



VYR-32, Doplněk 2, revize 1

Výroba biologických léčivých látek a humánních léčivých přípravků

EudraLex - Volume 4, Annex 2, revision 1

uvedení v účinnost: 31. leden 2013

VYR-32, Doplněk 2 je rozdělen

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

Tabulka 1/1 Průvodce výrobními činnostmi v oblasti působnosti Doplnku 2

Typ a zdroj materiálu <i>Příklad přípravku</i>	Doplněk 2 se nevztahuje na výrobní kroky označené kurzívou			
1. Živočišné nebo rostlinné zdroje: netransgenní <i>Hepariny; Inzulin; Enzymy</i> <i>Proteiny; LPMT; Imunní séra</i> <i>Alergenový extrakt</i>	Odběr orgánu, tkáň nebo tekutiny, sběr rostliny	Řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava LF Plnění
2. Virus nebo bakterie Fermentace Buněčná kultura <i>Virové nebo Bakteriální vakcíny</i> <i>Enzymy; Proteiny</i>	Příprava a udržování banky: základních buněk pracovních buněk matečného inokula viru pracovního inokula viru	Buněčná kultura a / nebo fermentace	Inaktivace (použije-li se), izolace a purifikace	Konečná úprava LF Plnění
3. Biotechnologie – fermentace Buněčná kultura <i>Rekombinantní přípravky</i> <i>Monoklonální protilátky</i> <i>Alergeny; Vakcíny</i> <i>Genová terapie (virové a nevírové vektory, plazmidy)</i>	Příprava a udržování banky: základních buněk pracovních buněk matečného inokula pracovního inokula	Buněčná kultura a / nebo fermentace	Izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava LF Plnění
4. Živočišné zdroje: transgenní <i>Rekombinantní proteiny; LPMT</i>	Banka základních a pracovních transgenních buněk	Sběr/odběr, řezání, míchání a/nebo počáteční zpracování	Izolace, purifikace a modifikace	Konečná úprava LF Plnění

Tabulka 1/2 Průvodce výrobními činnostmi v oblasti působnosti Doplnku 2

Typ a zdroj materiálu	Doplněk 2 se nevztahuje na výrobní kroky označené kurzívou			
<i>Příklad přípravku</i>				
5. Rostlinné zdroje: transgenní <i>Rekombinantní proteiny</i> <i>Vakcíny; Alergeny</i>	Banka základních a pracovních transgenních buněk	<i>Pěstování, sklizeň</i>	Počáteční extrakce, izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava LF Plnění
6. Humánní zdroje: <i>Enzymy získané z moči</i> <i>Hormony</i>	Odběr tekutiny	Míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava LF Plnění
7. Humánní a / nebo živočišné zdroje <i>Genová terapie: geneticky modifikované buňky</i>	<i>Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk</i>	Výrobní vektor, purifikace, zpracování buněk	Ex-vivo genetická modifikace buněk, Příprava banky: základních buněk, pracovních buněk nebo dočasné kultury buněk	Konečná úprava LF Plnění
Somatobuněčná terapie	<i>Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk</i>	Příprava banky: základních buněk, pracovních buněk nebo dočasné kultury buněk	Buněčná izolace, kultura, purifikace, kombinace s nebuněčnými složkami	Konečná úprava LF Kombinace Plnění
Přípravky tkáňového inženýrství	<i>Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk</i>	Počáteční zpracování, izolace a purifikace, příprava banky: základních buněk, pracovních buněk, primární dočasné zásoby buněk	Buněčná izolace, kultura, purifikace, kombinace s nebuněčnými složkami	Konečná úprava LF Kombinace Plnění

Právní předpisy pro lidské tkáně a buňky jako výchozí materiály pro výrobu LP

-  směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES
-  směrnice Komise 2006/17/ES
-  zákon č. 296/2008 Sb., zákon o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách)
-  vyhláška č. 422/2008 Sb., o LTB

Legislativní požadavky při výrobě LPMT

-  na odběr LTB a vyšetřování dárců, sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích reakcí a účinků a některé technické požadavky na kódování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci LTB
-  se uplatňují počínaje dárce (při zachování důvěrnosti dárce) přes fáze vztahující se na tkáňové zařízení dle zákona o LTB a dále v souladu se zákonem o léčivech až po zdravotnické zařízení, kde je přípravek použit

Právní předpisy pro krev nebo krevní složky jako výchozí materiály pro výrobu LP

-  směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, kterou se mění směrnice Komise 2001/83/ES
-  zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech
-  vyhláška č. 143/2008 Sb., o lidské krvi

Výroba a kontrola geneticky modifikovaných organismů

-  směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES
-  zákon č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty
-  vyhláška č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty

Pěstování, sklizení a počáteční zpracování na polích

-  pokyn Výboru pro rostlinné léčivé přípravky (HMPC) o správné zemědělské praxi a správné praxi při sběru (GACP) – EMEA/HMPC/246816/2005

Minimalizace kontaminace 1/2

-  postupy, vybavení, zařízení, nástroje, podmínky přípravy a přidávání pufrů a činidel, odebírání vzorků a odborná příprava pracovníků
-  biologické produkty mají omezenou schopnost odolat široké škále purifikačních postupů, zejména technikám určeným k inaktivaci nebo eliminaci cizích virových kontaminantů
-  aseptická příprava biologických materiálů a LP, které nemohou být sterilizovány (např. filtrací)

Minimalizace kontaminace 2/2

- ☉ tam, kde existují, by se měly konzultovat pokyny Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) ohledně validace specifických výrobních metod, např. odstraňování nebo inaktivace virů
- ☉ průběžné výrobní kontroly, mezioperační kontroly, monitoring prostředí; – používání uzavřených systémů ; – využití čisticích a sterilizačních systémů in situ („CIP“ a „SIP“)

Specifikace biologických LP

-  lékopisné monografie
-  registrační dokumentace
-  povolení klinického hodnocení
 - definují míru biologické zátěže nebo požadavek na sterilitu LP
 - výroba musí být v souladu s dalšími specifikacemi (např. počtem generací /zdvojování /pasáží mezi daným inokulem nebo buněčnou bankou)

Pokyny pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie

**biologické LL a LP musejí být v souladu s nejnovější
verzí Pokynů pro minimalizaci rizika přenosu
původců zvířecí spongiformní encefalopatie**

 **dokument EMEA/410/01/Rev. 2
o minimalizování rizik přenosu TSE**

 **certifikát shody používaného séra
(tzv. CEP certifikát) vydávaného EDQM**

 **bezpečnost FBS z hlediska přenosu BSE ČL 2009
Doplněk 2010**

ČÁST A. VŠEOBECNÉ POKYNY

Pracovníci 1/2

-  odborná příprava a rekvalifikace pracovníků, včetně specifických bezpečnostních opatření na ochranu produktů, pracovníků a prostředí
-  pravidelné lékařské prohlídky a očkování příslušnými specifickými vakcínami
-  vyloučení z práce pracovníků se změnou zdravotního stavu, která by mohla nepříznivě ovlivnit jakost produktu
-  pracovníci z výroby BCG vakcíny a tuberkulinových přípravků – kontroly imunologického stavu, Rtg plic

Pracovníci 2/2 – minimalizace možnosti křížové kontaminace

-  kontrola omezení pohybu všech pracovníků při výrobě (včetně pracovníků QC, údržby a úklidu);
 - pracovníci by neměli přecházet z prostor, kde mohou být vystaveni styku s živými mikroorganismy, geneticky modifikovanými organismy, toxiny nebo zvířaty, do prostor, kde se manipuluje s jinými přípravky, inaktivovanými přípravky nebo jinými organismy; – je-li takové přecházení mezi těmito prostory nevyhnutelné, měla by být přijata opatření pro kontrolu kontaminace založená na analýze rizik

Prostory a vybavení 1/6

-  monitoring prostředí mikrobiální a částicové kontaminace, popř. zjišťování přítomnosti konkrétních mikroorganismů (hostitelský organismus, kvasinky, plísňe, anaerobní bakterie)
-  jednoúčelové vyhrazené výrobní prostory při:
 - práci s živými buňkami schopnými přežít ve výrobním prostředí
 - výrobě patogenních organismů (tj. úroveň biologické bezpečnosti 3 nebo 4)
-  výrobní zařízení, postupy a klasifikace prostředí navrženy tak, aby se zabránilo kontaminaci LP

Prostory a vybavení 2/6

- ❏ při výrobních postupech, kde je LP vystaven prostředí (např. během přidávání médií, pufrů, plynů a při manipulaci během výroby LPMT), musí být přijata vhodná opatření na základě analýzy rizik
- ❏ pro klasifikaci prostředí má být využit Pokyn SVP VYR-32, Doplněk 1 „Sterilní výroba“
- ❏ kontrolní opatření pro dokončovací operace – specifických pořadí přidávání látek, rychlostí míchání, kontrol času a teploty, postupy uzavření a čištění v případě úniků

Prostory a vybavení 3/6 – zabránění vzniku křížové kontaminace při souběžné výrobě různých LP ve stejném zařízení

- znalost vlastností všech organismů (patogenicita, způsob inaktivace, zjistitelnost)
- LP na buněčné bázi – zdravotní stav dárců; – záměna
- zabránění průniku živých organismů a spór do okolních prostor nebo vybavení; – jednorázové pomůcky
- odstranění organismů a spór před následnou výrobou jiných LP (vzduchotechnický systém)
- validace sanitace; – dekontaminace
- produkty, vybavení a pomůcky na jedno použití jsou z těchto prostor odnášeny způsobem, který zabraňuje kontaminaci okolí
- kampaňová výroba

Prostory a vybavení 4/6

- ☉ postupy nezbytné pro bezpečnost obsluhujícího personálu a okolního prostředí by neměly být v rozporu s výrobními postupy zaručujícími jakost produktů
- ☉ jednotky VZT – navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace;
 - možnost samostatné větve VZT
- ☉ – zpracování sterilních produktů v čistých prostorech probíhá v laminárním boxu s přetlakem proti okolí;
 - při expozici patogenů je přípustný podtlak (LB biohazard), obklopený čistým prostorem příslušné třídy, který je v přetlaku vůči vnějšímu okolí; – definice tlakových kaskád, nepřetržitý monitoring s alarmem

Prostory a vybavení 5/6

-  vybavení používané při manipulaci s živými organismy a buňkami (př. vybavení pro odebírání vzorků) má být navrženo tak, aby se během zpracování zabránilo jakékoli kontaminaci
-  primární uzavření má být navrženo a pravidelně zkoušeno tak, aby se zajistila prevence úniku biologických agens do bezprostředního pracovního prostředí
-  tam, kde je to možné, by se měly používat systémy „CIP“ a „SIP“; – ventily fermentorů mají být sterilizovatelné parou

Prostory a vybavení 6/6

-  odvzdušňovací filtry by měly být hydrofobní; – testy integrity po dobu životnosti a v náležitých intervalech
-  drenážní systémy mají být navrženy tak, aby tekuté odpady mohly být dekontaminovány kvůli minimalizaci rizika křížové kontaminace; – mají být přijata opatření k minimalizaci rizika kontaminace vnějšího prostředí podle rizika spojeného s biologicky nebezpečnou povahou odpadních materiálů
-  důležité/kritické suroviny (například kultivační média a pufrы) mohou být po dobu trvání výroby dané šarže nebo dané kampaně uloženy ve výrobních prostorech

Zvířata

- 👁 2 typy zdrojů – stáda, hejna živých zvířat
– živočišné tkáně a buňky získané post mortem
- 👁 má být zabezpečeno sledování nemocnosti a infekcí zvířat využívaných jako zdroj
- 👁 u LP z transgenních zvířat – sledovatelnost
- 👁 dodržování směrnice Rady 86/609/EHS týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely
- 👁 u zvířat má být definována, sledována a zaznamenávána klíčová kritéria; – věk, hmotnost a zdravotní stav zvířat
- 👁 má být zaveden systém identifikace k zabránění jakémukoli riziku záměny a kontrola všech zjištěných rizik

Dokumentace

- 👁 pro výchozí materiály a suroviny – zdroj, původ, distribuční řetězec, výrobní metody a kontrola (mikrobiologická kvalita)
- 👁 u somatobuněčných LPMT je výrobní šarže LP vymezena autologními buňkami 1 pacienta
- 👁 sledovatelnost – výchozí materiály, suroviny včetně všech látek, které s buňkami nebo tkáněmi přicházejí do styku od odběru až po potvrzení přijetí LP k použití;
 - záznamy o sledovatelnosti mají být uchovány po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti LP
 - LTB včetně krvetvorných buněk
 - technické dohody mezi odpovědnými stranami

Výroba

- ☉ postupy, např. kultivace buněk nebo extrakce z živých organismů → variabilita a proměnlivost vedlejších produktů; – musí být přijata opatření vedoucí k zvýšení stability přípravku
- ☉ optimální prostředí pro růst mikroorganismů a buněk → příležitost k růstu mikrobiální kontaminace; – musí být přijata opatření vedoucí k vyloučení nebo minimalizaci výskytu nežádoucích biologické zátěže a souvisejících metabolitů a endotoxinů; – u LPMT na buněčné bázi je nutné omezit riziko křížové kontaminace mezi LTB od různých dárců v různém zdravotním stavu

Výchozí materiály a suroviny 1/3

- je nutné znát zdroj a původ výchozích biologických materiály a surovin (např. séra, kryoprotektanty, kultivačních médií, pufry, enzymy a cytokiny), nesmí představovat riziko pro hotový LP, zejména u LPMT na buněčné bázi, kde není možná finální sterilizace; – suroviny lze propustit na základě AR
- nutno zohlednit materiály, které se dostávají do přímého kontaktu s LP a s důrazem na TSE
- riziko plynoucí ze zavlečení kontaminace pro hotový LP; – kontroly nutné k zajištění jakosti výchozích materiálů a surovin, není-li možná finální sterilizace – úroveň biologické zátěže podle Specifikací

Výchozí materiály a suroviny 2/3

-  inaktivace biologických materiálů:
 - sterilizace teplem
 - ozáření
 - sterilizující filtrace
-  použití antibiotik v počátečních fázích výroby musí být zdůvodněno
 - měla by být odstraněna z výrobního procesu ve fázi upřesněné v rozhodnutí o registraci nebo v povolení klinického hodnocení

Výchozí materiály a suroviny 3/3 – pro LTB používané jako výchozí materiály pro biologické LP platí, že:

- pro odběr, darování a testování – příslušná povolení
- sledovatelnost a požadavky na oznamování závažných nežádoucích účinků a požadavky na dovoz LTB
- zpracování LTB může být zahájeno již ve TZ
- propuštění LTB odpovědnou osobou v TZ; výrobce LP by měl mít k dispozici výsledky testů od TZ pro rozhodování o správném oddělování a skladování
- pro přepravu LTB – písemná dohoda mezi odpovědnými stranami + doklad o splnění podmínek skladování a přepravy
- opatření sledovatelnosti pro LTB a materiály, které přicházejí do styku s LTB předá TZ výrobci
- odpovědné strany (výrobci, TZ, zadavatel klinické studie, držitel rozhodnutí o registraci) by měly uzavřít technickou dohodu, která určí odpovědnosti každé ze stran, včetně odpovědné osoby TZ a kvalifikované osoby výrobce

System jednotné inokulace a buněčných bank 1/4

-  aby nedošlo k nežádoucí změně vlastností v důsledku opakovaného pomnožování nebo násobení generací, měla by být výroba biologických LL využívající kultivace mikroorganismů, buněčných tkání nebo pomnožování v embryích a v organismech laboratorních zvířat založena vždy na systému matečného a pracovního inokula a/nebo systému buněčných bank (neplatí pro všechny typy LPMT)
-  má být dodržen počet generací (zdvojování, pasáží) mezi inokulem nebo buněčnou bankou, biologickou LL a konečným LP, který je uveden v rozhodnutí o registraci nebo v povolení klinického hodnocení

System jednotné inokulace a buněčných bank 2/4

- 👁️ zajištění ochrany inokula, buněčné banky a pracovníků:
 - příprava ve vhodných podmínkách a v kontrolovaném prostředí; – nemělo by současně docházet k manipulaci s jiným živým nebo infekčním materiálem (prostor, osoby);
 - zásady SVP se přijímají i ve fázi vývoje inokula
 - u očkovacích látek se použijí požadavky monografie Ph.Eur. 2005;153 „Vakcíny pro humánní použití“
- 👁️ musí být propouštěcí postupy pro buněčné banky a banky inokula; – vhodnost bank k použití má být prokázána stabilitou charakteristik a jakosti postupně vyráběných šarží produktu; – musí být doklady o stabilitě a obnově inokula, aby bylo možné hodnotit jeho vývoj

System jednotné inokulace a buněčných bank 3/4

-  inokula a buněčné banky mají být uchovávány a používány tak, aby se minimalizovalo riziko změny vlastností nebo kontaminace; – při skladování jednotlivých inokul a/nebo buněk ve stejném prostoru nebo zařízení má být zaveden systém, který předchází záměně, přenosu infekce a křížové kontaminaci
-  LP na buněčné bázi se často vyrábějí z dočasné zásoby buněk získané z omezeného počtu pasáží; – na rozdíl od dvoustupňového systému matečných a pracovních buněčných bank je počet výrobních várek dočasné zásoby buněk omezen na počet dělitelů získaných po expanzi a nepokrývá celý životní cyklus LP; – pro změny dočasných zásob buněk – validace

System jednotné inokulace a buněčných bank 4/4

- ☉ skladovací nádoby by měl být hermeticky uzavřeny, jasně označeny a uloženy při vhodné teplotě; – je nutné vést evidenci zásob; – je nutný průběžný monitoring skladovací teploty a je-li použit kapalný dusík, musí se sledovat jeho hladina; – měly by se evidovat odchylky od stanovených mezí a přijatá nápravná opatření
- ☉ je vhodné kultury rozdělit a skladovat je odděleně na různých místech, čímž se omezí riziko jejich úplné ztráty
- ☉ podmínky skladování a manipulace jednotlivých kultur by měly být řízeny na základě shodných postupů a parametrů; – po vyjmutí ze systému jednotné inokulace /buněčných bank už by se nádoby neměly vracet zpět do skladu

Provozní zásady 1/7

- ☉ v řízení změn nutné sledovat jakost, bezpečnost a účinnost hotového LP
- ☉ hlavní parametry, které ovlivňují jakost LP, musejí být určeny, schváleny, zdokumentovány a uvedeny v rámci požadavků, které je třeba dodržovat
- ☉ vstupní kontrola materiálů do výrobního prostoru by měla být založena na zásadách SVP
materiál u aseptických procesů vstupuje do ČP:
 - z průchozího autoklávu (parní nebo horkovzdušný)
 - přes materiálovou propust s odpovídající dezinfekcí
 - vnesení sterilního materiálu za podmínky, že má větší počet obalů, a že vstupuje přes materiálovou propust s odpovídající dezinfekcí

Provozní zásady 2/7

- ☉ výběr vhodných kultivačních médií podporující růst sledovaného organismu; – sterilizace médií by měla být pokud možno in situ za použití sterilizujících filtrů
- ☉ je nutné zajistit ochranu před kontaminací při přidávání materiálů nebo kultur do fermentorů a do jiných výrobních nádob a při odebírání vzorků; – je nutné zajistit, aby byly výrobní nádoby správně propojeny
- ☉ některé výrobní procesy (např. fermentace) by měly být neustále monitorovány, přičemž získané údaje by měly být zahrnuty do ZOVŠ; – při kontinuální kultivaci by měla být věnována zvláštní pozornost požadavkům kontroly jakosti

Provozní zásady 3/7

-  činnosti, při kterých dochází ke tvorbě aerosolů (odstřed'ování a při směšování produktů), je nutné provádět v uzavřeném prostoru, aby se zabránilo křížové kontaminaci
-  případy náhodného úniku, zejména u živých organismů, je nutné vyřešit rychle a bezpečně;
 - pro každý organismus nebo skupinu příbuzných organismů by měla být stanovena příslušná dekontaminační opatření (reprezentativní kmen)
-  pokud dojde ke zjevné kontaminaci nebezpečným organismem, je nutné náležitě dezinfikovat výrobní a kontrolní materiály, včetně písemné dokumentace

Provozní zásady 4/7

-  pokud během výroby probíhá proces inaktivace nebo odstranění viru, je nutné přijmout opatření, aby se zabránilo opětovné kontaminaci ošetřených přípravků přípravky neošetřenými
-  u produktů, které se inaktivují přidáním činidla (např. mikroorganismy při výrobě očkovací látky), by proces měl zajistit, že inaktivace živých organismů bude úplná, a nedojde ke kontaminaci žádných ploch
-  použití chromatografie při souběžné výrobě více LP by mělo vycházet z analýzy rizik; – v různých fázích zpracování nesmí být opětovně použita stejná kolona; – je nutné definovat kritéria přijatelnosti, provozní podmínky, metody regenerace, dobu použitelnosti a metody dezinfekce a sterilizace kolon

Provozní zásady 5/7

- ❏ při použití ozářeného vybavení a materiálů jsou bližší pokyny uvedeny v Pokynu VYR-32, Doplněk 12 „Používání ionizujícího záření ve výrobě LP“
- ❏ měl by být vytvořen systém, který by zajistil neporušenost a uzavřenost naplněných nádob v případě, kdy konečné přípravky nebo meziprodukty představují zvláštní riziko, a stanoveny postupy pro případ úniku nebo rozlití;
 - pro plnicí a balicí činnosti musejí být stanoveny postupy, kterými se zajistí dodržení mezí (např. časových a/nebo teplotních) pro daný přípravek

Provozní zásady 6/7

-  činnosti související s manipulací s ampulemi obsahujícími živé biologické agens musí být prováděny tak, aby nedošlo ke kontaminaci dalších přípravků nebo úniku těchto živých agens na pracovišti nebo do vnějšího prostředí; – v analýze rizik by se mělo přihlížet k životaschopnosti takových organismů a k jejich biologickému zařazení
-  je nutné věnovat pozornost přípravě, tisku, skladování a umísťování štítků včetně případných zvláštních textů u přípravků určených pro určité skupiny pacientů nebo označujících použití produktů genetického inženýrství a při jejich umístění na primárním a vnějším obalu

Provozní zásady 7/7

-  v případě LPMT určených k autolognímu použití by na vnějším obalu (nebo v případě, že přípravek nemá vnější obal, pak na jeho primárním obalu) měla být uvedena identifikace pacienta a nápis „pouze k autolognímu použití“
-  při skladování za velmi nízkých teplot je nutné ověřit, že použité štítky jsou k takovému skladování vhodné
-  v případech, kdy jsou informace o dárci (lidském nebo zvířecím) k dispozici až po odběru a mají vliv na jakost, je nutné k tomuto faktu přihlídnout v rámci postupů pro stahování výrobků

Kontrola jakosti 1/5

-  mezioperační a průběžné výrobní kontroly jakosti mají pro zajištění jednotné jakosti biologické LL a LP velký význam; – měly by být prováděny ve vhodných fázích výroby, důležitých pro jakost LP
-  v případech, kdy lze skladovat meziprodukty po delší dobu (dny a déle), měla by být zvážena možnost zařazení šarží hotových přípravků vyrobených z materiálů skladovaných v rámci procesu po maximální dobu do probíhajícího programu stability

Kontrola jakosti 2/5

- některé typy buněk (př. autologní buňky u LPMT) mohou být k dispozici v omezeném množství
 - v případech, kde to rozhodnutí o registraci umožňuje, lze vyvinout a dokumentovat upravenou strategii provádění zkoušek a získávání vzorků
- u LPMT na buněčné bázi by měly být provedeny zkoušky sterility na kulturách buněk nebo buněčných bankách neobsahujících antibiotika, aby se tak dokázala absence bakteriální a plísňové kontaminace a bylo možné ve vhodných případech zjistit přítomnost náročných organismů

Kontrola jakosti 3/5

- u biologických LP s krátkou dobou použitelnosti (méně než 14 dnů), které vyžadují certifikaci šarže dříve, než se uskuteční finální zkoušky v rámci kontroly jakosti přípravku (zkoušky sterility) musí existovat vhodná strategie kontroly (rychlé mikrobiologické metody)
- kontrola jakosti se zakládá na znalostech LP, procesů výroby a výchozích materiálů a surovin; – je nutný přesný a podrobný popis celého propouštěcího postupu včetně povinností jednotlivých pracovníků; – je prováděno průběžné hodnocení efektivity systému zajišťování jakosti včetně uchovávání záznamů tak, aby bylo možné hodnotit vývojové tendence

Kontrola jakosti 4/5

- postup certifikace a propouštění šarží může probíhat ve dvou nebo více fázích:
 - posouzení provedené pověřenou osobou zaměřené na revizi ZOVŠ, monitoring, všech odchylek od běžných postupů a na dostupné analytické výsledky
 - posouzení finálních analytických zkoušek a dalších informací dostupných pro účely finální certifikace provedené kvalifikovanou osobou

Kontrola jakosti 5/5

-  měl by existovat postup, podle kterého se budou popisovat opatření (včetně komunikace s nemocničním personálem), která bude nutno přijmout v případě, že výsledky nebudou odpovídat specifikaci;
 - takové události by měly být plně prošetřeny a měla by být zdokumentována příslušná nápravná a preventivní opatření, která zajistí, že se nebudou opakovat

ČÁST B. - DOPORUČENÍ PRO VYBRANÉ TYPY LP

- 👁 B1. Přípravky živočišného původu
- 👁 B2. Alergenové přípravky
- 👁 B3. Imunologické přípravky živočišného původu
- 👁 B4. Vakcíny
- 👁 B5. Rekombinantní přípravky
- 👁 B6. Monoklonální protilátky
- 👁 B7. Přípravky z transgenních zvířat
- 👁 B8. Přípravky z transgenních rostlin
- 👁 B9. Přípravky pro genovou terapii
- 👁 B10. Přípravky pro somatobuněčnou terapii, xenogenní terapii a přípravky tkáňového inženýrství

PF

2013



d ě k u j i z a p o z o r n o s t