomocí stěrů a/nebo proplachů či jinými prostředky v závislosti na výrobním zařízení. Materiály a metody vzorkování nemají ovlivnit výsledek. V případě stěrů se mají vzorky odebírat z míst identifikovaných jako „nejhorší případ“. Možnosti výtěžnosti se mají prokázat ze všech odebraných materiálů a zařízení přicházejících do kontaktu s přípravkem pomocí všech použitých metod vzorkování.
 - (iii) *Validované analytické metody, jež se budou používat.*
 - (iv) *Kritéria přijatelnosti, včetně vědeckého zdůvodnění stanovení konkrétních limitů.*
- 10.33. Postup čištění se má provádět tolikrát, kolikrát je to vhodné s ohledem na posouzení rizik, a má vyhovět kritériím přijatelnosti, aby se prokázalo, že metoda čištění je validována (obvykle minimálně ve třech po sobě následujících šaržích). Validaci čištění lze zredukovat, nebo se nemusí vyžadovat, pokud se ve výrobním procesu používají pouze jednorázové předměty.
- 10.34. Důležitou součástí kritérií přijatelnosti je u validace čištění vizuální kontrola čistoty. Obecně však není přípustné používat pouze toto samotné kritérium. Za přípustný se nepovažuje ani přístup, kdy se čištění a zkoušení opakuje, dokud není dosaženo přijatelných výsledků reziduí.

Přístup u hodnocených ATMP

¹⁸ Návrh předpokládá, že validace jakékoliv úrovně meziprojektu je představována validací krajních hodnot.

- 10.35. V případě hodnocených ATMP je přípustné ověření čištění. V takovýchto případech mají být k dispozici dostatečné údaje z ověření, které podpoří závěr, že zařízení je čisté a k dispozici pro další použití.

10.3. Validace procesu

- 10.36. Validace procesu je zdokumentovaný průkaz toho, že výrobní proces je schopen důsledně produkovat výsledek v mezích konkrétních parametrů. Ačkoliv se uznává, že určitá míra variability konečného přípravku vlivem charakteristiky výchozích materiálů je ATMP vlastní, cílem validace procesu je u ATMP prokázat, že vlastnosti konečného přípravku jsou v daném rozmezí (v souladu s podmínkami registrace).
- 10.37. Strategie validace procesu má být stanovena dokumentem („protokol validace“). Tento protokol má definovat (a případně zdůvodnit) kritické parametry procesu, kritické atributy jakosti a související kritéria přijatelnosti na základě údajů z vývoje nebo doložených znalostí o procesu. Zavedený přístup má být zdůvodněn. V protokolu se mají stanovit i další případné (nekritické) atributy a parametry, které se mají šetřit nebo sledovat během validačních činností, a důvody pro jejich zařazení.
- 10.38. V protokolu má být dále uvedeno následující:
- (i) Seznam zařízení/vybavení, která se budou používat (včetně měřicího/ monitorovacího/ záznamového zařízení) společně se stavem kalibrace.
 - (ii) Seznam analytických metod a způsob jejich validace, jak přichází v úvahu.
 - (iii) Navržené mezioperační a průběžné výrobní kontroly s kritérii přijatelnosti a důvody, proč byly jednotlivé kontroly zvoleny.
 - (iv) V případě potřeby další zkoušení, které se bude provádět, a kritéria přijatelnosti.
 - (v) Plán vzorkování a jeho zdůvodnění.
 - (vi) Metody zaznamenávání a vyhodnocování výsledků.
 - (vii) Postup propouštění a certifikace šarží (přichází-li v úvahu).
 - (viii) Specifikace konečného přípravku (jak je stanoveno v registraci).
- 10.39. Obecně se má za to, že validaci procesu představují minimálně tři po sobě následující šarže vyráběné za běžných podmínek. Zdůvodnit lze i jiný počet šarží, přičemž se zohlední to, zda se používají standardní metody výroby, zda se v místě již používají podobné přípravky nebo procesy, jaká je variabilita výchozího materiálu (autologní v. alogenní), jaká je klinická indikace (vzácná onemocnění: vyrobí se jen malý počet šarží).
- 10.40. Omezená dostupnost buněk/tkání, což je typické pro většinu ATMP, vyžaduje vytvoření pragmatických přístupů. Přístup k validaci procesu má zohlednit množství dostupných buněk/tkání a má se zaměřit na získání maximálních zkušeností k procesu z každé zpracované šarže. Je-li to možné, má se zredukovaná validace procesu kompenzovat dalšími mezioperačními zkouškami, aby se prokázala konzistentnost výroby:

Validace pomocí náhradních materiálů

- 10.41. Použití náhradních materiálů může být přijatelné v případech, kdy je výchozích materiálů nedostatek (např. autologní ATMP, alogenní přípravky ve scénáři s odpovídajícími dárči, alogenní

přípravky bez expanze buněk do banky základních buněk). Reprezentativnost náhradního materiálu se má vyhodnotit, včetně např. věku dárce, použití materiálů od zdravých dárců, anatomického zdroje (např. femur v. hřeben kosti kyčelní) nebo dalších různých charakteristik (např. použití reprezentativních buněčných typů nebo použití buněk ve vyšším počtu pasáží, než se předpokládalo ve specifikacích přípravku).

- 10.42. Je-li to možné, má být u klíčových aspektů výrobního procesu zvážena možnost doplnit použití náhradních materiálů o vzorky skutečných výchozích materiálů. Kupříkladu u ATMP vycházejících z modifikace autologních buněk k léčbě genetické poruchy lze validaci procesu s použitím autologních buněk (postižených daným stavem) omezit na ty části procesu, které se zaměřují na samotnou genetickou modifikaci. Další aspekty lze validovat pomocí reprezentativního náhradního buněčného typu.

Přístupy souběžné validace

- 10.43. Vzhledem k omezené dostupnosti výchozích materiálů a/nebo v případech, kde existuje vysoký poměr přínosů a rizik pro pacienta, může být přijatelná souběžná validace. Rozhodnutí o provedení souběžné validace má být zdůvodněno a má se stanovit protokol. Následně se provedou pravidelné přezkumy dat z výroby šarží, aby se potvrdilo, že výrobní proces je schopen zajistit shodu se specifikacemi uvedenými v registraci.
- 10.44. Tam, kde se uplatnil přístup souběžné validace, mají být k dispozici dostatečné údaje podporující závěr, že šarže splňuje stanovená kritéria. Výsledky a závěry se mají formálně zdokumentovat a tyto mají být k dispozici kvalifikované osobě před certifikací šarže.

Strategie validace u blízce příbuzných přípravků

- 10.45. Tam, kde se pro řadu blízce příbuzných přípravků (např. geneticky modifikované buňky, kde se virové vektory vyrábějí podle téhož výrobního postupu) používá stejná výrobní platforma, vychází rozsah validačních prací pro každý nový přípravek ze zdůvodněného a zdokumentovaného posouzení rizik daného procesu. Zde se má zohlednit rozsah znalostí o procesu, včetně stávajících relevantních prací na validaci procesu, a to pro každý významný krok v procesu. Pokud tedy ostatní výrobní kroky zůstávají stejné, může být možné validaci omezit pouze na ty kroky, které jsou v procesu nové.

Hodnocené ATMP

- 10.46. Předpokládá se, že výrobní proces se u hodnocených ATMP nebude validovat; očekává se však, že budou zavedena vhodná opatření pro monitoring a kontrolu, aby se zajistila shoda s požadavky uvedenými v povolení klinického hodnocení. Dále se očekává, že byly validovány aseptické procesy (a případně procesy sterilizace).
- 10.47. V průběhu vývoje se mají shromažďovat data validace/vyhodnocení procesu. Upozorňujeme, že k tomu, aby bylo možno klinické hodnocení použít na podporu žádosti o registraci, je důležité prokázat, že výrobní proces hodnoceného ATMP zajišťuje konzistentní výrobu.

10.4. Validace zkušebních metod

- 10.48. Cílem validace analytických metod je zajistit vhodnost analytických metod pro daný účel. Analytické postupy, které jsou popsány buď v Evropském lékopisu, v lékopisu členského státu, nebo které se pojí s článkem specifickým pro daný přípravek a provádějí se v souladu s tímto článkem, se běžně považují za validované. V takovýchto případech se ověří vhodnost validované zkoušky pro daný účel.
- 10.49. Veškeré analytické metody mají být validovány ve fázi žádosti o registraci.

Hodnocené ATMP

- 10.50. V průběhu klinického vývoje lze použít postupný přístup:
- Klinická hodnocení s prvním podáním člověku (first-in-man) a explorační klinická hodnocení: Mají být validovány test sterility a zkoušky mikrobiologické jakosti. Dále se validují ostatní zkoušky, které mají zajistit bezpečnost pacienta (např. pokud se používají retrovirové vektory, je třeba validovat analytické metody pro zkoušení retroviru schopného replikace).
 - V průběhu celého klinického vývoje se má stanovit vhodnost analytických metod používaných k měření kritických atributů jakosti (např. inaktivace/odstranění viru a/nebo dalších nečistot biologického původu); kompletní validace se však nevyžaduje. Očekává se, že stanovení účinnosti budou validována před provedením hlavních klinických hodnocení.
 - Hlavní klinická hodnocení: Očekává se validace analytických metod pro propouštění šarží a testování stability.

10.5. Validace přepravních podmínek

- 10.51. Přepravní podmínky mohou mít zásadní dopad na jakost ATMP. Přepravní podmínky mají být stanoveny písemně.
- 10.52. Má se prokázat adekvátnost stanovených přepravních podmínek (např. teplota, typ kontejneru apod.).
- 10.53. Dodržování stanovených přepravních podmínek není odpovědností výrobce (není-li takováto odpovědnost převzata smluvně). Dodržování těchto podmínek nespadá do rozsahu SVP.

11. Kvalifikovaná osoba a propouštění šarží

11.1. Obecné zásady

- 11.10. Každé výrobní místo ATMP v EHP musí disponovat minimálně jednou kvalifikovanou osobou („QP“).¹⁹ Není vyloučeno, že by dvě či více míst nemohla mít tutéž kvalifikovanou osobu, ovšem za předpokladu, že to není na překážku schopnosti kvalifikované osoby kontinuálně poskytovat služby pro všechna tato místa.
- 11.11. Aniž by tím byla dotčena kapitola 11.5, šarže ATMP lze propustit k prodeji, dodání na trh nebo použití v klinických hodnoceních teprve po certifikaci kvalifikovanou osobou. Dokud není šarže propuštěna, má zůstat v místě výroby, nebo má být v karanténě přepravena do dalšího

¹⁹ Článek 48(1) Směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, (Úř. věst. L311, 28.11.2001, str. 67). Viz též Článek 61(2)(b) Nařízení (EU) č. 536/2014.

povoleného místa. Mají být zavedena bezpečnostní opatření zajišťující, aby nedošlo k propuštění necertifikovaných šarží. Tato bezpečnostní opatření mohou být fyzické povahy (pomocí oddělení a značení), nebo elektronická (pomocí systémů řízených počítačem). Dochází-li k přesunu necertifikovaných šarží z jednoho místa na druhé, mají být nadále uplatňována bezpečnostní opatření bránící předčasnému propuštění.

11.2. Kvalifikovaná osoba

- 11.12. Kromě kvalifikačních požadavků uvedených v Článku 49 Směrnice 2001/83 má kvalifikovaná osoba disponovat vzděláním a praxí relevantní pro konkrétní vlastnosti daných přípravků, včetně buněčné a tkáňové biologie, biotechnologických metod, zpracování buněk, zkoušení účinnosti a charakterizace. Kvalifikovaná osoba má disponovat detailními znalostmi o daném druhu ATMP a o výrobních krocích, za něž přebírá odpovědnost.
- 11.13. Hlavní odpovědností kvalifikované osoby je ověřit a osvědčit, že každá šarže vyrobená v EU byla vyrobena a zkontrolována v souladu s:
- (i) požadavky registrace/povolení klinického hodnocení,
 - (ii) příslušnými předpisy, jimiž se řídí výroba léčivých přípravků, včetně SVP, a
 - (iii) příslušnými specifikacemi přípravku v zemi určení (v případě exportů).
- 11.14. Kvalifikovaná osoba má mít přístup:
- (i) k nezbytným údajům v registraci/povolení klinického hodnocení, aby mohla posoudit, zda byly splněny příslušné požadavky, a
 - (ii) k relevantním údajům o celém výrobním procesu ATMP, včetně případných činností dovozu.

Dovážené ATMP

- 11.15. V případě dovozů hodnocených ATMP ze třetích zemí má kvalifikovaná osoba zajistit, aby jakost šarže odpovídala podmínkám povolení klinického hodnocení (včetně souladu se složkou specifikací přípravku) a aby byla vyrobena podle norem jakosti minimálně odpovídajících požadavkům SVP uplatňovaným v EU.²⁰
- 11.16. V případě dovozů registrovaných ATMP ze třetích zemí má kvalifikovaná osoba zajistit, aby jakost šarže byla v souladu s podmínkami registrace, mj. pomocí kompletní kvalitativní a kvantitativní analýzy léčivé látky a veškerých dalších nezbytných kontrol.²¹ Uznává se však, že v případě ATMP léčivou látku nelze vždy oddělit od konečného přípravku. Strategie zkoušení má být v souladu s podmínkami registrace.
- 11.17. Dále lze zdůvodnit, že se spoléhá na zkoušení uskutečněné ve třetí zemi v případech, kde omezené dostupné množství materiálů (např. autologní přípravky) nebo krátká doba použitelnosti dvojímu zkoušení před propuštěním brání. V takovýchto případech má být zkoušení ve třetí zemi provedeno prostorech prostorech certifikovaných dle SVP (u registrovaných ATMP) nebo za podmínek SVP, které budou ekvivalentní podmínkám platným v EU (v případě hodnocených ATMP).

²⁰ Článek 62 a 63(3) Nařízení (EU) č. 536/2014.

²¹ Článek 51(1)(b) Směrnice 2001/83/ES.

- 11.18. Pokud se kvalifikovaná osoba rozhodne, že bude spoléhat na zkoušení vzorků odebraných ve třetí zemi, mají podmínky přepravy a uchovávání být adekvátní, aby se zajistilo, že vzorky odebrané v třetí zemi zůstanou reprezentativní pro danou šarži.
- 11.19. Ve všech případech se mají před certifikací jakékoliv šarže ověřit podmínky uchovávání a přepravy; tyto podmínky musí být v souladu s podmínkami registrace/povolení klinického hodnocení.

Spoléhání se na posouzení SVP třetími stranami, např. audity

- 11.20. V některých případech se kvalifikovaná osoba může spolehnout na audity provedené třetími stranami, které osvědčí obecný soulad s SVP v místech podílejících se na výrobě přípravku. V takovýchto případech se mají jasně vymezit odpovědnosti, přičemž se uplatní i obecné požadavky uvedené v kapitole 13.
- 11.21. Kvalifikovaná osoba má mít přístup k veškeré dokumentaci, která usnadňuje přezkum výsledků auditu i skutečnosti, zda se na externě sjednanou činnost lze i nadále spoléhat.

Účast několika kvalifikovaných osob

- 11.22. Kvalifikovaná osoba, která provádí certifikaci šarže konečného přípravku, může převzít plnou odpovědnost za všechny fáze výroby šarže, nebo tuto odpovědnost může sdílet s dalšími kvalifikovanými osobami, které potvrdily soulad konkrétních kroků ve výrobě a kontrole šarže.
- 11.23. Pokud v určitém místě probíhají pouze částečné výrobní operace, kvalifikovaná osoba tohoto místa musí (minimálně) potvrdit, že operace provedené daným místem se uskutečnily v souladu s SVP a podmínkami písemné dohody stanovující operace, za něž dané místo nese odpovědnost.
- 11.24. Pokud jednu šarži posuzuje několik kvalifikovaných osob, má se jednoznačně písemně stanovit rozdělení odpovědností mezi tyto kvalifikované osoby ve vztahu k souladu hotové šarže s požadavky (včetně údajů o odpovědnosti za posouzení veškerých odchylek).
- 11.25. Kvalifikovaná osoba má mít přístup k veškeré dokumentaci relevantní pro úkol, za nějž nese odpovědnost.

11.3. Propouštění šarží

11.3.1. Proces propouštění šarží

- 11.26. Proces propouštění šarží zahrnuje následující kroky:
- 11.27. (a) Kontrola toho, zda výroba a zkoušení šarže proběhla v souladu s příslušnými požadavky, včetně toho, že:
- (i) veškeré výrobní kroky (včetně kontrol a zkoušení) proběhly v souladu s registrací/povolením klinického hodnocení,
 - (ii) specifikace surovin, výchozích materiálů (včetně matric nebo prostředků, které jsou složkou ATMP) a obalových materiálů vyhovují podmínkám registrace/povolení klinického hodnocení,

- (iii) v případě autologních přípravků (nebo scénářích s odpovídajícími dárce) byl ověřen soulad mezi původem výchozího materiálu a příjemcem (mají se ověřit informace o původu buněk/tkání),
 - (iv) pomocné látky použité ve výrobě konečného přípravku jsou odpovídající jakosti a byly vyrobeny za odpovídajících podmínek,
 - (v) u kombinovaných ATMP použité zdravotnické prostředky vyhovují příslušným obecným požadavkům na bezpečnost a funkčnost stanoveným legislativou EU ke zdravotnickým prostředkům a jsou vyhovující pro použití v kombinovaných ATMP,
 - (vi) přichází-li v úvahu, virová a mikrobiální bezpečnost a status TSE všech materiálů použitých při výrobě šarže splňují podmínky registrace/povolení klinického hodnocení,
 - (vii) proběhly veškeré mezioperační a průběžné výrobní kontroly (včetně monitoringu prostředí) a existují o nich příslušné záznamy,
 - (viii) údaje o zkoušení kontroly jakosti přípravku jsou v souladu s příslušnými specifikacemi,
 - (ix) data průběžných stabilit i nadále podporují certifikaci,
 - (x) dopad jakékoliv odchylky na výrobu nebo zkoušení přípravku byl vyhodnocen a veškeré další kontroly a zkoušky byly dokončeny,
 - (xi) veškerá šetření související s certifikovanou šarží byla dokončena a podporují certifikaci šarže,
 - (xii) program vnitřních inspekcí je aktivní,
 - (xiii) jsou zavedena řádná opatření pro uchovávání a přepravu a
 - (xiv) byla ověřena přítomnost případných ochranných prvků podle Článku 54 Směrnice 2001/83/ES.²²
- 11.28. Ačkoliv kvalifikovaná osoba nese odpovědnost za zajištění toho, aby proběhla výše uvedená ověření, lze tyto úkoly přenést na řádně vyškolený personál nebo třetí osoby.
- 11.29. V případě hodnocených ATMP bude množství dostupných relevantních informací záviset na fázi vývoje (např. zdravotnické prostředky používané v hodnocených kombinovaných ATMP mohou být také ve fázi hodnocení a v takovýchto případech je rolí kvalifikované osoby zajistit, aby byly dodrženy specifikace jakosti stanovené výrobcem). U hodnocených ATMP má posouzení kvalifikované osoby vycházet ze všech dostupných údajů a informací relevantních pro jakost hodnoceného ATMP.
- 11.30. (b) Certifikace šarže konečného přípravku kvalifikovanou osobou. Kvalifikovaná osoba musí osvědčit, že každá výrobní šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky registrace/povolení klinického hodnocení a veškerými dalšími příslušnými regulačními požadavky, včetně SVP.
- 11.31. Kvalifikovaná osoba má certifikaci zaznamenat do registru nebo odpovídajícího dokumentu určeného k tomuto účelu, který musí být neustále aktuální. Registr nebo odpovídající dokument musí zůstat k dispozici příslušnému orgánu po dobu jednoho roku od expirace šarže, k níž se vztahuje, nebo alespoň po dobu pěti let po certifikaci šarže kvalifikovanou osobou, přičemž se uplatní delší z obou lhůt.

²² Na ATMP, které obsahují tkáň nebo buňky či z nich sestávají, se nevztahují ochranné prvky podle Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161, kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L32, 9.2.2016, str. 1).

- 11.32. U hodnocených ATMP se musí certifikace uchovávat po dobu minimálně pěti let od dokončení nebo formálního přerušení posledního klinického hodnocení, v němž byla šarže použita.
- 11.33. (c) Přiřazení stavu propuštění k šarži. Toto je krok, jímž se šarže fakticky propouští k prodeji, exportu nebo (v případě hodnoceného ATMP) použití v klinickém hodnocení.
- 11.34. Oznámení kvalifikovanou osobou místu propouštění o tom, že proběhla certifikace, má být formální a jednoznačné.

Další aspekty vztahující se k hodnoceným ATMP

- 11.35. Hodnocené ATMP mají zůstat pod kontrolou zadavatele až do dokončení postupu sestávajícího ze dvou kroků: certifikace kvalifikovanou osobou a propuštění zadavatelem k použití v klinickém hodnocení. Proces propuštění přípravku k použití v místě hodnocení sjednává zadavatel s výrobcem, přičemž se zohlední použitelnost přípravku. Oba kroky se mají řádně zdokumentovat.
- 11.36. Přesuny hodnocených ATMP z jednoho místa hodnocení do druhého mají být výjimečné. Pokud k nim dojde, kvalifikovaná osoba – po dohodě se zadavatelem – má stanovit konkrétní podmínky, za nichž přesun proběhne.

11.3.2. Propuštění šarže před získáním výsledků zkoušek kontroly jakosti

- 11.37. Vzhledem ke krátké době použitelnosti lze některé ATMP propustit před dokončením všech zkoušek kontroly jakosti. V tomto případě je možné zorganizovat postup pro certifikaci a propuštění šarže v různých fázích, jako například:
- 11.38. - Posouzení záznamů ze zpracování šarže, výsledků monitoringu prostředí (jsou-li k dispozici) a dostupných analytických výsledků pověřenou osobou pro přezkum při přípravě k první certifikaci kvalifikovanou osobou, která umožní propuštění k podání.
- 11.39. - Posouzení závěrečných analytických zkoušek a ostatních informací dostupných pro konečnou certifikaci kvalifikovanou osobou.
- 11.40. Přenesení úkolů na pověřené osoby a popis postupu certifikace a propuštění šarže má být stanoven písemně.
- 11.41. Má být zaveden postup popisující opatření, jež mají být přijata (včetně spolupráce s klinickými pracovníky) pro případ, kdy jsou po propuštění přípravku zjištěny výsledky zkoušek nevyhovující specifikacím.
- 11.42. Uznává se, že v případě ATMP nelze přípravky nevyhovující specifikacím vždy přičítat selháním ve výrobním procesu (např. idiopatické faktory pacienta). Všechny případy přípravků nevyhovujících specifikacím se mají prošetřit a, je-li zjištěno selhání ve výrobním procesu, mají se přijmout odpovídající nápravná a/nebo preventivní opatření bránící tomu, aby se zdokumentovaný případ opakoval. U opakujících se odchylek se má posoudit nutnost změn ve výrobním procesu.

11.3.3. Proces propouštění šarží v případě decentralizované výroby

- 11.43. Výrobní proces je klíčový pro jakost i pro atributy bezpečnosti a účinnosti ATMP, a proto je zvláště důležité zajistit, aby uplatněný výrobní proces a kontrolní metody byly v souladu s registrací/povolením klinického hodnocení a aby byla dodržena SVP. Proces certifikace šarží a propouštění šarží i role kvalifikované osoby představují v tomto ohledu zásadní krok.
- 11.44. Mohou se vyskytnout případy, kdy je třeba, aby výroba ATMP probíhala v místech v blízkosti pacienta (např. ATMP s krátkou dobou použitelnosti, klinická výhoda použití čerstvých buněk oproti zmrazení výchozích materiálů/konečného přípravku apod.). V takovýchto případech může vzniknout potřeba decentralizovat výrobu ATMP do několika míst, aby byla na dosah pacientů v celé EU („decentralizovaná výroba“). Tento scénář může nastat jak v případě registrovaných ATMP, tak u hodnocených ATMP.
- 11.45. Proces certifikace a propouštění šarží nabývá v případě ATMP vyráběných v decentralizovaném systému zvláštního významu, neboť výroba na několika místech zvyšuje riziko variability přípravku. Prostřednictvím procesu certifikace a propouštění šarží se má hlavně zajistit, že každá propuštěná šarže na kterémkoliv z pracovišť byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky registrace/povolení klinického hodnocení a ostatními regulačními požadavky, včetně souladu s SVP. V tomto smyslu se mají zohlednit následující aspekty:
- 11.46. (a) Má být stanoveno „centrální pracoviště“, které má mít sídlo v EU. Centrální pracoviště odpovídá za dohled nad decentralizovanými pracovišti. V tomto smyslu centralizované pracoviště přejímá minimálně následující úkoly:
- (i) zajištění toho, že osoby podílející se na procesu certifikace a propouštění šarží budou řádně kvalifikované a vyškolené pro své úkoly a
 - (ii) provádění auditů potvrzujících dodržení procesu certifikace a propouštění šarží (podle popisu v SOP).
- 11.47. V případech, kdy držitel rozhodnutí o registraci/zadavatel přejímá zároveň roli výrobce, může držitel rozhodnutí o registraci/zadavatel být centrálním pracovištěm.
- 11.48. (b) Centrální pracoviště má uzavřít s decentralizovanými pracovišti písemnou smlouvu/technickou dohodu, v níž se stanoví odpovědnosti jednotlivých stran, včetně odpovědnosti kvalifikované osoby.
- 11.49. (c) Kroky procesu certifikace a propouštění šarží mají být stanoveny písemně (SOP). Odpovědnosti jednotlivých zúčastněných pracovišť/aktérů mají být jednoznačně vysvětleny. V odpovědnostech příslušných pracovníků se nemohou vyskytovat žádné mezery ani nevysvětlené přesahy. Dále má být odpovídajícím způsobem vysvětlen daný proces, a to v kontextu registrace/povolení klinického hodnocení.
- 11.50. (d) Kvalifikovaná osoba usazená v EU má nést konečnou odpovědnost za certifikaci šarží. Nicméně může být možné, aby se kvalifikovaná osoba centrálního pracoviště spolehla na údaje/informace, které jí předají kvalifikovaní a vyškolení pracovníci z decentralizovaných pracovišť.

- 11.51. (e) Jestliže na decentralizovaných pracovištích dojde k odchylce, má ji písemně schválit odpovědná osoba (poté, kdy posoudí její dopad na jakost, bezpečnost a účinnost), a to za odpovídající účasti kvalifikované osoby. Odchytky se mají prošetřit tak, aby byla odhalena primární příčina a mohla být zavedena odpovídající nápravná a preventivní opatření. Veškeré případy závad v jakosti, odchylek nebo neshod se mají neprodleně hlásit centrálnímu pracovišti.

11.4. Řešení neplánovaných odchylek

- 11.52. Jsou-li splněny specifikace konečného přípravku, může kvalifikovaná osoba potvrdit shodu/certifikovat šarži v případech, kdy došlo k neočekávané odchylce související s výrobním procesem a/nebo analytickými kontrolními metodami, a to za předpokladu, že:
- (i) proběhlo hloubkové posouzení dopadu dané odchylky, které podporuje závěr, že její výskyt nemá nepříznivý vliv na jakost, bezpečnost ani účinnost přípravku, a
 - (ii) byla případně vyhodnocena potřeba zařazení zasažené šarže/šarží do průběžného programu stability.

11.5. Podávání přípravků, které nevyhověly specifikacím

- 11.53. Ve výjimečných případech může být pro pacienta nezbytné podání buněk/tkání obsažených v ATMP na bázi buněk/tkání, který nevyhověl specifikacím. V případě, kdy je podání přípravku nezbytné k tomu, aby se zabránilo vzniku bezprostředního významného rizika pro pacienta, a s ohledem na jiné možnosti pro pacienta a důsledky toho, kdyby pacient buňky/tkáně obsažené v přípravku neobdržel, je dodání přípravku ošetřujícímu lékaři důvodné.
- 11.54. Po přijetí žádosti od ošetřujícího lékaře má výrobce ošetřujícímu lékaři poskytnout své hodnocení rizik a upozornit jej, že přípravek nevyhovující specifikacím se ošetřujícímu lékaři dodává na jeho vlastní žádost. Výrobce zaznamená potvrzení ošetřujícího lékaře o akceptaci přípravku. V prostředí klinického hodnocení má výrobce neprodleně vyrozumět o takovýchto událostech zadavatele. Zadavatel pak má informovat příslušnou odpovědnou autoritu. V případě přípravků uváděných na trh má být informován držitel rozhodnutí o registraci a dozorová autorita příslušná místu propuštění šarže.

12. Kontrola jakosti

12.1. Obecné zásady

- 12.10. Cílem kontroly jakosti („QC“) je zajistit, aby proběhly nezbytné a odpovídající zkoušky a aby materiály nebyly propuštěny k použití a přípravky nebyly propuštěny k prodeji nebo výdeji, dokud jejich jakost nebude shledána jako uspokojivá. Kontrola jakosti se neomezuje na laboratorní činnosti, ale musí být účastna všech rozhodnutí, které mohou mít vliv na jakost přípravku.
- 12.11. Osoba odpovědná za kontrolu jakosti má zajistit, aby prostory a zařízení, kde probíhají operace kontroly jakosti, byly odpovídající a byly udržovány za vhodných podmínek, a aby pracovníci pracující v rámci její odpovědnosti byli řádně vyškoleni. V prostorech výroby mohou probíhat průběžné výrobní kontroly za předpokladu, že nepředstavují pro přípravek žádné riziko.

- 12.12. Osoba odpovědná za kontrolu jakosti dohlíží na všechny postupy kontroly jakosti. Konkrétně přejímá odpovědnost za následující úkoly:
- (i) Schvalování specifikací, instrukcí pro vzorkování, zkušebních metod a dalších postupů kontroly jakosti.
 - (ii) Schvalování podmínek pro externě zajišťované zkoušení.
 - (iii) Kontrola surovin, výchozích materiálů, zdravotnických prostředků, které se používají v kombinovaných ATMP, obalových materiálů, meziproduktů, nerozplněných přípravků a konečných přípravků (včetně jejich schválení nebo zamítnutí). V případě autologních přípravků nebo alogenních přípravků s nutností odpovídajících dárců se má také ověřit soulad mezi původem výchozího materiálu a příjemcem (mají se zkontrolovat informace o původu buněk/tkání).
Pokud – výjimečně – dochází k propuštění exspirovaných materiálů k použití ve výrobním procesu, osoba odpovědná za jakost zajistí jakost těchto materiálů prostřednictvím patřičného přezkoušení.
 - (iv) Dohled nad řízením referenčních a/nebo retenčních vzorků materiálů a přípravků, jak přichází v úvahu.
 - (v) Zajištění toho, aby proběhlo veškeré nezbytné zkoušení a aby byly vyhodnoceny související záznamy.
 - (vi) Zajištění monitoringu stability přípravků.
 - (vii) Účast v šetřeních souvisejících s jakostí přípravku.
- 12.13. Mají se vést příslušné záznamy související s výše uvedenými činnostmi. V souvislosti s činnostmi uvedenými v bodě (iii) až (vi) mají být zavedeny písemné postupy.
- 12.14. Pracovníci kontroly jakosti mají mít podle potřeby přístup do výrobních prostor z důvodu vzorkování a v případně prošetřování. Dále mají být k dispozici veškeré dokumenty, které jsou potřebné pro posouzení kontroly jakosti (např. popis postupů nebo záznamy z výrobního procesu a zkoušení).

12.2. Vzorkování

12.2.1. Obecné zásady

- 12.15. Vzorky mají být reprezentativní pro šarži materiálu nebo přípravku, z níž jsou odebrány. Obalové jednotky, ze kterých byly vzorky odebrány, mají být identifikovány. V případě vzorků sterilních materiálů nebo vzorků, které se odebírají během výrobních činností, se má vzorek identifikovat jinými vhodnými prostředky.
- 12.16. Odběry vzorků se mají provádět a zaznamenávat v souladu s písemnými postupy, které popisují metodu vzorkování, včetně množství vzorku, jež se má odebrat, bezpečnostní opatření, jež mají být dodržována, podmínky uchovávání apod. Obaly mají být opatřeny štítkem, na němž bude uveden alespoň obsah, číslo šarže a datum odběru vzorku. Jsou-li obaly příliš malé, má se zvážit použití čárových kódů nebo jiných prostředků umožňujících přístup k těmto informacím.

12.2.2. Uchovávání vzorků

- 12.17. Vzorky se obecně uchovávají pro analytické účely, pokud by taková potřeba vyvstala během použitelnosti dané šarže (referenční vzorky), a pro účely identifikace (retenční vzorek kompletní

zabalené jednotky z šarže konečného přípravku). Referenční vzorek a retenční vzorek může být v některých případech identický (např. kompletní zabalená jednotka).

- 12.18. Obecně platí, že referenční vzorek má být dostatečně veliký k tomu, aby bylo možno provést kompletní analytické kontroly šarže v souladu s registrační dokumentací/ povolením klinického hodnocení, a to minimálně dvakrát. Nicméně se uznává, že toto nemusí být vždy proveditelné vzhledem ke vzácnosti materiálů nebo omezené velikosti šarží (např. autologní přípravky, alogenní přípravky s nutností odpovídajících dárců, přípravky pro velmi vzácná onemocnění, přípravky určené k použití v klinických hodnoceních s prvním podáním člověku (first-in-man) s výrobou ve velmi malém měřítku).
- 12.19. Retenční vzorek se má uchovávat v jeho konečném vnitřním obalu nebo v obalu tvořeném stejným materiálem, jako je vnitřní obal, ve kterém se přípravek uvádí na trh.
- 12.20. Vzorky se mají běžně uchovávat za podmínek stanovených v informacích o přípravku. Nicméně u přípravků/materiálů s krátkou použitelností se má bedlivě zvážit, zda lze uplatnit jiné podmínky uchovávání, které maximalizují stabilitu (viz níže).
- 12.21. Plán vzorkování má být dokumentován. Plán vzorkování má být přizpůsoben specifickým vlastnostem přípravku. Při koncipování strategie vzorkování má výrobce zohlednit rizika, případná praktická omezení a možná zmírňující opatření (např. zvýšené spoléhání se na mezioperační zkoušení). Strategie vzorkování daného výrobce má být řádně zdůvodněna.
- 12.22. Zohlední se především následující aspekty:
- 12.23. • Vzorky surovin: referenční vzorky kritických surovin (např. cytokinů, růstových faktorů, enzymů, sér) jsou důležité pro šetření případných problémů s jakostí přípravku. To, zda je konkrétní surovina kritického významu, má posoudit výrobce (nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci), a to s ohledem na konkrétní rizika a možná zmírňující opatření (například zvýšené kontroly jakosti). Přijatá rozhodnutí mají být zdokumentována. Vzorky kritických surovin se mají uchovávat po dobu použitelnosti příslušných surovin.
- 12.24. • Vzorky výchozích materiálů se mají obecně uchovávat po dobu dvou let po propuštění šarže. Uznává se však, že retenční vzorky mohou být problematické vzhledem ke vzácnosti materiálů. S ohledem na toto přirozené omezení je důvodné neuchovávat referenční vzorky buněk/tkání používaných jako výchozí materiály v případě autologních ATMP a určitých alogenních ATMP (s nutností odpovídajících dárců). V ostatních případech, kde je také problémem vzácnost materiálů, lze strategii vzorkování přizpůsobit za předpokladu, že je to odůvodněné a že jsou zavedena patřičná zmírňující opatření.
- 12.25. • Vzorky léčivých látek a meziproduktů se obecně uchovávají po dobu dvou let po propuštění šarže. Nicméně se uznává, že v případě ATMP není vždy možné oddělit vzorkování výchozích materiálů, léčivé látky, meziproduktu a konečného přípravku. Na očekávání týkající se retenčních vzorků léčivých látek a meziproduktů se vztahují aspekty týkající se vzácnosti výchozích materiálů – upravené dle potřeby.

- 12.26. • Vzorky primárních obalových materiálů: Vzorky primárních obalových materiálů se obecně uchovávají po dobu použitelnosti daného konečného přípravku. V určitých případech nemusí být uchovávání vzorků primárních obalových materiálů nezbytné, a to s ohledem na rizika materiálu a/nebo jiné relevantní faktory (např. zvýšené kontroly jakosti, primární obalový materiál je certifikován jako zdravotnický prostředek). Rozhodnutí o neuchovávání vzorků primárních obalových materiálů má být řádně odůvodněno a zdokumentováno.
- 12.27. • Vzorek kompletní zabalené jednotky (retenční vzorek) se má uchovávat pro každou šarži po dobu minimálně jednoho roku od data expirace. Retenční vzorek se ovšem nepředpokládá v případě autologních přípravků nebo alogenních přípravků s nutností odpovídajících dárců, neboť jednotka vyrobená pomocí pacientových tkání/buněk je určena k podání pacientovi. Tam, kde retenční vzorek není možné uchovávat, je pro zařazení do záznamů o šarži přípustné použít fotografie nebo kopie štítku.
- 12.28. Doba uchovávání vzorků výchozích materiálů, léčivých látek a meziproduktů se má upravit s ohledem na stabilitu a použitelnost přípravku, a tudíž mohou být důvodné kratší lhůty. V případech krátké použitelnosti má výrobce zvážit, zda je uchovávání vzorku za podmínek, které prodlužují použitelnost (jako např. kryokonzervace), reprezentativní pro daný účel. Kupříkladu kryokonzervace čerstvých buněk může způsobit, že vzorek bude neadekvátní pro účely charakterizace, avšak může být adekvátní pro kontrolu sterility nebo virové bezpečnosti (objem vzorků lze snížit podle daného účelu). Pokud se kryoskladnění vzorku považuje pro daný účel za neadekvátní, výrobce má zvážit alternativní přístupy (např. vzorek meziproduktu, jako jsou diferencované buňky).

12.3. Zkoušení

- 12.29. Zkoušení je důležité pro zajištění toho, že každá šarže vyhoví příslušným specifikacím. V patřičných fázích výroby se má provádět zkoušení mezioperačními a průběžnými výrobními kontrolami, aby se zkontrolovaly ty podmínky, které jsou významné pro jakost přípravku.
- 12.30. Zkoušení kritických surovin, výchozích materiálů, účinných látek/ meziproduktů/ konečných přípravků a testování stability se má provádět v souladu s podmínkami stanovenými registrací/povolením klinického hodnocení.
- 12.31. Zkušební metody mají být validovány a referenční materiály (jsou-li k dispozici) mají být stanoveny pro kvalifikaci a rutinní zkoušení. U hodnocených ATMP má být úroveň validace úměrná fázi vývoje a kritickému významu výsledků zkoušek se zohledněním rizik pro pacienta (viz kapitola 10.4).
- 12.32. O provedených zkouškách se mají pořizovat záznamy, které uvádějí alespoň následující údaje:
- (i) Název materiálu nebo přípravku a případně léková forma.
 - (ii) Číslo šarže a tam, kde je to vhodné, výrobce a/nebo dodavatel.
 - (iii) Odkazy na příslušné specifikace a zkušební postupy.
 - (iv) Výsledky zkoušek, včetně pozorování a výpočtů, a odkazy na veškeré analytické certifikáty.
 - (v) Data zkoušek.
 - (vi) Iniciály osob, které zkoušky provedly (nebo jiný vhodný identifikační systém).

- (vii) Iniciály osob, které ověřily zkoušky a výpočty, kde přichází v úvahu (nebo jiný vhodný identifikační systém).
 - (viii) Jednoznačné prohlášení o schválení nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí o stavu) a datovaný podpis odpovědné osoby.
 - (ix) Odkaz na použité zařízení.
- 12.33. Materiály, zkoumadla, živné půdy a referenční normy pro zkoušky kontroly jakosti mají být odpovídající jakosti a použity v souladu s instrukcemi. Tam, kde je to nezbytné, se má zvážit ověření a/nebo zkoušky totožnosti při přijetí nebo před použitím.

Transfer zkušebních metod

- 12.34. Transfer zkušebních metod z jedné laboratoře (transferující laboratoř) do druhé (přijímající laboratoř) má být popsán v podrobném protokolu.
- 12.35. Protokol o transferu má, mimo jiné, obsahovat následující parametry:
- (i) Identifikaci zkoušení, které má být prováděno, a příslušných zkušebních metod, které budou transferovány.
 - (ii) Identifikaci požadavků na dodatečné školení.
 - (iii) Identifikaci referenčních látek a zkoušených vzorků.
 - (iv) Identifikaci zvláštních podmínek transportu a uchovávání zkoušených položek.
 - (v) Kritéria přijatelnosti
- 12.36. Odchyly od protokolu se mají prošetřit před uzavřením procesu transferu. Zpráva o transferu má obsahovat srovnání výsledků a má případně identifikovat oblasti vyžadující další revalidaci zkušební metody.

12.4. Průběžný program stability

- 12.37. Po udělení registrace se má zavést program pro ověření toho, že za příslušných podmínek uchovávání (jak stanoví registrace) bude přípravek vyhovovat specifikacím po dobu jeho použitelnosti (tzv. „průběžný program stability“). Metodika v průběžném programu stability se může lišit od přístupu využívaného pro získání údajů o stabilitě předložených v žádosti o registraci (např. odlišná četnost zkoušení), je-li toto zdůvodněno.
- 12.38. Průběžné studie stability mají být obecně prováděny s konečným přípravkem (tj. ve stavu, jak byl propuštěn výrobcem). Pokud lze po delší časová období uchovávat meziprodukty, má se zvážit zařazení těch šarží, které byly vyrobeny z materiálů uchovávaných po delší časová období, do programu stability. Studie stability rekonstituovaného přípravku se provádějí během vývoje přípravku a není třeba je průběžně monitorovat. Použití náhradních materiálů (tj. materiálů získaných od zdravých dobrovolníků) je přijatelné v případě autologních přípravků (nebo scénářích s odpovídajícími dárci), kde je třeba pacientovi podat celou šarži.
- 12.39. Počet šarží a četnost zkoušení má být taková, aby se umožnila analýza trendů. Obecně se předpokládá, že do programu stability bude zahrnuta minimálně jedna šarže přípravku za rok, kromě případů, kdy se v daném roce nevyrobí žádná šarže nebo je jinak zdůvodněna odlišná četnost. Případy nevyhovující specifikacím a významné atypické trendy se mají prošetřit a má se

posoudit jejich možný dopad na šarže na trhu a odpovídajícím způsobem o nich informovat příslušné orgány.

13. Externě zajišťované činnosti

13.1. Obecné zásady

- 13.10. Činnosti, které jsou zajišťovány externě třetí osobou (včetně konzultačních prací), se mají řídit písemnou smlouvou, která stanoví odpovědnosti jednotlivých stran. Ve smlouvě se mají vhodným způsobem jednoznačně stanovit role a odpovědnosti v případě, kdy je zjištěna závada jakosti, a případné povinnosti jednotlivých stran týkající se sledovatelnosti.

13.2. Povinnosti objednatele

- 13.11. Před externím zajištěním jakékoliv činnosti má výrobce nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci („objednatel“) posoudit vhodnost dodavatele („příjemce smlouvy“) pro vykonávání externě zajišťovaných činností v souladu s podmínkami registrace/povolení klinického hodnocení a dalšími příslušnými předpisy, včetně shody s SVP.
- 13.12. Ve výjimečných případech, kdy externě zajišťovaná činnost představuje vysoce specializovanou zkoušku (např. zkouška na karyotyp), je přípustné, aby příjemce smlouvy nebyl držitelem certifikátu SVP, za předpokladu, že je v souladu s patřičnými normami jakosti relevantními pro externě zajišťovanou činnost (např. ISO) a že je toto řádně zdůvodněno.
- 13.13. Objednatel má příjemci smlouvy poskytnout podrobné informace o přípravku/výrobním procesu i veškeré další údaje, které jsou nezbytné pro správné provádění smluvně zajišťovaných činností.
- 13.14. Objednatel má přezkoumat a posoudit záznamy a výsledky související s externě zajišťovanými činnostmi.

13.3. Povinnosti příjemce smlouvy

- 13.15. Příjemce smlouvy má přijmout veškerá opatření (např. odpovídající prostory, zařízení, vyškolení pracovníci apod.) nezbytná pro uspokojivé plnění externě zajišťovaných činností. Zvláštní pozornost se má věnovat prevenci křížové kontaminace a zachování sledovatelnosti.
- 13.16. Příjemce smlouvy bez předchozího souhlasu objednatele nemá zavádět do procesu, prostor, zařízení, zkušebních metod, specifikací ani žádných jiných prvků souvisejících s externě zajišťovanou činností žádné změny.
- 13.17. Veškeré záznamy týkající se externě zajišťovaných činností a referenční vzorky mají být buď převedeny k objednateli, nebo k nim má mít objednatel povolen přístup.
- 13.18. Subdodávka třetí stranou není bez souhlasu objednatele přípustná.
- 13.19. Příjemce smlouvy má umožnit objednateli a příslušným orgánům provádět audity/inspekce v souvislosti s externě zajišťovanými činnostmi.

14. Závady v jakosti a stahování přípravků

14.1. Závady v jakosti

- 14.10. Má být zaveden systém zajišťující zaznamenání a důkladné pošetření všech stížností souvisejících s jakostí, a to bez ohledu na to, zda byly přijaty ústně nebo písemně.
Pracovníci odpovědní za řízení stížností a šetření závad v jakosti mají být nezávislí na odděleních marketingu a prodeje, není-li odůvodněno jinak. Pokud se šetření neúčastní kvalifikovaná osoba podílející se na certifikaci dané šarže, má být včas informována.
- 14.11. Mají být vytvořeny operační postupy popisující kroky, jež je třeba přijmout po přijetí stížnosti, řešící především identifikaci potenciální primární příčiny závady v jakosti, posouzení rizik vyvolaných závadou v jakosti, potřebu vhodných nápravných či preventivních opatření, posouzení dopadu, jež by mohlo mít jakékoliv případné stahování na dostupnost léčivého přípravku pro pacienty, a potřebnou interní a externí komunikaci. Tam, kde primární příčinu nelze stanovit, mají být identifikovány nejpravděpodobnější důvody.
- 14.12. Pokud se po pořízení objeví dodatečné informace o zdraví dárce (člověka či zvířete), které mají vliv na jakost přípravku, vyžaduje se též provedení analýzy rizik a potřeby nápravných nebo preventivních opatření.
- 14.13. Pokud je v šarži zjištěna závada v jakosti nebo se objeví podezření na závadu v jakosti, má se zvážit kontrola ostatních šarží (případně ostatních přípravků), aby se stanovilo, zda i ty jsou zasaženy.
- 14.14. Šetření závad v jakosti má zahrnovat i přezkum předchozích zpráv o závadách v jakosti nebo jakýchkoliv jiných relevantních informací, aby se zjistilo, zda nepoukazují na konkrétní nebo opakující se problémy.
- 14.15. Prioritou v průběhu šetření je zajištění toho, aby byla přijata odpovídající opatření v rámci řízení rizik, aby se zajistila bezpečnost pacientů. Veškerá přijatá rozhodnutí a opatření se mají zdokumentovat. Má se monitorovat účinnost zavedených nápravných a/nebo preventivních opatření.
- 14.16. Záznamy o závadách v jakosti mají být uchovávány a používány pro vyhodnocení případné existence opakujících se problémů. V případě potvrzené závady v jakosti ATMP (defektní výroba, znehodnocení přípravku, detekce padělku, neshoda s registrací nebo složkou specifikací přípravku nebo jiné závažné problémy s jakostí), která může mít za následek stažení přípravku nebo abnormální omezení dodávek, mají být včas informovány příslušné orgány. Neplánované odchylky popsané v kapitole 11.4 se neohlašují.
- 14.17. Pokud ATMP vyrábí subjekt, který není držitelem rozhodnutí o registraci/zadavatelem, má se písemně stanovit role a odpovědnosti výrobce, držitele rozhodnutí o registraci/zadavatele a všech ostatních relevantních třetích osob ve vztahu k posouzení, rozhodování, šíření informací a implementaci kroků vedoucích ke snížení rizik.

Další aspekty týkající se hodnocených ATMP

- 14.18. Tam, kde protokol klinického hodnocení vyžaduje zaslepení hodnocených léčivých přípravků, má výrobce zavést postup pro rychlé odslepení zaslepených přípravků v případě nutnosti z důvodu rychlého stažení. Výrobce má zajistit, aby tímto postupem došlo k odhalení identity zaslepeného přípravku pouze v nezbytně nutné míře.

14.2. Stahování přípravků a další kroky snižující rizika

- 14.19. Opatření, jimiž se řeší závady v jakosti, mají být úměrná rizikům, přičemž prioritou je ochrana pacientů. Vždy, když je to možné, mají být navržená opatření předem konzultována s příslušnými orgány.
- 14.20. Mají být vytvořeny písemné postupy stahování přípravků, včetně způsobu zahájení stahování, osob, které je nutno v případě stahování informovat (včetně příslušných orgánů a klinických pracovišť) a způsobu nakládání se staženým materiálem. V postupu se má stanovit způsob bilance dodaných a zpět získaných množství a zaznamenávání pokroku až do uzavření. Přijatelnou alternativou k vrácení přípravku je zdokumentovaná likvidace závadného přípravku na klinickém pracovišti. Stažené přípravky se mají jasně označit a oddělit.
- 14.21. Má být zajištěno, aby operace stahování mohly být zahájeny rychle a kdykoliv. V určitých případech a s ohledem na ochranu veřejného zdraví může být nezbytné stáhnout přípravky dříve, než se stanoví primární příčina nebo plný rozsah závady v jakosti.
- 14.22. Aby bylo možno otestovat robustnost postupu stahování, má se v případě registrovaných ATMP věnovat pozornost možnosti provedení kroků simulovaného stahování. Uznává se však, že v určitých situacích (např. u autologních ATMP, alogenních ATMP ve scénáři s odpovídajícími dárči, u ATMP, kde je doba mezi výrobou a podáním přípravku pacientovi velmi krátká) nemusí být kroky simulovaného stahování vhodné.
- 14.23. Před zahájením operace stahování mají být informovány všechny příslušné orgány, kromě případů, kdy je z důvodu ochrany veřejného zdraví nutná urgentní akce.
- 14.24. Pro případy, kdy přípravek nelze stáhnout vzhledem k tomu, že již byl podán pacientovi, se má stanovit akční plán.
- 14.25. Kromě stahování existují další kroky vedoucí ke snižování rizik, o nichž lze uvažovat pro účely řízení rizik představovaných závadami v jakosti, jako je např. předávání příslušných informací zdravotníkům.

Další aspekty vztahující se k hodnoceným ATMP.

- 14.26. V případě, že zadavatel a výrobce jsou dvě různé osoby, mají být ve vzájemné spolupráci sjednány postupy pro zpětné získávání hodnocených ATMP a zdokumentování tohoto zpětného získávání. Je třeba, aby výrobce, zkoušející a zástupce zadavatele rozuměli svým povinnostem v postupu zpětného získávání. Pro usnadnění stahování se má vést podrobná inventarizace zásilek odeslaných výrobcem.

15. Opatření pro kontrolu prostředí v případě ATMP obsahujících GMO nebo z nich sestávajících

- 15.10. Nakládání s ATMP obsahujícími GMO nebo z nich sestávajícími může představovat riziko pro životní prostředí, což vyžaduje implementaci dalších kontrolních opatření. Jako první krok se má provést posouzení rizik, přičemž se zohlední riziko izolovaného ATMP i riziko v případě expanze uvnitř permissivní hostitelské buňky. Výsledkem posouzení rizik má být kategorizace přípravků na přípravky se zanedbatelným, nízkým, středním, nebo vysokým rizikem pro životní prostředí.
- 15.11. S ohledem na riziko přípravku, s nímž se nakládá, se mají stanovit opatření pro uzavření, včetně opatření týkajících se návrhu prostor, organizačních a technických opatření a opatření týkajících se nakládání s rezidui.
- 15.12. Tam, kde se používají virové vektory s omezenou replikací, mají být zavedena taková opatření, která zabrání vstupu virů divokého typu, jež mohou vést k tvorbě rekombinantních vektorů schopných replikace. Nakládání s virovými vektory má probíhat v odděleném prostoru a v bezpečnostním biologickém boxu nebo izolátoru.
- 15.13. Pro případy, kdy přecházejí pracovníci nebo se přesouvají materiály z prostor obsahujících GMO do prostor neobsahujících GMO nebo mezi prostory obsahujícími různé GMO, mají být zavedena patřičná dekontaminační opatření. Všude, kde je to možné, se mají zvážit jednosměrné toky.
- 15.14. Dále mají být vytvořeny havarijní plány (přizpůsobené míře rizika), které pokryjí kroky, jež mají být podniknuty v případě náhodného úniku do životního prostředí. Plán má stanovit opatření/postupy pro uzavření, ochranu pracovníků, čištění, dekontaminaci, nakládání s odpady i informování příslušných místních orgánů a případně pohotovostních služeb.
- 15.15. V případě registrovaných ATMP má být posouzení rizik, opatření pro uzavření a havarijní plán součástí Plánu řízení rizik.
- 15.16. Touto kapitolou nejsou dotčeny požadavky, které se mohou vztahovat na hodnocené ATMP podle Směrnice 2001/18/ES²³ a Směrnice 2009/41/ES²⁴.

16. Rekonstituce přípravku po propuštění šarže

16.1. Činnosti rekonstituce

- 16.10. Činnosti rekonstituce lze provádět v místě podání (např. v nemocničních lékárnách) mimo prostředí SVP.

²³ Směrnice 2001/18/ES Evropského parlamentu a Rady ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS (Úř. věst. L 106, 17. 4. 2001, str. 1).

²⁴ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES ze dne 6. května 2009 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy (Úř. věst. L 125, 21. 5. 2009, str. 75).

- 16.11. Pro účely těchto Pokynů se pojmem „rekonstituce“ rozumí činnosti nutné po propuštění šarže a před podáním ATMP pacientovi, které nelze považovat za výrobní krok.²⁵ Za rekonstituci však nelze považovat žádnou činnost, která představuje podstatnou manipulaci (např. kultivaci). Podstatné manipulace se mají provádět v podmínkách SVP.
- 16.12. Následují příklady činností rekonstituce relevantní pro ATMP. Zdůrazňujeme, že tyto příklady nelze extrapolovat na jiné léčivé přípravky, než jsou ATMP:
- Rozmrazení, promytí, výměna pufru, kroky centrifugace nezbytné pro odstranění konzervačních roztoků (např. DMSO), odstranění nečistot souvisejících s procesem (zbytkové množství konzervačního roztoku, mrtvé buňky), včetně filtrace.
 - (Re)suspenze, rozpuštění nebo naředění rozpouštědlem/pufrem, disperze.
 - Smísení přípravku s vlastními buňkami pacienta, s adjuvanciem a/nebo jinými látkami přidávanými pro účely podání (včetně matric). Nicméně smísení vektoru genové terapie s autologními buňkami je výrobní činnost, která se má provádět za podmínek SVP.
 - Rozdělení přípravku a použití v oddělených dávkách, uzpůsobení dávky (např. počet buněk).
 - Zavedení do aplikačních systémů/chirurgických prostředků, přenos do infuzního vaku/stříkačky.
- 16.13. Výše uvedené kroky mohou být součástí procesu rekonstituce pouze tehdy, je-li řádně zdůvodněno, že tyto kroky nelze uskutečnit v rámci výrobního procesu před propuštěním šarže bez negativního dopadu na přípravek. Výše uvedené činnosti lze dále považovat za „rekonstituci“ pouze tehdy, provádějí-li se v místě podání (tj. není přijatelné, aby tyto kroky byly zajišťovány externě třetí osobou, která nevyhovuje SVP).

16.2. Povinnosti výrobce ATMP v souvislosti s činnostmi rekonstituce

- 16.14. Výrobce nebo případně zadavatel či držitel rozhodnutí o registraci popíše proces rekonstituce, včetně zařízení, které se má používat, a požadavků v místě podání. Tyto instrukce mají být dostatečně podrobné a jasné, aby se zabránilo negativním dopadům na jakost přípravku (např. pokud rekonstituce zahrnuje rozmrazování, popíše se jeho nezbytné trvání při pokojové teplotě, rychlost změn teploty během rozmrazování, použití vodní lázně apod.).
- 16.15. Podobně, pokud rekonstituce vyžaduje použití rozpouštědel a/nebo jiných materiálů, mají se tyto určit nebo případně poskytnout.
- 16.16. V případě registrovaných ATMP má výrobce validovat procesy rekonstituce, podle nichž se má postupovat, od okamžiku propuštění šarže do okamžiku podání pacientovi; pomocí vhodných studií se tedy má prokázat, že stanovený proces rekonstituce je dostatečně robustní a konzistentní, aby bylo možno přípravek podat bez nepříznivého dopadu na profil jakosti/bezpečnosti/účinnosti ATMP.

²⁵ Rozměňování a tvarování je součástí chirurgických výkonů, a tudíž se nejedná ani o činnosti výroby, ani o činnosti rekonstituce.

- 16.17. Dodržování stanoveného procesu rekonstituce v místě podání spadá mimo rámec odpovědnosti výrobce a také mimo rámec SVP.

17. Automatizovaná výroba ATMP

17.1. Obecné zásady

- 17.10. Pokud výstup z automatizovaného systému výroby (dále jen „automatizované zařízení“) splňuje definici ATMP, platí požadavky Nařízení (EU) č. 1394/2007. Podobně platí požadavky SVP (jak jsou uvedeny v těchto Pokynech) v případě registrovaných ATMP nebo ATMP používaných v prostředí klinického hodnocení.
- 17.11. Používáním automatizovaného zařízení se může usnadnit dodržování určitých požadavků SVP a může to přinést určité výhody s ohledem na jakost přípravku. V této kapitole jsou nastíněny některé specifické aspekty relevantní pro používání této technologie při výrobě ATMP, avšak pokud není uvedeno jinak, platí též zbývající kapitoly těchto Pokynů.

17.2. Automatizované zařízení

- 17.12. Výrobce ATMP odpovídá za jakost ATMP, a musí tedy zajistit vhodnost automatizovaného zařízení pro konkrétní účel použití.
- 17.13. Ačkoliv míra úsilí nutného k prokázání vhodnosti může být snížena, pokud je automatizované zařízení pro daný účel certifikováno v souladu s legislativou EU, kterou se řídí zdravotnické prostředky (značení CE), zdůrazňujeme, že značka CE nemusí být relevantní (tj. automatizované zařízení, které není považováno za zdravotnický prostředek) a že v každém případě značka CE nestačí pro prokázání vhodnosti tak, jak to požadují tyto Pokyny.
- 17.14. Zvláště relevantní jsou následující povinnosti výrobce ATMP:
- 17.15. - Kvalifikace zařízení: Platí proces kvalifikace tak, jak je popsán v kapitole 10.1. Specifikace uživatelských požadavků mají být jasné, jednoznačné a dostatečně podrobné, aby se zajistila vhodnost automatizovaného zařízení pro zamýšlené operace.
- 17.16. Na druhou stranu má být množství informací přijatých od výrobce automatizovaného zařízení dostatečné k tomu, aby výrobce ATMP plně porozuměl funkcím automatizovaného zařízení a určil kroky kritické pro jakost, bezpečnost a účinnost přípravku. Tam, kde je to vhodné, má výrobce ATMP vyvinout další zkoušky a operační postupy (např. v případě informačních mezer v informacích poskytnutých výrobcem automatizovaného zařízení nebo odchylek od dodaných provozních instrukcí).
- 17.17. Automatizované zařízení nelze používat jinak, než doporučí jeho výrobce/dodavatel, pokud nový provozní režim nebyl plně validován.
- 17.18. - Je třeba vytvořit standardní operační postupy. SOP mají být jasné a dostatečně podrobné, aby se zajistilo, že operátoři porozumí výrobnímu procesu a souvisejícím rizikům. Dále mají SOP zajistit, že bude možno urychleně identifikovat veškeré odchylky a přijmout odpovídající opatření.

- 17.19. - Adekvátní údržba: Údržba automatizovaného zařízení zajišťující optimální podmínky používání a bránící vzniku nežádoucích odchylek/případů poruch má zásadní význam.
- 17.20. Výrobce automatizovaného zařízení má popsat program servisních prací/kalibrace prováděných v pravidelných intervalech, které jsou potřebné pro správné fungování automatizovaného zařízení. Výrobce ATMP má na druhou stranu zajistit plnění programu údržby. Rozdělení odpovědností mezi výrobcem automatizovaného zařízení a výrobcem ATMP má být stanoveno písemně tak, jak je to vhodné.
- 17.21. - Aseptické zpracování: Automatizované zařízení lze používat pouze za podmínek, které zajistí aseptické zpracování (např. validace procesů čištění, sterilizace víceúčelových materiálů, které přicházejí do styku s přípravkem, odpovídající kontroly celistvosti zařízení, například prostřednictvím zkoušky poklesu tlaku (pressure-hold test) nebo zkoušek těsnosti apod.).
- 17.22. - Mají být vedeny záznamy o šaržích a sledovatelnosti.

17.3. Pracovníci

- 17.23. Pracovníci podílející se na vlastní výrobě mají být řádně vyškoleni a mají chápat související rizika procesu (včetně rizik pro účinnost přípravku).

17.4. Prostory

- 17.24. Jak je vysvětleno v kapitole 9.5.1, má být prostor, kde se používá uzavřený systém, klasifikován minimálně jako třída čistoty D. Přenos materiálů z/do zařízení představuje kritický krok a má se zavést validovaný postup tak, aby se přípravek ochránil před rizikem kontaminace.
- 17.25. V kapitole 9.5.1 jsou také vysvětleny podmínky, za kterých mohou být uzavřené systémy výjimečně umístěny v kontrolovaném, avšak neklasifikovaném prostředí.

17.5. Validace výroby a procesů

- 17.26. Má se definovat okamžik, kdy výrobní proces začíná a končí, a jednoznačně stanovit roli a odpovědnosti všech aktérů zúčastněných v různých okamžicích.
- 17.27. Možnosti mezioperačních a průběžných výrobních kontrol mohou být omezeny kontinuálním uzavřeným zpracováním. V takovýchto případech se má provádět nepřetržitý monitoring kritických parametrů procesu a ostatních vstupních parametrů, které ovlivňují jakost přípravku (jak je stanoveno v registraci/povolení klinického hodnocení), pokud je to technicky možné. Pokud nepřetržitý monitoring není technicky možný, vyžaduje se monitoring v odpovídajících intervalech s ohledem na kritický význam parametru a rizika. Údaje o parametrech procesu se mají uchovávat jako součást záznamů o šarži.
- 17.28. Dále má být prováděna validace aseptického postupu pomocí živných půd (media fill). Doporučuje se půlroční interval, lze jej však upravit s ohledem na rizika (viz kapitola 9.5.2).

17.6. Kvalifikovaná osoba a certifikace šarží

- 17.29. Certifikace šarží je základním požadavkem vztahujícím se na všechny léčivé přípravky, včetně ATMP, které se vyrábějí pomocí automatizovaného zařízení.

Rejstřík

1. **Léčivý přípravek pro moderní terapie (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP):** léčivé přípravky genové terapie, léčivé přípravky somatobuněčné terapie a přípravky tkáňového inženýrství, jak je definováno v Článku 2 Nařízení o ATMP.
2. **Zvířata (Animals):**
 - **Founder (Founder animal):** původní chovné kusy, z nichž se chovají zdrojová/dárcovská zvířata.
 - **Prosté specifikovaných patogenů (Specified pathogen free, SPF):** materiály živočišného původu (např. kuřecí zárodky nebo buněčné kultury) používané pro výrobu nebo kontrolu jakosti ATMP, které jsou získány od skupin zvířat (z hejn nebo stád) prostých specifických patogenů. Takováto hejna nebo stáda jsou definována jako zvířata žijící ve společném prostředí v péči svých vlastních chovatelů, kteří nemají kontakt se skupinami nespádajícími do kategorie SPF.
3. **Propust (Air-lock):** uzavřený prostor se dvěma nebo více dveřmi umístěný mezi dvěma či více místnostmi, např. s odlišnou třídou čistoty, z důvodu řízeného proudění vzduchu mezi těmito místnostmi, pokud je do nich třeba vstupovat. Propusti jsou projektovány a užívány pro osoby nebo pro materiály.
4. **Prostor (Area):** „prostor“ je místo. Konkrétní soubor místností v budově pojící se s výrobou jakéhokoliv přípravku nebo několika přípravků, který má společnou vzduchotechnickou jednotku, se považuje za jeden prostor.
 - **Čistý prostor (Clean area):** prostor projektovaný, udržovaný a kontrolovaný s cílem zabránit kontaminaci částicemi a mikroorganismy. Odkaz na kvalifikaci čistých prostor a prostředků pro čištění vzduchu je k dispozici v řadě norem ISO 14644.
 - **Kritický čistý prostor (Critical clean area):** prostor, kde je přípravek vystaven podmínkám prostředí.
 - **Pozadí čistých prostor (Background clean area):** prostředí v bezprostředním okolí kritického čistého prostoru.
 - **Uzavřený prostor (Contained area):** prostor konstruovaný a provozovaný takovým způsobem (a vybavený vhodnou vzduchotechnikou a filtrací), aby se zabránilo kontaminaci vnějšího prostředí biologickými agens z vnitřku tohoto prostoru.
 - **Oddělený prostor (Segregated area):** oddělený prostor ve výrobním místě vyžaduje samostatné kryoskladnění, samostatnou výrobní jednotku se samostatnou vzduchotechnikou, omezení pohybu pracovníků a zařízení (bez patřičných dekontaminačních opatření) a dedikované zařízení vyhrazené výhradně pro vlastní výrobu jednoho typu přípravku se specifickým profilem rizik.
5. **Nerozplněný přípravek (Bulk Product):** jakýkoliv přípravek, u nějž byly dokončeny všechny fáze zpracování kromě konečného balení.

6. **Kampaňová výroba (Campaigned manufacture):** výroba série šarží téhož přípravku v sekvenci v daném časovém období, po níž následuje přísné uplatnění předem stanovených kontrolních opatření dříve, než se přejde k dalšímu přípravku. Použití téhož zařízení pro různé přípravky je možné za předpokladu, že se uplatní patřičná kontrolní opatření.
7. **Buněčná banka (Cell bank)**
- **Systém buněčných bank (Cell bank system):** systém buněčných bank je systém, kde za sebou jdoucí šarže přípravku jsou vyráběny kultivací buněk, které jsou získány ze stejné banky základních buněk. Určitý počet kontejnerů banky základních buněk se použije k přípravě banky pracovních buněk. Systém buněčných bank se validuje pro stupeň pasáží nebo počet zdvojení populace vyšší, než jak bylo dosaženo v průběhu běžné výroby.
 - **Banka základních buněk (Master cell bank):** Kultura buněk (plně charakterizovaná) rozdělená do kontejnerů v jedné operaci a zpracovaná společně a skladovaná tak, aby se zajistila stabilita. Banka základních buněk se používá pro získání všech bank pracovních buněk.
 - **Banka pracovních buněk (Working cell bank):** Kultura buněk pocházejících z banky základních buněk a určená k přípravě kultury produkčních buněk.
8. **Dočasná zásoba buněk (Cell stock):** primární buňky pomnožené na daný počet buněk, který se má alikvotně rozdělit a použít jako výchozí materiál pro omezený počet šarží ATMP na bázi buněk.
9. **Čistá místnost (Clean room):** místnost projektovaná, udržovaná a kontrolovaná s cílem zabránit kontaminaci přípravků částicemi a mikroorganismy. Takováto místnost je zařazena do příslušné třídy čistoty vzduchu a opakovaně splňuje požadavky této klasifikace.
10. **Validace čištění (Cleaning validation):** viz kapitola 10.2
11. **Ověření čištění (Cleaning verification):** shromáždění průkazů prostřednictvím analýzy po každé šarži/kampani s cílem prokázat, že kontaminanty, rezidua předchozího přípravku nebo čisticích prostředků byla zredukována pod předem stanovenou prahovou hodnotu.
12. **Uzavřený systém (Closed system):** procesní systém koncipovaný a provozovaný tak, aby se zabránilo expozici přípravku nebo materiálu prostředí v místnosti. Materiály mohou být zaváděny do uzavřeného systému, avšak takovéto přidávání musí být provedeno způsobem, jímž se zabrání expozici přípravku prostředí v místnosti (např. prostřednictvím sterilních konektorů nebo fúzních systémů). Může vzniknout potřeba otevřít uzavřený systém (např. aby bylo možné nainstalovat filtr nebo provést spojení), do uzavřeného stavu se však vrací přes krok sanitace nebo sterilizace před použitím procesu.
13. **Izolátor (Isolator):** dekontaminovaná jednotka zásobovaná vzduchem o jakosti třídy A (ISO 5) nebo vyšší, která zajišťuje nenarušenou, kontinuální izolaci svého vnitřku od vnějšího prostředí (tj. okolního vzduchu a pracovníků v čistém prostoru).
14. **Meziprodukt (Intermediate):** částečně zpracovaný materiál, který musí projít dalšími výrobními kroky, než se z něj stane nerozplněný přípravek.

15. **Výrobní zakázka (Manufacturing order):** dokument, který obsahuje žádost zadavatele o výrobu daného přípravku. Tento dokument má být jednoznačný a odkazovat na složku specifikací přípravku a příslušný protokol klinického hodnocení, jak přichází v úvahu.
16. **Složka specifikací přípravku (Product Specification File):** složka obsahující nebo odkazující na složky obsahující specifikace, instrukce a další informace nezbytné pro výrobu hodnoceného léčivého přípravku a pro provedení certifikace šarže. Jejich konkrétní obsah je vysvětlen v kapitole 6.2.
17. **Kvalifikace prostor a zařízení (Qualification of premises and equipment):** viz kapitola 10.1.
18. **Kvalifikace dodavatelů (Qualification of suppliers):** proces koncipovaný tak, aby se zajistila vhodnost dodavatelů. Kvalifikaci dodavatelů lze provádět různými prostředky, např. pomocí dotazníků jakosti, auditů apod.).
19. **Suroviny (Raw materials):** definice „surovin“ je uvedena v Části IV Přílohy ke Směrnici 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.
20. **Stav místnosti (Room status):**
- **Za klidu (At rest):** stav „za klidu“ je stav, kdy všechny vzduchotechnické systémy a instalace pracují, avšak nejsou přítomni pracovníci a zařízení je nečinné. Limitů pro částice se má dosáhnout po krátké „době vyčištění“ přibližně 15-20 minut po skončení operací.
 - **Za provozu (In operation):** stav „za provozu“ je stav, kdy jsou veškerá zařízení a instalace v činnosti a pracovníci pracují v souladu s výrobním postupem.
21. **Jednotná inokulace (Seed lot)**
- **Systém jednotné inokulace (Seed lot system):** systém jednotné inokulace je systém, podle něž se z téhož matečného inokula získávají po sobě jdoucí šarže přípravku v daném stupni pasáže. Pro běžnou výrobu se z matečného inokula připraví pracovní inokulum. Konečný přípravek se získává z pracovního inokula a neprošel z více pasáží z matečného inokula než tolik, kolik se v klinickém hodnocení ukázalo jako vyhovující z pohledu bezpečnosti a účinnosti. U matečného i pracovního inokula se zaznamenává původ a historie pasáží.
 - **Matečné inokulum (Master seed lot):** kultura mikroorganismů (virů či bakterií) rozdělená z jedné várky do kontejnerů v rámci jediné operace takovým způsobem, jímž se zajistí uniformita, zabrání se kontaminaci a zajistí se stabilita.
 - **Pracovní inokulum (Working seed lot):** kultura mikroorganismů (virů či bakterií) získaná z matečného inokula a určená k použití ve výrobě.
22. **Podstatná manipulace (Substantial manipulation):** kritérium podstatné manipulace je stanoveno v Článku 2(1) Nařízení (ES) č. 1394/2007. Další pokyny k její aplikaci jsou k dispozici v Diskusním dokumentu CAT ke klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie (CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont

ent_000296.jsp).

- 23. Výchozí materiály (Starting materials):** definice „výchozích materiálů“ je uvedena v Příloze ke Směrnici 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.