

VYR-32 DOPLNĚK 2 verze 1 VÝROBA HUMÁNNÍCH BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 2, Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use, ve znění platném k 31.1.2013.

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

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 2.

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

Stav dokumentu: revize 1

Důvody ke změnám: Doplněk 2 Pokynů pro SVP byl revidován v důsledku restrukturalizace těchto Pokynů, nových výrobních technologií a koncepcí, rostoucí šíře biologických léčivých přípravků se zahrnutím několika nových typů přípravků, jako jsou přípravky transgenního původu a léčivé přípravky pro moderní terapii (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP), společně se souvisejícími novými právními předpisy. Pokyny SVP vypracované pro posledně zmíněné přípravky musí splňovat požadavky článku 5 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 a být v souladu s částí IV přílohy I směrnice 2001/83/ES zavedenou směrnicí Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii.¹

Rozsah

Metody používané při výrobě biologických léčivých látek a biologických humánních léčivých přípravků („biologické léčivé látky a léčivé přípravky“) jsou rozhodujícím faktorem při formování vhodného regulačního rámce. Biologické léčivé látky a léčivé přípravky tedy převážně lze definovat podle způsobu jejich výroby. Tento doplněk poskytuje pokyny ke kompletní škále léčivých látek a léčivých přípravků definovaných jako biologické.

Tento doplněk je rozdělen na dvě hlavní části:

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

Tento doplněk, společně s několika dalšími doplňky Pokynů pro SVP, poskytuje pokyny, které doplňují pokyny v Části I² a Části II³ těchto Pokynů. Působnost tohoto doplňku má dvě hlediska:

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

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

¹ Příloha 1, Část IV vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů

² Pokyn VYR-32

³ Pokyn VYR-26

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

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

- (a) Tkáně a buňky používané pro průmyslově vyráběné přípravky (například léčivé přípravky): směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk⁴, a směrnice Komise 2006/17/ES ze dne 8. února 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatrování a vyšetřování lidských tkání a buněk⁵ pokrývají pouze jejich darování, opatrování a vyšetřování. Tyto tkáně a buňky se stávají biologickými léčivými látkami pro řadu typů biologických léčivých přípravků (např. jsou-li „upravovány“⁶), a tehdy platí požadavky právních předpisů o SVP a dalších právních předpisů o léčivých přípravcích.
- (b) Tam, kde se používá krev nebo krevní složky jako výchozí materiály pro léčivé přípravky pro moderní terapii (ATMP), poskytují technické požadavky⁷ pro výběr dárců a odběr a vyšetřování krve a krevních složek 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/ES⁸, a prováděcí směrnice Komise.
- (c) Výroba a kontrola geneticky modifikovaných organismů musí být v souladu s místními a vnitrostátními požadavky. V souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES ze dne 6. května 2009 o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy⁹ mají být v zařízeních, kde se nakládá s jakýmkoli geneticky modifikovanými mikroorganismy, přijata a udržována vhodná opatření pro uzavření a další ochranná opatření. Za účelem dosažení a udržení příslušné úrovně biologické bezpečnosti by mělo být vyhledáno poradenství s ohledem na vnitrostátní právní předpisy. Nemělo by docházet k nesouladům s požadavky SVP.

⁴ Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů

⁵ Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka

⁶ Podrobnosti v článku 3.2 a 3.3 směrnice Komise 2009/120/ES (body 3.2 a 3.3 Přílohy 1, Části IV vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů)

⁷ Pokyny pro „správnou praxi“ se vypracovávají.

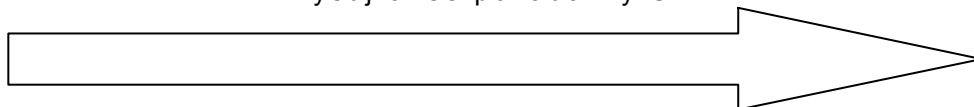
⁸ Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), ve znění pozdějších předpisů

⁹ Zákon č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty a vyhláška č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty

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

Typ a zdroj materiálu	Příklad přípravku	Uplatnění tohoto návodu na výrobní kroky je označeno šedou barvou			
		Sběr rostliny, odběr orgánu, tkáně nebo tekutiny ¹⁰	Řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
1. Živočišné nebo rostlinné zdroje: netransgenní	Hepariny, inzulin, enzymy, proteiny, alergenový extrakt, ATMP, imunoséra	Sběr rostliny, odběr orgánu, tkáně nebo tekutiny ¹⁰	Řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
2. Virus nebo bakterie / fermentace / buněčná kultura	Virové nebo bakteriální vakcíny; enzymy, proteiny	Příprava a udržování banky základních buněk (MCB) ¹¹ , banky pracovních buněk (WCB), matečného inokula viru (MVS), pracovního inokula viru (WVS)	Buněčná kultura a / nebo fermentace	Inaktivace (použije-li se), izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
3. Biotechnologie – fermentace / buněčná kultura	Rekombinantní přípravky, monoklonální protilátky, alergeny, vakcíny Genová terapie (virové a nevírové vektory, plazmidy)	Příprava a udržování banky základních buněk (MCB) a banky pracovních buněk (WCB), matečného inokula viru (MVS), pracovního inokula viru (WVS)	Buněčná kultura a / nebo fermentace	Izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
4. Živočišné zdroje: transgenní	Rekombinantní proteiny, ATMP	Banka základních a pracovních transgenních buněk	Sběr/odběr, řezání, míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace, purifikace a modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
5. Rostlinné zdroje: transgenní	Rekombinantní proteiny, vakcíny, alergeny	Banka základních a pracovních transgenních buněk	Pěstování, sklizeň ¹²	Počáteční extrakce, izolace, purifikace, modifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
6. Humánní zdroje:	Enzymy získané z moči, hormony	Odběr tekutiny ¹³	Míchání, a/nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Konečná úprava lékové formy, plnění
7. Humánní a / nebo živočišné zdroje	Genová terapie: geneticky modifikované buňky	Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk ¹⁴	Výrobní vektor ¹⁵ a purifikace a zpracování buněk	Ex-vivo genetická modifikace buněk, Příprava banky základních buněk, banky pracovních buněk nebo dočasné kultury buněk	Konečná úprava lékové formy, plnění
	Somatobuněčná terapie	Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk ¹⁴	Příprava banky základních buněk, banky pracovních buněk nebo dočasné kultury buněk	Buněčná izolace, kultura, purifikace, kombinace s nebuněčnými složkami	Konečná úprava lékové formy, kombinace, plnění
	Přípravky tkáňového inženýrství	Darování, odběr a vyšetřování výchozích tkání / buněk ¹⁴	Počáteční zpracování, izolace a purifikace, příprava banky základních buněk, banky pracovních buněk, primární dočasné zásoby buněk	Buněčná izolace, kultura, purifikace, kombinace s nebuněčnými složkami	Konečná úprava lékové formy, kombinace, plnění

Zvyšující se požadavky SVP



¹⁰ Pokud jde o rozsah, v jakém platí zásady SVP, viz oddíl B1.

¹¹ Pokud jde o rozsah, v jakém platí SVP, viz oddíl o „Systému jednotné inokulace a buněčných bank“.

¹² Na pěstování, sklizeň a počáteční zpracování na polích lze uplatnit pokyn Výboru pro rostlinné léčivé přípravky (HMPC) o správné zemědělské praxi a správné praxi při sběru (GACP) – EMEA/HMPC/246816/2005.

¹³ Platí zásady SVP, viz vysvětlující text v oddílu „Rozsah“.

¹⁴ Lidské tkáně a buňky musejí v těchto fázích vyhovovat směrnici 2004/23/ES a prováděcím směrnicím (zákon o lidských tkáních a buňkách, vyhláška č. 422/2008 Sb.)

¹⁵ Tam, kde jde o virové vektory, se používají hlavní kontroly jako u výroby na základě virů (2. řádek).

Zásady

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

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

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

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

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

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

Biologické léčivé přípravky obsahující lidské tkáně nebo buňky, jako jsou některé ATMP, musejí splňovat požadavky směrnice 2004/23/ES a směrnice Komise 2006/17/ES. V souladu se směrnicí Komise 2006/86/ES ze dne 24. října 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích reakcí a účinků a některé technické požadavky na kódování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk¹⁶, se odběr a vyšetřování musí provádět v souladu s odpovídajícím systémem jakosti, pro nějž jsou normy a specifikace definovány v její příloze¹⁷. Požadavky na sledovatelnost podle směrnice Komise 2006/86/ES ze dne 24. října 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích reakcí a účinků a některé technické požadavky na kódování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk¹⁸, se uplatňují počínaje dárce (při zachování důvěrnosti dárce) přes fáze vztahující se na tkáňové zařízení a dále v souladu s právními předpisy o léčivech až po zdravotnické zařízení, kde je přípravek použit.

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

¹⁶ Příloha 1 vyhlášky č. 422/2008 Sb.

¹⁷ Pokyny pro „správnou praxi“ se vypracovávají.

¹⁸ Vyhláška č. 422/2008 Sb.

ČÁST A. VŠEOBECNÉ POKYNY

Pracovníci

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

Prostory a zařízení

5. V rámci strategie kontroly má být stupeň kontroly prostředí zaměřené na částicovou a mikrobiologickou kontaminaci výrobních prostor přizpůsoben léčivé látce, meziproduktu nebo konečnému přípravku a fázi výroby, přičemž se má pamatovat na potenciální míru kontaminace výchozích materiálů a příslušná rizika pro daný přípravek. Tam, kde tato potřeba vyplývá z postupu řízení rizik pro jakost, se má program monitoringu prostředí doplnit zařízením metod ke zjišťování přítomnosti specifických mikroorganismů (tj. hostitelský organismus, kvasinky, plísně, anaerobní bakterie atd.).
6. Výrobní a skladovací prostory, postupy a klasifikace prostředí mají být navrženy tak, aby se zabránilo kontaminaci produktů zvenčí. Prevence kontaminace je vhodnější než detekce a odstraňování, byť je pravděpodobné, že by se kontaminace během postupů jako je fermentace a pěstování buněk projevila. Tam, kde procesy nejsou uzavřené, a přípravek je tak vystaven přímému prostředí (např. během přidávání komponent, médií, pufrů, plynů, manipulací během výroby ATMP), mají být zavedena kontrolní opatření, včetně technických kontrol a kontrol prostředí na základě zásad řízení rizik pro jakost. Tyto zásady řízení rizik pro jakost mají zohledňovat zásady a pokyny z příslušných oddílů Doplnku 1¹⁹ EudraLex, svazek 4²⁰, při výběru stupňů klasifikace prostředí a souvisejících kontrol.
7. Dedikované výrobní prostory se mají používat při práci s živými buňkami schopnými perzistence ve výrobním prostředí. Dedikovaný prostor se má používat při výrobě patogenních organismů (tj. úroveň biologické bezpečnosti 3 nebo 4).

¹⁹ Ačkoli název Doplnku 1 odkazuje na výrobu sterilních léčivých přípravků, není záměrem nutně prosazovat výrobu sterilního přípravku ve fázi, kdy je vhodná a povolená nízká biologická zátěž. Používá se proto, že jde v EU v oblasti SVP o jediný zdroj pokynů pro všechny klasifikované výrobní prostory, včetně nižších tříd D a C.

²⁰ Pokyn VYR-32, Doplněk 1 „Výroba sterilních léčivých přípravků“

8. Souběžná výroba různých přípravků ve stejném prostoru může být přijatelná tam, kde jsou zavedena následující nebo jim ekvivalentní (odpovídající daným typům přípravků) opatření jakožto součást účinné kontrolní strategie pro zabránění křížové kontaminaci:
- (a) Znalost klíčových vlastností všech buněk, organismů a veškerých cizích agens (např. patogenita, zjištělnost, perzistence, citlivost k inaktivaci) v jednom a totéž prostoru.
 - (b) Tam, kde se výroba vyznačuje větším množstvím malých šarží z různých výchozích materiálů (např. přípravky na buněčné bázi), mají být při zvažování přijatelnosti souběžné výroby během vypracovávání strategie kontroly zohledněny faktory jako například zdravotní stav dárců a riziko úplné ztráty produktu pocházejícího od konkrétních pacientů nebo určeného pro konkrétní pacienty.
 - (c) Definováním všech potenciálních cest křížové kontaminace a používáním jednorázových pomůcek a konstrukcí zařízení, jako jsou uzavřené systémy, se zabrání tomu, aby se živé organismy a spóry dostaly do nesouvisejících prostor nebo zařízení.
 - (d) Kontrolní opatření s cílem odstranění organismů a spór před následnou výrobou jiných přípravků; v rámci těchto kontrolních opatření se má brát v úvahu také vytápěcí, ventilační a vzduchotechnický (HVAC) systém. Úklid a dekontaminace pro dané organismy a spóry mají být validovány.
 - (e) Monitoring prostředí specifický pro právě vyráběné mikroorganismy, jsou-li tyto mikroorganismy schopny perzistence v daném výrobním prostředí a jsou-li k dispozici příslušné metody, se provádí v přilehlých prostorech v průběhu výroby a po dokončení úklidu a dekontaminace. Pozornost se má rovněž věnovat rizikům plynoucím z použití jednoho monitorovacího zařízení (např. monitorování částic) v prostorech, kde se manipuluje s živými nebo sporujícími organismy.
 - (f) Produkty, zařízení, pomocné vybavení (např. pro kalibraci a validaci) a pomůcky na jedno použití jsou uvnitř takových prostor přesouvány a z těchto prostor odnášeny způsobem, který zabraňuje kontaminaci ostatních prostor, ostatních produktů a různých fází výroby (např. předcházet kontaminaci inaktivovaných či toxoidových produktů produkty neinaktivovanými).
 - (g) Kampaňová výroba.
9. U dokončovacích (sekundárních) operací²¹ bude potřeba dedikovaných prostor záviset na uvážení výše uvedeného společně s dalšími aspekty, jako jsou specifické potřeby daného biologického léčivého přípravku, a na charakteristikách ostatních přípravků, včetně jakýchkoli nebiologických přípravků, ve stejných prostorech. K dalším kontrolním opatřením pro dokončovací operace může patřit potřeba specifických pořadí přidávání látek, rychlostí míchání, kontrol času a teploty, limitů pro expozici světlu a postupů uzavření a čištění v případě úniků.
10. Opatření a postupy nezbytné pro uzavření (tj. pro bezpečnost obsluhujícího personálu a prostředí) nemají být v rozporu s opatřeními a postupy pro jakost produktů.
11. Vzduchotechnické jednotky mají být navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace mezi jednotlivými výrobními prostory, a je možné, že budou muset být specifické pro daný prostor. Na základě zásad řízení rizik pro jakost by se mělo uvážit použití samostatně provozovaných vzduchotechnických systémů.
12. Při zpracování sterilních produktů se mají používat prostory v přetlaku, avšak ve specifických prostorech, kde dochází k expozici patogenům, je z důvodů uzavření přípustný podtlak. Jsou-li pro aseptické zpracování materiálů s obzvláštním rizikem (např. patogenů) používány prostory s podtlakem nebo biohazard boxy, mají být obklopeny čistým prostorem příslušné třídy, který je v přetlaku. Tyto tlakové kaskády mají být jednoznačně definovány a nepřetržitě monitorovány s odpovídajícím nastavením alarmů.
13. Zařízení používané při manipulaci s živými organismy a buňkami, včetně vybavení pro odebírání vzorků, má být navrženo tak, aby se během zpracování zabránilo jakékoli kontaminaci.
14. Primární uzavření²² má být navrženo a pravidelně zkoušeno tak, aby se zajistila prevence úniku biologických agens do bezprostředního pracovního prostředí.

²¹ Konečná úprava lékové formy, plnění a balení.

²² Pokud jde o „uzavření“, viz hlavní VYR 32 Seznam definic.

15. Tam, kde je to možné, se mají používat systémy „čistění na místě“ (CIP) a „sterilizace na místě“ (SIP). Ventily fermentorů mají být plně sterilizovatelné parou.
16. Odvzdušňovací filtry mají být hydrofobní s validovanou dobou použitelnosti; testování integrity má probíhat v náležitých intervalech na základě příslušných zásad řízení rizik pro jakost.
17. Drenážní systémy musejí být navrženy tak, aby tekuté odpady mohly být účinně neutralizovány nebo dekontaminovány kvůli minimalizaci rizika křížové kontaminace. Je nutné dodržet místní právní úpravu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace vnějšího prostředí, a to podle rizika spojeného s biologicky nebezpečnou povahou odpadních materiálů.
18. Vzhledem k variabilitě biologických přípravků nebo postupů jejich výroby se důležité/kritické suroviny (například kultivační média a pufrů) musejí odměřovat nebo odvažovat až během procesu výroby. V těchto případech mohou být ve výrobních prostorech skladována malá množství těchto látek po specifikované době na základě definovaných kritérií, například po dobu trvání výroby dané šarže nebo dané kampaně.

Zvířata

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

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

20. Kromě dodržování požadavků předpisů v oblasti TSE se mají v rámci průběžného zdravotního programu sledovat a zaznamenávat další cizí agens vzbuzující obavy (zoonotická onemocnění, onemocnění zvířat využívaných jako zdroj). Tento program by měl být stanoven na základě pokynů specialisty. Případy nemoci zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat by měly být prošetřeny s ohledem na to, nakolik jsou tato zvířata vhodná a nakolik jsou vhodná zvířata, která se s nemocným jedincem dostala do styku, pro další využití (ve výrobě, jako zdroj výchozích materiálů a surovin, při kontrole jakosti a zkouškách bezpečnosti); rozhodnutí v této otázce musí být zdokumentováno. Musí být zaveden postup zpětného dohledání, který pro proces rozhodování poskytne informaci o tom, zda biologická léčivá látka nebo léčivý přípravek, k jehož výrobě byly použity nebo který obsahuje dané výchozí materiály nebo suroviny živočišného původu, nadále vyhovuje. Součástí tohoto rozhodovacího procesu může být opětovné testování vzorků pocházejících z dřívějších odběrů od stejného dárcovského zvířete (jsou-li takové odběry prováděny), aby se určilo, který byl poslední odběr s negativním výsledkem. Ochranná lhůta pro léčiva používaná k léčbě zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat musí být zdokumentována a stanovena tak, aby byla tato zvířata na určené období z programu vyňata.
21. Zvláštní pozornost má být u zvířat využívaných jako zdroj nebo dárcovských zvířat věnována prevenci a sledování infekcí. Opatření mají zahrnovat zdroje, zařízení a podmínky pro chov, postupy zajišťování biologické bezpečnosti, režimy testování, kontrolu podestýlky a krmiv. To platí zejména pro zvířata prosta specifických patogenů, u kterých musejí být splněny konkrétní požadavky monografie Evropského lékopisu. Ustájení zvířat a sledování jejich zdravotního stavu by mělo být definováno pro další kategorie zvířat (např. zdravá hejna nebo stáda).
22. U přípravků vyráběných z transgenních zvířat má být u jedinců pocházejících ze zvířat využívaných jako zdroj zachována sledovatelnost.
23. Má se přihlížet k směrnici Rady 86/609/EHS o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely, pokud jde o

požadavky na umístění zvířat, péči a karanténu. Zvířata používaná ve výrobě a kontrole biologických léčivých látek a léčivých přípravků mají být ustájena odděleně od míst výroby a kontroly.

24. Pro různé živočišné druhy mají být definována, sledována a zaznamenávána klíčová kritéria. Může mezi ně patřit věk, hmotnost a zdravotní stav zvířat.
25. Zvířata, biologické látky a prováděné zkoušky mají být zahrnuty do systému identifikace, který zabrání jakémukoli riziku záměny a umožní kontrolovat všechna zjištěná rizika.

Dokumentace

26. K výchozím materiálům a surovinám může být zapotřebí dodatečná dokumentace ohledně zdroje, původu, distribučního řetězce, způsobu výroby a použitého testování, aby byla zajištěna přiměřená úroveň kontroly včetně mikrobiologické kvality.
27. Některé druhy přípravků mohou vyžadovat zvláštní vymezení toho, z jakých materiálů se skládá jedna výrobní šarže, zejména somatické buňky v kontextu ATMP. V autologních situacích a v dárci přizpůsobených případech by se měl za výrobní šarži považovat vyrobený přípravek.
28. V případě využití lidských dárců buněk nebo tkání je nutné zajistit plnou sledovatelnost počínaje výchozími materiály a surovinami včetně všech látek, které s buňkami nebo tkáněmi přicházejí do styku, až po potvrzení přijetí přípravku v místě jeho použití, přičemž je nutné chránit soukromí osob a důvěrnost zdravotních informací.²³ Záznamy o sledovatelnosti²⁴ musejí být uchovány po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku. Zvláštní pozornost by měla být věnována zajištění sledovatelnosti léčivých přípravků pro případy zvláštního využití, například dárci přizpůsobených buněk. Směrnice 2002/98/ES a směrnice Komise 2005/61/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí, se vztahuje na krevní složky používané jako výchozí materiál nebo surovina v procesu výroby léčivých přípravků. U ATMP musí být požadavek na sledovatelnost, pokud jde o lidské buňky včetně krvevorných buněk, v souladu se zásadami uvedenými ve směrnici 2004/23/ES a 2006/86/ES. Ustanovení potřebná pro zajištění sledovatelnosti a doby uchování mají být zapracována do technických dohod mezi odpovědnými stranami.

Výroba

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

Výchozí materiály a suroviny

31. Je nutné jasně stanovit zdroj, původ a vhodnost biologických výchozích materiálů a surovin (např. kryoprotektantů, podkladových buněk, činidel, kultivačních médií, pufrů, sér, enzymů, cytokinů a růstových faktorů). V případech, kdy potřebné zkoušky trvají dlouho, je možné zpracovat výchozí materiály dříve, než jsou výsledky zkoušek k dispozici, přičemž riziko, že materiál nemusí zkoušky splnit, a případný dopad na další šarže je nutné mít jasně na vědomí a zahrnout do posouzení dle zásad řízení rizik pro jakost. V takových případech je propuštění hotového přípravku podmíněno tím,

²³ Článek 15 nařízení 1394/2007

²⁴ Viz ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, „Podrobné pokyny ke správné klinické praxi specifické pro léčivé přípravky pro moderní terapii“

že výsledky těchto zkoušek budou vyhovující. Označení všech výchozích materiálů má splňovat požadavky odpovídající jejich stádiu výroby. Další pokyny k biologickým léčivým přípravkům lze nalézt v Části I a Doplňku 8 a k biologickým léčivým látkám v Části II.

32. Riziko kontaminace výchozích materiálů a surovin při jejich pohybu dodavatelským řetězcem musí být předmětem posouzení se zvláštním důrazem na TSE. Je nutno zohlednit také materiály, které se dostávají do přímého kontaktu s výrobním zařízením nebo přípravkem (například média používaná při media-fill a lubrikanty, jež mohou přijít do styku s přípravkem).
33. Vzhledem k tomu, že riziko plynoucí ze zanesení kontaminace a následků pro hotový přípravek je stejné nezávisle na stádiu výroby, má se při zavádění strategie kontroly pro ochranu přípravku a přípravu roztoků, pufrů a dalších přídatných látek vycházet ze zásad a pokynů uvedených v příslušném oddílu Doplňku 1. Kontroly nutné k zajištění jakosti výchozích materiálů a surovin a týkající se aseptického výrobního procesu, zejména u přípravků na buněčné bázi, jsou ještě důležitější v situacích, kdy obvykle není možná finální sterilizace, a možnosti odstranění vedlejších produktů mikrobiálního původu jsou omezené. Pokud je v registrační dokumentaci nebo v žádosti o povolení klinického hodnocení uveden přípustný typ nebo přípustná úroveň biologické zátěže, například ve fázi léčivé látky, strategie kontroly se má zaměřovat na prostředky, pomocí kterých bude stanovená úroveň dodržena.
34. V případech, kdy je nutné výchozí materiály a suroviny sterilizovat, má být sterilizace prováděna pokud možno teplem. Je-li to nutné, lze k inaktivaci biologických materiálů použít také jiné vhodné metody (např. ozáření nebo filtraci).
35. V rámci snížení biologické zátěže v souvislosti se získáváním živých tkání a buněk mohou být nutná další opatření, například použití antibiotik v počátečních fázích výroby. K tomu by docházet nemělo, ale v případech, kde je to nutné, má být jejich použití zdůvodněno a antibiotika mají být odstraněna z výrobního procesu ve fázi upřesněné v registrační dokumentaci nebo v žádosti o povolení klinického hodnocení.
36. U lidských tkání a buněk používaných jako výchozí materiály pro biologické léčivé přípravky platí, že:
 - a) Jejich odběr, darování a testování je v EU regulováno podle směrnice 2004/23/ES a příslušných prováděcích směrnic Komise. Zařízení, která je v rámci EU poskytují, musejí mít příslušná povolení od příslušného vnitrostátního orgánu (nebo orgánů) podle této směrnice a mají být ověřována v rámci řízení dodavatelů výchozích materiálů.
 - b) V případě, že jsou tyto lidské buňky nebo tkáně dováženy ze třetích zemí, musejí splňovat standardy rovnocenné se standardy Společenství, pokud jde jakost a bezpečnost, rovnocenné standardům stanoveným směrnicí 2004/23/ES. Sledovatelnost a požadavky na oznamování závažných nežádoucích reakcí jsou stanoveny směrnicí 2006/86/ES.
 - c) Mohou nastat případy, kdy zpracování buněk a tkání využívaných jako výchozí materiál pro výrobu biologických léčivých přípravků bude prováděno v tkáňových zařízeních, např. za účelem získání raných buněčných linií nebo bank před založením banky základních buněk (MCB). Tyto úkony v rámci zpracování spadají do působnosti směrnice 2004/23/ES, která stanoví, že je nutné určit odpovědnou osobu.
 - d) Dříve, než jsou tkáně a buňky zaslány výrobci léčivého přípravku, jsou propuštěny odpovědnou osobou v tkáňovém zařízení. Poté se provádějí obvyklé kontroly výchozího materiálu pro léčivé přípravky. Výrobce léčivého přípravku by měl mít k dispozici výsledky testů všech tkání nebo buněk dodaných tkáňovým zařízením. Z těchto informací je nutné vycházet při rozhodování o správném oddělování a skladování. V případech, kdy musí výroba začít dříve, než jsou k dispozici výsledky testů z tkáňového zařízení, mohou být tkáně a buňky zaslány výrobci léčivého přípravku za podmínky, že budou stanoveny kontroly, kterými se předejde křížové kontaminaci s tkáněmi a buňkami, které odpovědná osoba v tkáňovém zařízení propustila.
 - e) Přeprava lidských tkání a buněk do místa výroby se musí řídit písemnou dohodou mezi odpovědnými stranami. Výrobní místo má mít písemné doklady o splnění podmínek skladování a přepravy.
 - f) Je nutné nadále dodržovat opatření sledovatelnosti přijatá v tkáňových zařízeních a předaná příjemci nebo příjemcům a v opačném směru, včetně materiálů, které přicházejí do styku s buňkami nebo tkáněmi.

- g) Odpovědné strany (např. výrobci, tkáňová zařízení, zadavatelé, držitel rozhodnutí o registraci) mají uzavřít technickou dohodu, která určí úkoly každé ze stran, včetně odpovědné osoby a kvalifikované osoby.
37. Pokud jde o genovou terapii:²⁵
- a) U přípravků sestávajících z virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, tj. matečná inokula nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských (packaging) buněk a banka základních buněk linie hostitelských buněk.
 - b) U přípravků sestávajících z plazmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaných mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, tj. plazmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.
 - c) U geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, tj. výchozí materiály k produkci vektorových a lidských nebo zvířecích buněk.
 - d) Zásady správné výrobní praxe se aplikují již na systém bank použitého k produkci vektoru nebo plazmidu sloužícího pro genový přenos.
38. V případech, kdy se lidské nebo zvířecí buňky používají v procesu výroby jako podkladové buňky, mají být zavedeny přiměřené kontroly zaměřené na jejich získávání, testování, přepravu a skladování, včetně kontrol v souladu se směrnicí 2004/23/ES.

Systém jednotné inokulace a buněčných bank

39. Aby nedošlo k nežádoucí změně vlastností v důsledku opakovaného pomnožování nebo násobení generací, má být výroba biologických léčivých látek využívající kultivace mikroorganismů, buněčných tkání nebo pomnožování v embryích a v organismech zvířat založena vždy na systému matečného a pracovního virového inokula a/nebo systému buněčných bank. Takový systém nemusí být použitelný pro všechny typy ATMP.
40. Počet generací (zdvojování, pasáží) mezi inokulem nebo buněčnou bankou, biologickou léčivou látkou a konečným produktem se má shodovat s tím, co je uvedeno v registrační dokumentaci nebo žádosti o povolení klinického hodnocení.
41. Příprava virového inokula a buněčné banky včetně matečné a pracovní generace má v rámci řízení životního cyklu přípravku proběhnout za podmínek, u nichž lze doložit, že byly vhodné. To má zahrnovat náležitě kontrolované prostředí, které zajistí ochranu virového inokula a buněčné banky i pracovníků, kteří s nimi manipulují. Při přípravě virového inokula a buněčné banky nemá současně docházet k manipulaci s jiným živým nebo infekčním materiálem prováděné ve stejném prostoru nebo stejnými osobami. U fází před vytvořením matečného inokula a buněčné banky, kde mohou být použity pouze zásady správné výrobní praxe, má být v zájmu sledovatelnosti k dispozici dokumentace mimo jiné k otázkám souvisejícím se složkami použitými ve vývoji a případnému dopadu na bezpečnost přípravku (např. činitla biologického původu) v souvislosti s jejich původem a případně provedeným genetickým vývojem. U vakcín se použijí požadavky monografie Evropského lékopisu 2005;153 „Vakcíny pro humánní použití“.
42. Po přípravě matečné a pracovní buněčné banky a matečného a pracovního inokula mají následovat karanténní a propouštěcí postupy. Ty mají zahrnovat adekvátní charakterizaci a testování na nepřítomnost kontaminace. Přetrvávající vhodnost k použití pro daný účel má být nadále prokazována stálostí charakteristik a jakostí postupně vyráběných šarží produktu. Doklady o stabilitě a výtěžnosti inokula a bank mají být dokumentovány a tyto záznamy mají být uchovány tak, aby bylo možné hodnotit trend.
43. Inokula a buněčné banky mají být uchovávány a používány tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace nebo změny vlastností (např. skladovány v hermeticky uzavřených nádobách v plynné

²⁵ Podrobnosti viz oddíl 3.2 části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES.

fázi kapalného dusíku). Kontrolní opatření pro skladování jednotlivých inokulí a/nebo buněk ve stejném prostoru nebo zařízení mají zabránit záměně a přihlížet k infekční povaze materiálů, aby nedošlo ke křížové kontaminaci.

44. Léčivé přípravky 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 šarží z dočasné zásoby buněk omezen na počet alikvotů získaných po expanzi a nepokrývá celý životní cyklus přípravku. Změny dočasných zásob buněk má pokrývat validační protokol.
45. Obaly pro skladování mají být hermeticky uzavřeny, jasně označeny a uloženy při vhodné teplotě. Musí být vedena evidence skladových zásob. Skladovací teplotu je nutné nepřetržitě zaznamenávat a je-li použit kapalný dusík, musí se sledovat jeho hladina. Odchytky od stanovených mezí a přijímaná nápravná a preventivní opatření se mají zaznamenávat.
46. Je vhodné kultury rozdělit a skladovat je odděleně na různých místech, čímž se omezí riziko úplné ztráty. Tato místa mají být zabezpečena, jak je uvedeno v předcházejících odstavcích, prostřednictvím kontrol.
47. Podmínky skladování a manipulace jednotlivých kultur by měly být řízeny na základě shodných postupů a parametrů. Po vyjmutí ze systému jednotné inokulace / buněčných bank už by se balení neměla vracet zpět do skladu.

Provozní zásady

48. Řízení změn má brát v úvahu účinky, včetně kumulativních účinků, změn (např. procesu) na jakost, bezpečnost a účinnost hotového přípravku.
49. Hlavní výrobní (procesní) parametry nebo jiné vstupní parametry, které ovlivňují jakost přípravku, musejí být určeny, validovány, zdokumentovány a prokazatelně udržovány v rámci požadavků.
50. Strategie kontroly pro vstup položek a materiálů do výrobního prostoru má být založena na zásadách řízení rizik pro jakost. U aseptických procesů má být vstup tepelně stabilních položek a materiálů do čistého nebo čistého/uzavřeného prostoru zajišťován nejlépe prostřednictvím průchozího autoklávu nebo horkovzdušného sterilizátoru. Položky a materiály citlivé na teplo mají vstupovat přes propust s vzájemně blokovánými dveřmi, ve které se provede účinná sanitace povrchu. Sterilizace položek a materiálů prováděná na jiném místě je možná za podmínky, že mají větší počet obalů odpovídající počtu stupňů při vstupu do čistého prostoru a že vstupují přes propust s příslušnými sanitačními opatřeními.
51. Růstové vlastnosti kultivačních médií se mají prokázat jako vhodné pro účel, k němuž jsou určena. Média mají být sterilizována pokud možno in situ. Kde je to možné, měly by se pro rutinní přidávání plynů, médií, kyselin nebo zásad, protipěnicích činidel atd. používat sterilizující filtry integrované do linky vstupující do fermentoru.
52. Přidávání materiálů nebo kultur do fermentorů nebo jiných výrobních nádob a odebírání vzorků má probíhat za pečlivě kontrolovaných podmínek, aby se zabránilo kontaminaci. Je nutné pečlivě zajistit, aby při přidávání látek nebo odebírání vzorků byly výrobní nádoby správně propojeny.
53. Může se ukázat jako nutné neustále monitorovat některé výrobní procesy (např. fermentace), přičemž získané údaje mají být zahrnuty do záznamů o šarži. Při kontinuální kultivaci má být věnována zvláštní pozornost požadavkům kontroly jakosti v souvislosti s touto výrobní metodou.
54. Při odstředování a při směšování produktů může docházet k tvorbě aerosolů. Takové činnosti je nezbytné provádět v uzavřeném prostoru, aby se zabránilo křížové kontaminaci.
55. Případy náhodného úniku, zejména živých organismů, je nutné vyřešit rychle a bezpečně. Pro každý organismus nebo skupinu příbuzných organismů má být stanovena příslušná dekontaminační opatření. V případě, že se používají různé kmeny jednoho druhu bakterie nebo velmi podobné typy virů, proces dekontaminace může být validován s jedním reprezentativním kmenem, pokud neexistuje podezření, že se jejich odolnost vůči použitým látkám může výrazně lišit.

56. Pokud dojde ke zjevné kontaminaci, například únikem nebo aerosolem, nebo jde-li o potenciálně nebezpečný organismus, je nutné náležitě dezinfikovat výrobní a kontrolní materiály, včetně písemné dokumentace. V opačném případě musejí být informace přeneseny vně daný prostor jiným způsobem.
57. Pokud během výroby probíhá proces inaktivace nebo odstranění viru, je nutné přijmout opatření, aby se zabránilo opětovné kontaminaci ošetřených produktů produkty neošetřenými.
58. U produktů, které se inaktivují přidáním činidla (např. mikroorganismy při výrobě vakcín), má proces zajistit, že inaktivace živých organismů bude úplná. Kromě důkladného promíchání kultivace a inaktivačního činidla má být věnována pozornost kontaktu všech produkčních kontaktních ploch s živou kulturou a v případě potřeby přenosu do druhé výrobní nádoby.
59. V chromatografii se používají nejrůznější zařízení. K navržení strategie kontroly použití fází, kolon a souvisejícího vybavení v kampaňové výrobě a v zařízení, kde se vyrábí více přípravků, mají být využity zásady řízení rizik pro jakost. Opětovné použití téže matrice v různých fázích zpracování se nedoporučuje. Je nutné definovat kritéria přijatelnosti, provozní podmínky, metody regenerace, dobu použitelnosti a metody sanitace nebo sterilizace chromatografických kolon.
60. V případě použití ozářeného vybavení a materiálů by měly být další pokyny čerpány z Doplnku 12 EudraLex, svazek 4²⁶.
61. Má být vytvořen systém, který zajistí neporušenost a uzavřenost naplněných nádob v případě, kdy konečné přípravky nebo meziprodukty představují zvláštní riziko, a stanoveny postupy pro případ úniku nebo rozlití. Pro plnicí a balicí činnosti musejí být stanoveny postupy, kterými se zajistí dodržení mezí (např. časových a/nebo teplotních) pro daný přípravek.
62. Činnosti související s manipulací s lahvičkami obsahujícími živé biologické agens musí být prováděny tak, aby nedošlo ke kontaminaci dalších přípravků nebo úniku těchto živých agens na pracovišti nebo do vnějšího prostředí. V rámci řízení těchto rizik se má přihlížet k životaschopnosti takových organismů a jejich biologické klasifikaci.
63. Je nutné věnovat pozornost přípravě, tisku, skladování a umístování štítků včetně případných zvláštních textů u přípravků určených pro určité pacienty nebo označujících použití genetického inženýrství při výrobě obsahu a umístěných na primárním a sekundárním obalu. V případě ATMP určených k autolognímu použití má být na sekundárním obalu nebo v případě, že přípravek nemá sekundární obal, pak na jeho primárním obalu, uveden jedinečný identifikátor pacienta a nápis „pouze k autolognímu použití“.²⁷
64. Při skladování za velmi nízkých teplot je nutné ověřit, že použité štítky jsou k takovému skladování vhodné.
65. V případech, kdy jsou informace o dárci (lidském nebo zvířecím) k dispozici až po odběru a mají vliv na jakost, je nutné k tomuto faktu přihlídnout v rámci postupů pro stahování výrobků.

Kontrola jakosti

66. Průběžné výrobní kontroly mají pro zajištění jednotné jakosti biologické léčivé látky a léčivých přípravků větší význam, než tomu je u běžných přípravků. Průběžné výrobní kontroly mají být prováděny ve vhodných fázích výroby, aby se prověřily ty podmínky, které jsou důležité pro jakost hotového přípravku.
67. V případech, kdy lze skladovat meziprodukty po delší dobu (dny, týdny nebo déle), má být zvážena možnost zařazení šarží hotových přípravků vyrobených z materiálů skladovaných v rámci procesu po maximální dobu do průběžného programu stabilit.

²⁶ Pokyn VYR-32, Doplněk 12 „Používání ionizujícího záření ve výrobě LP“

²⁷ Článek 11 nařízení (ES) č. 1349/2007.

68. Některé typy buněk (např. autologní buňky používané v ATMP) mohou být k dispozici v omezeném množství a v případech, kde to registrační dokumentace umožňuje, lze vyvinout a zdokumentovat upravenou strategii provádění zkoušek a uchovávání vzorků.
69. U ATMP na buněčné bázi mají být zkoušky na sterilitu prováděny s kulturami buněk nebo buněčnými bankami neobsahujícími antibiotika, aby se tak dokázala absence bakteriální a plísňové kontaminace a bylo možné ve vhodných případech zjistit přítomnost organismů náročných na výživu.
70. U biologických léčivých přípravků s krátkou dobou použitelnosti, za kterou se pro účely tohoto doplňku považuje období 14 nebo méně dnů, které vyžadují propuštění šarže dříve, než jsou hotovy všechny zkoušky kontroly jakosti hotového přípravku (např. zkoušky na sterilitu) musí existovat vhodná strategie kontroly. Tyto kontroly se musejí zakládat na hlubokých znalostech přípravků a procesů a musejí přihlížet ke kontrolám a vlastnostem výchozích materiálů a surovin. Zásadní význam má přesný a podrobný popis celého postupu propouštění včetně povinností jednotlivých pracovníků, kteří se podílejí na hodnocení výroby a analytických dat. Musí být prováděno průběžné hodnocení efektivity systému zajišťování jakosti včetně uchovávání záznamů tak, aby bylo možné hodnotit trendy. V případech, kde vzhledem ke krátké době použitelnosti nejsou k dispozici zkoušky konečného přípravku, je zapotřebí zvážit alternativní metody získávání rovnocenných dat, které umožní počáteční propuštění šarže (např. rychlé mikrobiologické metody). Postup certifikace a propouštění šarží může probíhat ve dvou nebo více fázích:
- a) Posouzení provedené pověřenou osobou zaměřené na záznamy o výrobě šarže, výsledky monitoringu prostředí (jsou-li k dispozici), které mají zahrnovat výrobní podmínky, dále všechny odchylky od běžných postupů a dostupné analytické výsledky pro účely přezkoumání v rámci přípravy na počáteční certifikaci kvalifikovanou osobou.
 - b) Posouzení finálních analytických zkoušek a dalších informací dostupných pro účely konečného propuštění kvalifikovanou osobou.

Má existovat postup popisující opatření (včetně komunikace s nemocničním personálem), která bude nutno přijmout v případě, že výsledky nebudou odpovídat specifikaci. Takové události mají být plně prošetřeny a mají být zdokumentována příslušná nápravná a preventivní opatření, která zabrání opakování.

ČÁST B. NÁVOD PRO VYBRANÉ TYPY PŘÍPRAVKŮ

B1. PŘÍPRAVKY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU²⁸

Tyto pokyny se týkají materiálů živočišného původu, včetně materiálů pocházejících ze zařízení, jako jsou jatka. Vzhledem k tomu, že dodavatelský řetězec může být velmi rozsáhlý a složitý, je nutné zavést systém kontrol založených na principech řízení rizik pro jakost (viz také monografie Evropského lékopisu), zahrnující specifické testy v různých fázích výroby a prodeje. Má být vedena dokumentace prokazující sledovatelnost²⁹ v dodavatelském řetězci a jasné úlohy jednotlivých účastníků zpravidla včetně dostatečně podrobné a aktuální procesní mapy.

1. Mají být zavedeny programy, jejichž prostřednictvím bude u zvířat monitorován výskyt onemocnění potenciálně přenosných na lidi. Při hodnocení rizikových a riziko zmírňujících faktorů mají příslušné organizace zohledňovat zprávy o prevalenci chorob v jednotlivých zemích pocházející z důvěryhodných zdrojů, jako je například Světová organizace pro zdraví zvířat (OIE, Office International des Epizooties³⁰). Tyto zprávy je třeba doplnit informacemi získanými v rámci kontrolních a monitorovacích mechanismů používaných na národní a regionální úrovni. Součástí regionálních kontrolních systémů by měly informace o místě (např. statku nebo výkrmně), ze kterého byla zvířata získána, a o kontrolních opatřeních realizovaných během převozu na jatka.
2. Pokud jsou dodavatelem živočišných tkání jatka, má být prokázáno, že jsou provozována v souladu se standardy, které odpovídají standardům platným v EU. Měly by být zohledněny informace

²⁸ Viz také požadavky uvedené v monografii Evropského lékopisu, 0333

²⁹ Viz Eudralex, svazek 4, kapitola 5 (VYR-32, Kapitola 5 „Výroba“)

³⁰ http://www.oie.int/eng/en_index.htm

podávané organizacemi, jako je Potravinový a veterinární úřad³¹ (Food and Veterinary Office), které dohlíží nad dodržováním požadavků na kvalitu a bezpečnost potravin a právních předpisů týkajících se zdravotního stavu zvířat a rostlin v rámci EU a ve třetích zemích vyvážejících do zemí EU.

3. Opatření pro kontrolu výchozích materiálů nebo surovin v zařízeních, jako jsou jatka, mají zahrnovat prvky systému řízení jakosti, aby byla zajištěna dostatečná úroveň zaškolení personálu, sledovatelnost materiálů, kontrola a konzistentnost. Tato opatření mohou vycházet i z jiných zdrojů, než jsou Pokyny pro správnou výrobní praxi EU, ale musí u nich být prokázána srovnatelná úroveň kontroly.
4. Mají být zavedena kontrolní opatření bránící zásahům ovlivňujícím kvalitu výchozích materiálů nebo surovin, nebo opatření poskytující přehled o zásazích provedených v průběhu pohybu materiálů ve výrobním a dodavatelském řetězci, tj. pohybu mezi místy odběru, místy částečného i konečného čištění, sklady, překladišti, výrobními a prodejci. Systém zajišťující sledovatelnost má zaznamenávat informace o činnostech provedených na jednotlivých místech. Případná pochybení mají být zaznamenána, vyšetřena a následně mají být přijata příslušná opatření.
5. U dodavatelů výchozích materiálů nebo surovin mají být prováděny pravidelné audity ověřující dodržování kontrolních opatření v různých fázích výroby. Problémy mají být vyšetřovány v rozsahu odpovídajícím jejich významu a pro tento účel má být k dispozici kompletní dokumentace. Dále mají být k dispozici systémy zajišťující přijetí účinných nápravných a preventivních opatření v případě potřeby.
6. Buňky, tkáně a orgány určené pro výrobu léčivých přípravků založených na xenogenních buňkách mají být získávány pouze ze zvířat chovaných v zajetí (bariérový chov) speciálně za tímto účelem. Pro tyto účely v žádném případě nemohou být použity buňky, tkáně nebo orgány z divoce žijících zvířat nebo zvířat usmrcených na jatkách. Stejně tak nelze použít tkáně transgenních zvířat první generace. U těchto zvířat je třeba monitorovat zdravotní stav a vést o něm dokumentaci.
7. V případě přípravků pro xenogenní buněčnou terapii je nutné řídit se příslušnými pokyny pro opatrování a testování živočišných buněk. Uvádíme zde odkaz na Pokyn Evropské lékové agentury (EMA) pro výrobu přípravků založených na xenogenních buňkách³².

B2. ALERGENOVÉ PŘÍPRAVKY

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

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

B3. IMUNOSÉRA ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU

1. Zvláštní péči je třeba věnovat kontrole antigenů živočišného původu, tak aby byla zajištěna jejich kvalita, konzistentnost a nepřítomnost cizích agens. Příprava materiálů používaných k imunizaci zdrojových

³¹ http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

³² EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009.

zvířat (např. antigeny, hapteny, nosiče, stabilizační agens) a uskladnění těchto materiálů bezprostředně před imunizací má být v souladu s dokumentovanými postupy.

2. Schémata imunizace, kontrolních odběrů krve a odběrů před sklizní buněk mají být v souladu s postupy schválenými v registrační dokumentaci nebo v žádosti o povolení klinického hodnocení.

3. Výrobní podmínky pro přípravu fragmentů protilátek (např. Fab nebo $F(ab')_2$) a jakékoli další úpravy musejí být v souladu s validovanými a schválenými parametry. Pokud se takové enzymy skládají z několika složek, má být zajištěna jejich konzistentnost.

B4. VAKCÍNY

1. Pokud jsou ve vakcíně používána vejce, má být zajištěn odpovídající zdravotní stav všech hejn (tj. buď hejna prostá specifikovaných patogenů nebo zcela zdravá hejna) použitých k jejich výrobě.

2. Musí být validována neporušenost nádob pro uchovávání meziproductů a doba skladovatelnosti.

3. Nádoby obsahující inaktivované přípravky nemají být otevírány ani se z nich nemají odebírat vzorky v místech, kde se vyskytují živé biologické agens.

4. Pořadí, v jakém budou při přípravě meziproductů nebo konečných produktů přidávány účinné látky, adjuvanty a pomocné látky, musí odpovídat specifikacím.

5. Pokud jsou při výrobě nebo testování používány organismy s vyšší úrovní biologické nebezpečnosti (např. kmeny použité ve vakcínách proti pandemickým onemocněním), je nutno přijmout opatření k jejich uzavření. Tato opatření musí být schválena příslušným národním orgánem/orgány a schvalovací dokumenty musí být k dispozici pro účely ověření.

B5. REKOMBINANTNÍ PŘÍPRAVKY

1. Procesní podmínky růstu buněk, exprese proteinů a purifikace musí odpovídat validovaným parametrům, aby byl zajištěn konzistentní produkt s předem definovaným rozsahem nečistot odpovídajícím schopnosti používaného procesu snižovat jejich výskyt na přijatelnou úroveň. V závislosti na typu buňky použité k přípravě mohou být vyžadována přísnější opatření k vyloučení přítomnosti virů. Pokud je při výrobě využívána opakovaná sklizeň, nemá doba kontinuální kultivace překročit stanovené limity.

2. Proces čištění od nežádoucích proteinů z hostitelských buněk, od nukleových kyselin, karbohydrátů, virů a jiných nečistot musí splňovat validované limity.

B6. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

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

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

3. Výrobní podmínky při přípravě fragmentů protilátek (např. Fab, $F(ab')_2$, scFv) a další úpravy (např. radioaktivní značení, konjugace, chemické navázání) musejí být v souladu s validovanými parametry.

B7. PŘÍPRAVKY Z TRANSGENNÍCH ZVÍŘAT

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

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

B8. PŘÍPRAVKY Z TRANSGENNÍCH ROSTLIN

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

1. Mohou být zapotřebí další opatření nad rámec požadavků uvedených v části A s cílem zabránit kontaminaci bank základních a pracovních transgenních buněk vnějšími rostlinnými materiály a cizími agens. Je nutné monitorovat stabilitu genu v rámci definovaného počtu generací.
2. Rostliny mají být jasně a jednoznačně označeny a v průběhu celého kulivačního období mají být v pravidelných intervalech ověřovány jejich klíčové vlastnosti včetně zdravotního stavu, aby byla zajištěna shodná kvalita výnosů jednotlivých plodin.
3. Mají být přijata bezpečnostní opatření pro ochranu rostlin, aby se minimalizovalo jejich vystavení kontaminaci mikrobiologickými agens a křížové kontaminaci cizími rostlinami. Mají být zavedena opatření bránící kontaminaci přípravku látkami, jako jsou pesticidy či hnojiva. Má být zaveden monitorovací program s dokumentací všech výsledků. Jakékoli odchylky od normálu mají být vyšetřeny a má být posouzen jejich vliv na další používání dané plodiny ve výrobním programu.
4. Mají být definovány podmínky, za kterých mohou být rostliny staženy z výroby. Mají být stanoveny limity přijatelnosti pro materiály (např. hostitelské proteiny), které mohou ovlivňovat proces purifikace. Vždy má být ověřeno, že výsledky odpovídají schváleným parametrům.
5. Je třeba vést dokumentaci o podmínkách prostředí (teplota, déšť), které mohou ovlivňovat kvalitu a výnos rekombinantních proteinů ve fázi pěstování rostlin, kultivace, sklizně a skladování sklizeného materiálu. Při výběru sledovaných kritérií mají být zohledněny principy stanovené v dokumentech, jako je Pokyn pro správné postupy pěstování a sběru výchozích materiálů rostlinného původu³³ vydaný Výborem pro rostlinné léčivé přípravky.

B9. PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII

Definice léčivých přípravků pro genovou terapii (GT) je uvedena v části IV, bodě 2.1 přílohy směrnice 2001/83/ES.

Léčivé přípravky pro genovou terapii mohou být různého typu (přípravky genové terapie obsahující sekvence rekombinantních nukleových kyselin nebo geneticky modifikované organismy či viry a léčivé přípravky

³³ Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

genové terapie obsahující geneticky modifikované buňky). Pokyny uvedené v tomto oddíle se vztahují na všechny tyto typy. Na léčivé přípravky pro genovou terapii vyrobené na buněčné bázi se mohou vztahovat také některé pokyny uvedené v oddíle B10 části B.

1. Vzhledem k tomu, že buňky používané při výrobě léčivých přípravků pro genovou terapii jsou získávány buď z lidských jedinců (autologní nebo alogenní buňky) nebo ze zvířat (xenogenní buňky), existuje zde riziko kontaminace cizími agens. Zvláštní pozornost je třeba věnovat oddělení autologního materiálu získaného z infikovaných dárců. Rozsah kontrolních opatření a testů používaných v případě těchto výchozích materiálů, kryoprotektantů, kultivačních médií, buněk a vektorů má vycházet ze zásad řízení rizik pro jakost a má být v souladu s registrační dokumentací nebo žádostí o povolení klinického hodnocení. Buněčné linie používané pro výrobu virových vektorů a jim příslušná kontrolní opatření a testy mají rovněž vycházet ze zásad řízení rizik pro jakost. V případě potřeby má být zaveden systém jednotné inokulace virů a systém buněčných bank.
2. Faktory, jako je charakter genetického materiálu, typ vektoru (virový nebo nevírový) a typ buněk, mají význam z hlediska rozsahu potenciálních nečistot, cizích agens a křížové kontaminace, které je třeba brát v úvahu při tvorbě celkové strategie zaměřené na minimalizaci rizik. Tato strategie má být použita jako základ pro přípravu výrobního postupu, výrobních skladovacích zařízení a vybavení, čistících a dekontaminačních postupů a postupů pro balení, značení a distribuci.
3. Výroba a testování léčivých přípravků pro genovou terapii klade zvláštní požadavky na bezpečnost a kvalitu konečného produktu a na bezpečnost z hlediska příjemců léčby a personálu. Bezpečnost obsluhujícího personálu, životního prostředí a pacientů má být zajištěna na základě vyhodnocení možných rizik a má být zaveden systém kontroly vycházející z tříd nebezpečnosti pro živé organismy. Dále mají být přijata bezpečnostní opatření stanovená místními i mezinárodními právními předpisy.
4. Průchod personálu (včetně personálu odpovědného za kontrolu jakosti a údržbu) a tok materiálu včetně skladování a testování (např. výchozí materiály, vzorky odebrané během výroby, vzorky hotového konečného produktu a vzorky pro monitorování prostředí) mají být řešeny v souladu s principy řízení rizik pro jakost. Pokud je to možné, měl by být používán jednosměrný tok či průchod. Přitom je třeba brát v úvahu pohyb mezi prostory, v nichž se nacházejí různé geneticky modifikované organismy, a prostory, kde se vyskytují organismy bez genetické modifikace.
5. Při projektování výrobních prostor a jejich vybavení mají být zohledněny zvláštní metody čištění a dekontaminace vyžadované v případě používání daného typu organismů. Pokud je to možné, má být program monitoringu prostředí doplněn metodami detekce přítomnosti specifických organismů kultivovaných v daném prostoru.
6. V případě použití vektorů s omezenou replikací mají být zavedena opatření bránící proniknutí divokých virů, které by mohlo vést k vytvoření rekombinantních vektorů schopných replikace.
7. Má být zaveden nouzový plán pro případ náhodného úniku životaschopných organismů. Součástí tohoto plánu mají být metody a procesy pro uzavření organismů, ochranu obsluhujícího personálu, čištění, dekontaminaci a návrat do výroby. Dále má být provedeno zhodnocení vlivu úniku na bezprostředně související přípravky i ostatní produkty vyskytující se v dotčených prostorách.
8. Zařízení pro výrobu virových vektorů mají být oddělena od ostatních prostor prostřednictvím zvláštních opatření, jejichž účinnost musí být prokázána. Pokud je to možné, mají být používány uzavřené systémy. Při odběru vzorků, přidávání materiálu a transferech je třeba postupovat tak, aby nedošlo k úniku virového materiálu.
9. V jednom prostoru není možné souběžně vyrábět různé virové vektory pro genovou terapii. Souběžná výroba nevírových vektorů v jednom prostoru má být řízena v souladu s principy řízení rizik pro jakost. U procesů používaných při změně výrobní kampaně je třeba prokázat jejich účinnost.
10. Popis výroby vektorů a geneticky upravených buněk má být dostatečně detailní, aby byla zajištěna sledovatelnost přípravku od výchozích materiálů (plazmidy, předmětný gen a regulační sekvence, buněčné banky, virové nebo nevírové vektory) až po konečný přípravek.
11. Přeprava přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo jsou na nich založeny, má probíhat v souladu s příslušnými právními předpisy.

12. Při ex-vivo transferu genů do recipientních buněk je třeba dodržet následující zásady:
- (a) Mají probíhat ve speciálně vyčleněných zařízeních určených pro tyto činnosti a vybavených uzavíracím systémem.
 - (b) Jsou vyžadována opatření (včetně zásad uvedených v odstavci 10 v Části A) minimalizující riziko křížové kontaminace a pomíchání buněk jednotlivých pacientů, včetně schválených postupů pro čištění a úklid. Souběžné používání různých virových vektorů má podléhat kontrolám podle zásad řízení rizik pro jakost. Některé virové vektory (např. retroviry nebo lentiviry) lze v procesu výroby geneticky modifikovaných buněk použít pouze za předpokladu, že u nich bylo prokázáno, že nejsou kontaminovány vektorem schopným replikace.
 - (c) Je nutné splnit požadavky na sledovatelnost. Má existovat jasná definice šarže, od zdroje buněk po nádoby s konečným přípravkem.
 - (d) U přípravků, ve kterých jsou k přenosu genu použity nebiologické prostředky, musí být testovány a zdokumentovány jejich fyzikálně-chemické vlastnosti.

B10. PŘÍPRAVKY PRO SOMATOBUNĚČNOU A XENOGENNÍ TERAPII A PŘÍPRAVKY TKÁŇOVÉHO INŽENÝRSTVÍ

Definice léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii (SCT) je uvedena v článku 2.2 části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES. Definice léčivých přípravků tkáňového inženýrství je uvedena v článku 2, oddíle 1, písmeni b) nařízení (ES) č. 1394/2007 Evropského parlamentu a Rady ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. Na přípravky vyrobené na bázi geneticky modifikovaných buněk, které nejsou klasifikovány jako přípravky pro genovou terapii, se mohou vztahovat některé z pokynů uvedených v oddíle B9.

1. Při výrobě těchto přípravků mají být používány schválené zdroje (tj. registrované léčivé přípravky nebo zdravotnické prostředky s označením CE) doplňkových látek (např. buněčné výrobky, biomolekuly, biomateriály, chemické látky, nosné struktury nebo matrice), pokud jsou k dispozici.
2. Pokud jsou součástí přípravku zdravotnické prostředky, včetně prostředků vyrobených na zakázku:
 - (a) Má být uzavřena písemná dohoda mezi výrobcem léčivého přípravku a výrobcem zdravotnického prostředku, ve které mají být uvedeny dostatečně podrobné informace o zdravotnickém prostředku, aby během výroby léčivých přípravků pro moderní terapii nedošlo k pozměnění jeho vlastností. Součástí smlouvy má být i požadavek kontroly navrhovaných změn zdravotnického prostředku.
 - (b) Součástí dohody má být i požadavek na výměnu informací o případných odchylkách při výrobě zdravotnického prostředku.
3. Vzhledem k tomu, že somatické buňky se získávají buď z lidských jedinců (autologní nebo alogenní) nebo ze zvířat (xenogenní), existuje potenciální riziko jejich kontaminace cizími agens. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby byl oddělen autologní materiál získaný z infikovaných dárců. Pro tyto zdrojové materiály mají být zajištěna dostatečně rozsáhlá kontrolní opatření a testy.
4. Pokud není možné hotový přípravek sterilizovat pomocí standardních metod, jako je filtrace, mají být jednotlivé kroky v rámci výroby prováděny asepticky.
5. Zvláštní pozornost má být věnována dodržení specifických požadavků ve všech stádiích kryoprezervace, jako jsou např. požadavky na rychlost změny teploty při mražení a rozmrazování. Typ skladovací komory a proces umístování a vyhledávání materiálu má být volen tak, aby bylo minimalizováno riziko křížové kontaminace, zachována kvalita přípravků a umožněno jejich přesné vyhledávání. Mají být zavedeny dokumentované postupy pro bezpečné používání a skladování přípravků s pozitivními serologickými markery.
6. Zkoušky na sterilitu mají být prováděny s buněčnými kulturami nebo buněčnými bankami neobsahujícími antibiotika, aby se tak dokázala absence bakteriální a plísňové kontaminace a bylo možné zjistit přítomnost organismů náročných na výživu.
7. V odůvodněných případech má být zaveden program monitorování stability a má být uchováváno dostatečné množství referenčních a retenčních vzorků pro účely dalších zkoušek.

DEFINICE POJMŮ K DOPLŇKU 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Genový přenos (Gene transfer). Proces prováděný za účelem přenosu genu do buněk s využitím systému genové exprese, který se nazývá vektor a může být virového nebo nevirového původu. Po přenosu genu jsou buňky označovány jako geneticky modifikované nebo transgenní buňky.

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

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

In-vivo. Procesy realizované v živých organismech.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prostý specifikovaných patogenů (Specified pathogen free – SPF). Živočišný materiál (např. kuřata, embrya nebo buněčné kultury) používaný k výrobě nebo kontrole jakosti biologických léčivých přípravků získaných ze skupin (např. z hejna nebo stáda) zvířat prostých specifikovaných patogenů. Takové hejno nebo stádo je definováno jako skupina zvířat sdílejících společné prostředí ošetřovaných vlastními ošetřovateli, která nepřicházejí do kontaktu se skupinami, které specifikovaných patogenů prosty nejsou.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vektor (Vector): prostředek přenosu genetické informace z jedné buňky či organismu do jiného, např. plazmid, lipozom či virus.

Virový vektor (Viral vector). Vektor získaný z viru upravený technikami molekulární biologie tak, aby v něm zůstaly zachovány některé, avšak nikoli všechny geny mateřského viru.

Pokud dojde k odstranění genů odpovědných za schopnost replikace viru, je vektor neschopný replikace.

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

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

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

Zoonóza (Zoonosis). Onemocnění zvířat přenosné na člověka.

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