

SMJERNICE
od 22.11.2017. godine
DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE ZA LJEKOVE ZA NAPREDNU
TERAPIJU

Sadržaj

1. Uvod	6
1.1. Područje primjene	6
Uloga nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzora	7
1.2. Opšta načela	7
Farmaceutski sistem kvaliteta	7
2. Pristup temeljen na riziku	9
2.1. Uvod	9
2.2. Primjena pristupa temeljenog na riziku od strane proizvođača ATMP	9
Ispitivani ATMP	10
Odobreni ATMP	11
2.3. Primjeri primjene pristupa temeljenog na riziku	11
2.3.1. RBA u vezi sa sirovinama	11
2.3.2. RBA u vezi sa strategijom ispitivanja	12
2.3.3. Dodatna razmatranja relevantna za ATMP koji nisu podložni značajnoj manipulaciji	13
2.3.4. Dodatna razmatranja relevantna za ispitivane ATMP	14
3. Osoblje	15
3.1. Opšta načela	15
3.2. Obuka	15
3.3. Higijena	16
3.4. Ključno osoblje	17
4. Prostorije	18
4.1. Opšta načela	18
4.2. Pogon za više proizvoda	19
Istovremena proizvodnja različitih serija/proizvoda	19
4.2.1. Odvajanje po mjestu:	19
4.2.2. Vremenska odvojenost:	20
4.3. Proizvodni prostori	20
4.3.1. Dizajn i konstrukcija	20
4.3.2. Aseptično okruženje	21
Čista područja	22
4.3.3. Praćenje okruženja	23
Praćenje neživih čestica	23
Praćenje živih čestica	25
Pritisak vazduha	26

4.3.4. Odvodi	26
4.4. Skladišni prostori	26
4.5. Područja kontrole kvaliteta	27
4.6. Pomoćna područja	27
5. Oprema	27
5.1. Opšta načela	27
5.2. Održavanje, čišćenje, popravka	28
6. Dokumentacija	29
6.1. Opšta načela	29
6.2. Specifikacije i uputstva	29
Ispitivani ATMP: Dosije specifikacija proizvoda	31
6.3. Zapisi/izvještaji	32
6.4. Ostala dokumentacija	33
6.5. Čuvanje dokumenata	34
6.6. Podaci o sljedivosti	34
7. Polazni materijali i sirovine	35
7.1 Opšta načela	35
7.2. Sirovine	36
7.3. Polazni materijali	37
Obrada polaznih materijala	39
Dodatna razmatranja za ksenogene ćelije i tkiva:	39
8. Sistem sjemenskih serija i ćelijskih banaka	40
Ćelijska zaliha	41
Ćelijske zalihe/banke i virusne sjemenske zalihe uspostavljene izvan GMP uslova prije stupanja na snagu Regulative 1394/2007	42
9. Proizvodnja	42
9.1. Opšta načela	42
9.2. Rukovanje dolaznim materijalima i proizvodima	43
9.3. Pomoćni sistemi	44
9.3.1. Voda	44
9.3.2. Medicinski gasovi	44
9.3.3. Čista para	44
9.4. Sprečavanje unakrsne kontaminacije u proizvodnji	45
9.5. Aseptična proizvodnja	46
9.5.1. Opšta načela	46
9.5.2. Validacija aseptične obrade	48

9.5.3. Sterilizacija	50
9.6. Ostala načela rada.....	50
9.7. Pakovanje.....	51
Dodatni zahtjevi za ispitivane ATMP	51
9.8. Gotovi proizvodi.....	52
9.9. Odbačeni, oporavljeni i vraćeni materijali	52
10. Kvalifikacija i validacija.....	53
10.1. Kvalifikacija prostora i opreme.....	53
10.1.1. Opšta načela	53
10.1.2. Koraci procesa kvalifikacije.....	54
Postavljanje specifikacija korisničkih zahtjeva:	54
Kvalifikacija dizajna (DQ):.....	54
Provjera usaglašenosti sa specifikacijama korisničkih zahtjeva:	54
Dokumentacija:	55
10.2. Validacija čišćenja	55
Pristup za istraživačke ATMP	56
10.3. Validacija procesa	57
Validacija sa zamjenskim materijalima.....	57
Pristupi istovremenoj validaciji	58
Strategija validacije za usko povezane proizvode	58
Istraživački ATMP.....	58
10.4. Validacija metoda ispitivanja	59
Ispitivani ATMP-ovi	59
10.5. Validacija uslova prevoza.....	59
11. Kvalifikovano lice i puštanje serije.....	60
11.1. Opšta načela	60
11.2. Kvalifikovano lice.....	60
Uvezeni ATMP	60
Oslanjanje na procjene GMP od strane trećih strana, npr. audit.....	61
Uključenost više od jednog QP	61
11.3. Puštanje serije	62
11.3.1. Postupak puštanja serije	62
Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP.....	63
11.3.2. Puštanje serije prije dobijanja rezultata ispitivanja kontrole kvaliteta	64
11.3.3. Postupak puštanja serije u slučajevima decentralizovane proizvodnje	64
11.4. Rješavanje neplaniranih odstupanja.....	65

11.5. Primjena proizvoda izvan specifikacija	66
12. Kontrola kvaliteta	66
12.1. Opšta načela	66
12.2. Uzorkovanje.....	67
12.2.1. Opšta načela	67
12.2.2. Čuvanje uzoraka	67
12.3. Ispitivanje	69
Tehnički prijenos metoda ispitivanja	70
12.4. Program kontinuirane stabilnosti.....	70
13. Povjerene aktivnosti.....	71
13.1. Opšta načela	71
13.2. Obveze davaoca ugovora	71
13.3. Obveze primaoca ugovora.....	71
14. Defekti kvaliteta i povlačenje proizvoda	72
14.1. Defekti kvaliteta	72
Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP.....	73
14.2. Povlačenje proizvoda i druge mjere za smanjenje rizika.....	73
Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP.....	74
15. Mjere kontrole okruženja za ATMP koji sadrže ili se sastoje od GMO	74
16. Rekonstitucija proizvoda nakon puštanja serije.....	75
16.1. Aktivnosti rekonstitucije	75
16.2. Obveze proizvođača ATMP u vezi s aktivnostima rekonstitucije	75
17. Automatizovana proizvodnja ATMP	76
17.1. Opšta načela	76
17.2. Automatizovana oprema	76
17.3. Osoblje	77
17.4. Prostorije	77
17.5. Proizvodnja i validacija procesa	77
17.6. Kvalifikovano lice i sertifikacija serije.....	78
Glosar	78

1. Uvod

1.1. Područje primjene

1.10. Usaglašenost sa dobrom proizvođačkom praksom (*Good manufacturing practice*, u daljem tekstu: GMP) obavezna je za sve lijekove kojima je odobreno stavljanje u promet. Slično tome, proizvodnja ispitivanih lijekova mora biti u skladu sa GMP. Ljekovi za naprednu terapiju koji se primjenjuju pacijentima u skladu sa članom 3 stav 7 Direktive 2001/83/EZ¹ (tzv. „bolničko izuzeće“) moraju da se proizvode u skladu sa ekvivalentnim standardima kvaliteta kao i proizvodnja lijekova za naprednu terapiju za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet.

1.11. Član 5 Regulative (EC) broj 1394/2007² daje mandat Komisiji da izradi smjernice dobre proizvođačke prakse specifične za lijekove za naprednu terapiju (*Advanced therapy medicinal product*, u daljem tekstu: ATMP). Član 63 stav 1 Regulative (EU) broj 536/2014³ takođe ovlašćuje Komisiju da donese i objavi detaljne smjernice dobre proizvođačke prakse koje se primjenjuju na ispitivane lijekove.

1.12. Ove smjernice razvijaju zahtjeve GMP koji treba da se primjenjuju u proizvodnji ATMP kojima je odobreno stavljanje u promet i ATMP koji se koriste u kliničkim ispitivanjima. Ove smjernice se ne primjenjuju na druge lijekove osim ATMP. Detaljne smjernice iz člana 47 stav 2 Direktive 2001/83/EC⁴ i člana 63 stav 1 Regulative (EU) broj 536/2014 ne primjenjuju se na ATMP, osim ako se na to posebno ne upućuje ovim smjernicama.

1.13. U ovim smjernicama, pojam ATMP treba shvatiti kao da se odnosi i na lijekove za naprednu terapiju kojima je odobreno stavljanje u promet i na lijekove za naprednu terapiju koji se ispituju ili koriste kao referentni lijek u kliničkom ispitivanju (tj. ispitivani lijekovi za naprednu terapiju). Kada su posebne odredbe relevantne samo za lijekove za naprednu terapiju kojima je odobreno stavljanje u promet, koristi se pojam „odobreni ATMP“. Kada su posebne odredbe relevantne samo za ispitivane lijekove za naprednu terapiju, koristi se izraz „ispitivani ATMP“.

1.14. Nijedna odredba u ovim smjernicama (uključujući pristup baziran na riziku) ne može se smatrati odstupanjem od uslova iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Međutim, napominje se da se postupci i informacije navedene u dokumentaciji o ispitivanom lijeku mogu izmijeniti bez prethodne saglasnosti Instituta.⁵ U čitavom ovom dokumentu, pojam „dozvola za sprovođenje kliničkog ispitivanja“ treba shvatiti kao da uključuje i nesusštinske izmjene i/ili dopune koje su izmijenjene u dokumentaciji o ispitivanom lijeku.

1.15. Ove smjernice nemaju namjeru da ograniče razvoj novih koncepata novih tehnologija. Iako ovaj dokument opisuje standardna očekivanja, proizvođači mogu da primijene

¹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, 2001 OJ L311/67.

² Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L324, 10.12.2007, p.121)

³ Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (OJ L158, 27.5.2014, p.1).

⁴ Guidelines published in Volume 4 of EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

⁵ Regulation (EU) No 536/2014

alternativne pristupe ako se dokaže da alternativni pristup može da ispuni isti cilj. Svako primijenjeno prilagođavanje mora da bude kompatibilno sa potrebom obezbjeđivanja kvaliteta, sigurnosti, efikasnosti i sljedivosti proizvoda. Pored toga, naglašava se da je potrebno održati usaglašenost sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

Uloga nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzora

1.16. Da bi proizvođač bio usaglašen sa GMP, neophodna je saradnja između proizvođača i nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet (ili, u slučaju ispitivanih ATMP, proizvođača i sponzora).

1.17. Proizvođač treba da se pridržava specifikacija i uputstava koje je dostavio sponzor/nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet. Sponzor/nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet je odgovoran da obezbijedi da su specifikacije/uputstva dostavljeni proizvođaču u skladu sa uslovima iz dozvole za kliničko ispitivanje/stavljanje lijeka u promet. O varijacijama istih proizvođač se obavještava bez odlaganja.

1.18. Važno je da nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzor brzo dostavi proizvođaču sve informacije koje su relevantne za proces proizvodnje, kao i sve informacije koje mogu uticati na kvalitet, bezbjednost i efikasnost lijeka (npr. istorijat ćelijske linije). Komunikacija relevantnih informacija treba da bude iscrpna.

1.19. Proizvođači zauzvrat treba da informišu nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzora o svim informacijama koje su prikupljene u kontekstu proizvodnih aktivnosti i koje su relevantne za kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka.

1.20. Obaveze nosioca odobrenja za stavljanje lijeka u promet/sponzora i proizvođača, kao i međusobne obaveze treba da se definišu u pisanom obliku. U slučaju ispitivanih lijekova, sporazum između sponzora i proizvođača treba posebno da predvidi dijeljenje izvještaja o inspekciji i razmjeni informacija o pitanjima kvaliteta.

1.2. Opšta načela

1.21. Kvalitet igra glavnu ulogu u profilu bezbjednosti i efikasnosti ATMP. Proizvođač ATMP je odgovoran za obezbjeđivanje sprovođenja odgovarajućih mjera za zaštitu kvaliteta lijeka (tzv. „farmaceutski sistem kvaliteta”).

Farmaceutski sistem kvaliteta

1.22. „Farmaceutski sistem kvaliteta” je ukupan zbir sporazuma preduzetih u cilju obezbjeđivanja da su lijekovi kvaliteta potrebnog za njihovu namijenjenu upotrebu.

1.23. Veličina kompanije i kompleksnost aktivnosti treba da se uzmu u obzir prilikom dizajniranja farmaceutskog sistema kvaliteta. Viši menadžment treba da bude aktivno uključen kako bi se obezbijedila efikasnost farmaceutskog sistema kvaliteta. Dok neki aspekti mogu biti

na nivou čitave kompanije, efikasnost farmaceutskog sistema kvaliteta obično se dokazuje na nivou mjesta proizvodnje.

1.24. Usaglašenost sa GMP je ključni dio farmaceutskog sistema kvaliteta. Posebno, putem farmaceutskog sistema kvaliteta obezbjeđuje se da:

- i. je osoblje odgovarajuće obučeno i da postoji jasna raspodjela odgovornosti;
- ii. da su prostorije i oprema odgovarajući za namjeravanu upotrebu i da postoji odgovarajuće održavanje istih;
- iii. da postoji odgovarajući sistem dokumentacije koji obezbjeđuje da su utvrđene odgovarajuće specifikacije za materijale, međuproizvode, *bulk* proizvode i gotove lijekove, da je proizvodni proces jasno shvaćen i da se vode odgovarajuće evidencije;
- iv. da je proizvodni proces odgovarajući kako bi se obezbijedila dosljedna proizvodnja (prikladna relevantnoj fazi razvoja), kvalitet proizvoda i njegova usaglašenost sa relevantnim specifikacijama;
- v. da postoji sistem kontrole kvaliteta koji je operativno nezavisan od proizvodnje;
- vi. postoje aranžmani za prospektivnu evaluaciju planiranih promjena i njihovo odobrenje prije sprovođenja uzimajući u obzir regulatorne zahtjeve (tj. postupak varijacija u slučaju odobrenih ATMP ili postupak odobravanja suštinske izmjene i/ili dopune kliničkog ispitivanja u slučaju ispitivanih ATMP, kao i za evaluaciju implementiranih izmjena;
- vii. defekti kvaliteta i odstupanja u procesu se identifikuju što je prije moguće, uzroci se istražuju i preduzimaju se odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mjere;
- viii. implementiraju se odgovarajući sistemi kako bi se obezbijedila sljedivost ATMP i njihovih polaznih materijala i sirovina.

Kontinuirana procjena efikasnosti sistema obezbjeđivanja kvaliteta je važna. Rezultati parametara identifikovanih kao atribut kvaliteta ili kao kritičan treba da se prati i provjerava kako bi se obezbijedila njihova međusobna usklađenost. Proizvođač treba da sprovodi samoinspekcije kao dio farmaceutskog sistema kvaliteta kako bi nadzirao implementaciju i poštovanje GMP i predložio sve potrebne korektivne mjere i/ili preventivne radnje. O takvim samoinspekcijama i svim korektivnim radnjama koje se naknadno preduzmu treba da se vodi evidencija.

1.26. U slučaju odobrenih ATMP, pregledi kvaliteta treba da se sprovede godišnje kako bi se provjerila adekvatnost i dosljednost postojećih procesa i kako bi se istakli svi trendovi i utvrdile mogućnosti za poboljšanja proizvoda i/ili procesa. Opseg pregleda kvaliteta treba da se odredi količinom proizvedenih proizvoda i da li su uvedene promjene u proces proizvodnje (tj. pregled kvaliteta mora biti opsežniji kada je proizveden veliki broj serija/velika količina proizvoda nego u slučaju malog broja serija/male količine proizvoda; pregled kvaliteta takođe treba da bude opsežniji kada su promjene u procesu proizvodnje uvedene tokom određene godine nego kada nisu uvedene nikakve promjene). Pregledi kvaliteta mogu da se grupišu prema vrsti proizvoda gdje je to naučno opravdano.

1.27. Proizvođač i, kada se radi o drugom pravnom licu, nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet trebaju da procijene rezultate pregleda i da li su potrebne korektivne i/ili preventivne mjere.

2. Pristup temeljen na riziku

2.1. Uvod

2.10. ATMP su kompleksni lijekovi i rizici se mogu razlikovati u zavisnosti od vrste lijeka, prirodi/karakteristikama polaznih materijala i nivou složenosti procesa proizvodnje. Takođe je prepoznato da gotov proizvod može da uključuje određeni nivo varijabilnosti zbog upotrebe bioloških materijala i/ili složenih koraka manipulacije (npr. uzgoj ćelija, manipulacije koje mijenjaju funkciju ćelija itd.). Pored toga, proizvodnja i testiranje autolognih ATMP (i alogernih proizvoda u scenariju odgovarajućeg donora) predstavlja specifične izazove i strategije implementirane kako bi se obezbijedio visok nivo kvaliteta i moraju biti prilagođene ograničenjima procesa proizvodnje, ograničenim veličinama serija i inherentnoj varijabilnosti polaznog materijala.

9 2.11. ATMP su u prvom planu naučnih inovacija i područje doživljava brze tehnološke promjene koje takođe utiču na procese proizvodnje. Na primjer, pojavljuju se novi proizvodni modeli kako bi se riješili specifični izazovi ATMP (npr. decentralizovana proizvodnja autolognih proizvoda). Osim toga, ATMP se takođe često razvijaju u akademskom ili bolničkom okruženju koje djeluje pod sistemima kvaliteta koji se razlikuju od onih koji se obično zahtijevaju za proizvodnju konvencionalnih lijekova.

2.12. Iz toga slijedi da je pri utvrđivanju zahtjeva GMP koji se primjenjuju na ATMP potrebno prepoznati određeni nivo fleksibilnosti kako bi proizvođač ATMP mogao da sprovede mjere koje su najprikladnije s obzirom na specifične karakteristike procesa proizvodnje i proizvoda. To je posebno važno u slučaju ispitivanih ATMP, posebno u ranim fazama kliničkih ispitivanja (faza I i faza I/II), zbog često nepotpunog znanja o proizvodu (npr. potentnost), kao i promjenjive prirode rutina (kako bi se proces proizvodnje prilagodio povećanom znanju o proizvodu).

2.2. Primjena pristupa temeljenog na riziku od strane proizvođača ATMP

2.13. Pristup zasnovan na riziku (*Risk-Based Approach, RBA*) primjenjiv je na sve vrste ATMP. Primjenjuje se na jednak način na sve tipove okruženja. Atributi kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti ATMP i usaglašenost sa GMP treba da se obezbijede za sve ATMP, bez obzira na to da li su li razvijeni u bolnici, akademskom ili industrijskom okruženju.

2.14. Proizvođači su odgovorni za kvalitet ATMP koje proizvode. Pristup zasnovan na riziku omogućava proizvođaču da osmisli organizacione, tehničke i strukturne mjere koje se uvode radi usaglašenosti sa GMP, i da na taj način obezbijedi kvalitet, u skladu sa specifičnim rizicima proizvoda i procesa proizvodnje. Iako pristup zasnovan na riziku donosi fleksibilnost, on takođe podrazumijeva da je proizvođač odgovoran za uvođenje mjera kontrole/ublažavanja koje su potrebne za rješavanje specifičnih rizika proizvoda i procesa proizvodnje.

2.15. Rizici kvaliteta povezani sa ATMP u velikoj mjeri zavise od bioloških karakteristika i porijekla ćelija/tkiva, bioloških karakteristika vektora (npr. kompetencija replikacije ili reverzna transkripcija) i transgena, nivou i karakteristikama eksprimiranog proteina (za lijekove

za gensku terapiju), svojstvima drugih nećelijskih komponenti (polazni materijali, matrice) i procesu proizvodnje.

2.16. Prilikom identifikovanja mjera kontrole/ublažavanja koje su najprikladnije u svakom pojedinačnom slučaju, proizvođač ATMP treba da razmotri sve potencijalne rizike povezane sa proizvodom ili procesom proizvodnje na osnovu svih dostupnih informacija, uključujući procjenu potencijalnih implikacija na profil kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti, kao i drugih povezanih rizika za ljudsko zdravlje ili životnu sredinu. Kada se pojave nove informacije koje mogu da utiču na rizike, treba procijeniti da li je strategija kontrole (tj. ukupnost primijenjenih mjera kontrole i ublažavanja) i dalje adekvatna.

2.17. Procjena rizika i efikasnosti mjera kontrole/ublažavanja treba da se zasniva na trenutnim naučnim spoznajama i akumuliranom iskustvu. Konačno, ova procjena je povezana sa zaštitom pacijenata.

2.18. Nivo napora i dokumentacije treba da ogovara nivou rizika. Nije uvijek odgovarajuće, niti uvijek potrebno koristiti formalni proces upravljanja rizikom (korišćenjem priznatih alata i/ili internih postupaka, npr. standardnih operativnih procedura). Korišćenje neformalnih procesa upravljanja rizikom (korišćenjem empirijskih alata i/ili internih postupaka) takođe može da se smatra prihvatljivim.

2.19. Primjena pristupa zasnovanog na riziku može da olakšati usaglašenost, ali ne uklanja obavezu proizvođača da se pridržava relevantnih regulatornih zahtjeva i da pokaže da je u stanju da adekvatno upravlja rizicima proizvoda/procesa proizvodnje. Takođe ne zamjenjuje odgovarajuću komunikaciju sa Institutom.

Ispitivani ATMP

2.20. Primjena GMP na ispitivane ATMP namijenjena je zaštiti ispitanika u kliničkom ispitivanju, a takođe je važna za pouzdanost rezultata kliničkog ispitivanja, posebno obezbjeđivanjem dosljednosti proizvoda, da na rezultate kliničkog ispitivanja nije uticala nezadovoljavajuća proizvodnja i da su promjene proizvoda tokom razvoja adekvatno dokumentovane.

2.21. Važno je osigurati da se podaci dobijeni iz ranih faza kliničkog ispitivanja mogu koristiti u sljedećim fazama razvoja. Iz tog razloga, treba da se uspostavi funkcionalan sistem kvaliteta za proizvodnju ispitivanih ATMP.

2.22. Kvalitet i bezbjednost lijeka je potrebno obezbijediti od prvih faza razvoja. Ipak, prepoznato je da postoji postupno povećanje znanja o lijeku i da će se nivo truda u dizajnu i sprovođenju strategije za obezbjeđivanje kvaliteta postupno povećavati. Iz toga slijedi da se očekuje da će postupci proizvodnje i metode kontrole postati detaljniji i prefinjeniji tokom naprednijih faza kliničkog ispitivanja.

2.23. Iako je odgovornost za primjenu pristupa zasnovanog na riziku na proizvođaču, podstiče se traženje savjeta Instituta u vezi sa implementacijom pristupa zasnovanog na riziku za ispitivane ATMP, a posebno u vezi sa ranim fazama kliničkih ispitivanja. Primjena pristupa zasnovanog na riziku trebala da bude u skladu sa uslovima iz dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Opis procesa proizvodnje i procesa kontrole u zahtjevu za odobravanje kliničkog

ispitivanja treba, po potrebi, da objasni strategiju kvaliteta proizvođača kada se primjenjuje pristup zasnovan na riziku.

2.24. Za aspekte koji nisu posebno obuhvaćeni dozvolom za sprovođenje kliničkog ispitivanja, proizvođač je dužan da dokumentuje razloge za implementirani pristup i da obrazloži da su ukupne primijenjene mjere dovoljne za obezbjeđivanje kvaliteta lijeka. U tom smislu, podsjeća se da su alternativni pristupi zahtjevima objašnjenim u ovim smjernicama prihvatljivi samo ako su u stanju da ispune isti cilj.

Odobreni ATMP

2.25. Za odobrene ATMP, primjena pristupa zasnovanog na riziku treba da bude u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet. Prilikom davanja opisa procesa proizvodnje i procesa kontrole u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet (ili, po potrebi, u kontekstu podnošenja zahtjeva za varijacije), mogu se uzeti u obzir specifične karakteristike lijeka/ procesa proizvodnje kako bi se opravdalo prilagođavanje/odstupanje od standardnih očekivanja. Iz tog razloga, strategija za rješavanje specifičnih ograničenja koja mogu postojati u vezi sa procesom proizvodnje, uključujući kontrole polaznih materijala i sirovina, proizvodne pogone i opremu, ispitivanja i kriterijume prihvatanja, validaciju procesa, specifikacije puštanja ili podatke o stabilnosti treba da bude dogovorena kao dio dozvole za stavljanje lijeka u promet.

2.26. Za aspekte koji nisu posebno obuhvaćeni dozvolom za stavljanje lijeka u promet, proizvođač je dužan da dokumentuje razloge za implementirani pristup kada se primjenjuje pristup zasnovan na riziku i da obrazloži da su ukupne primijenjene mjere adekvatne za obezbjeđivanje kvaliteta proizvoda. U tom smislu, podsjeća se da su alternativni pristupi zahtjevima objašnjeni u ovim smjernicama prihvatljivi samo ako su u stanju da ispune isti cilj.

2.3. Primjeri primjene pristupa temeljenog na riziku

2.27. Ovaj odjeljak je spisak primjera koji nije iscrpan, a koji ilustruje neke od mogućnosti i ograničenja pristupa zasnovanog na riziku.

2.3.1. RBA u vezi sa sirovinama

2.28. Primjena pristupa zasnovanog na riziku pri određivanju strategije za obezbjeđivanje kvaliteta polaznih materijala objašnjena je u odjeljku 7.2.

2.29. Primjena pristupa zasnovanog na riziku zahtijeva da proizvođač dobro razumije ulogu polaznog materijala u procesu proizvodnje i, posebno, svojstva polaznih materijala koji su ključni za proces proizvodnje i konačan kvalitet proizvoda.

2.30. Pored toga, važno je uzeti u obzir nivo rizika polaznog materijala zbog njegovih intrinzičnih svojstava (npr. faktori rasta u odnosu na osnovni mediji, mediji za kulturu koji sadrže citokine u odnosu na bazalni mediji bez citokina, polazni materijal životinjskog porijekla u odnosu na autolognu plazmu itd.) ili njegove upotrebe u procesu proizvodnje (veći rizik ako polazni materijal dođe u kontakt sa polaznim materijalima).

2.31. Konačno, potrebno je procijeniti da li je strategija kontrole (npr. kvalifikacija dobavljača, sprovođenje odgovarajućeg funkcionalnog ispitivanja itd.) dovoljna za uklanjanje rizika ili njihovo smanjenje na prihvatljiv nivo.

2.3.2. RBA u vezi sa strategijom ispitivanja

2.32. Prepoznato je da u nekim slučajevima možda neće biti moguće sprovesti ispitivanja puštanja aktivne supstance ili gotovog lijeka, na primjer zbog tehničkih razloga (npr. možda neće biti moguće sprovesti ispitivanja puštanja kombinovanih komponenti određenih kombinovanih proizvoda, vremenskih ograničenja tj. lijek se mora primijeniti odmah nakon završetka proizvodnje) ili kada je količina dostupnog lijeka ograničena na kliničku dozu.

2.33. U tim slučajevima treba da se dizajnira odgovarajuća strategija kontrole. Na primjer, mogu da se razmotre sljedeće mogućnosti:

- 2.34. • Ispitivanje ključnih međuproizvoda (umjesto gotovog lijeka) ili kontrole tokom procesa (umjesto ispitivanja puštanja serije) ako se može dokazati relevantnost rezultata ovih ispitivanja za kritična svojstva kvaliteta gotovog lijeka.
- 2.35. • Ispitivanje u stvarnom vremenu u slučaju materijala/proizvoda sa kratkim rokom trajanja.
- 2.36. • Povećano oslanjanje na validaciju procesa. Kada oskudnost materijala ili vrlo kratak rok trajanja ograničavaju mogućnosti za kontrole puštanja, ograničenja treba da budu kompenzovana pojačanom validacijom procesa (npr. dodatni testovi, kao što su testiranje potentnosti ili testovi proliferacije mogu da se sprovedu nakon puštanja serije kao podaci za validaciju procesa). To takođe može da bude relevantno za ispitivane ATMP: iako se validacija procesa ne očekuje za ispitivane lijekove (vidjeti odjeljak 10.3), može da bude važna kada je rutinsko ispitivanje tokom procesa ili ispitivanje puštanje ograničeno ili nije moguće.

2.37. Naglašava se da strategija ispitivanja puštanja treba da se sprovede u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet/sprovođenje kliničkog ispitivanja.

2.38. Mogu da se razmotre i sljedeći primjeri:

- 2.39. • Primjena testa sterilnosti na gotov lijek u skladu sa evropskom farmakopejom (Ph. Eur. 2.6.1) možda neće uvijek biti moguća zbog nedovoljnog broja dostupnih materijala ili možda neće biti moguće čekati konačni rezultat testa prije puštanja lijeka zbog kratkog roka trajanja ili medicinske potrebe. U tim slučajevima, strategija u vezi sa obezbjeđivanjem sterilnosti mora da se prilagodi. Na primjer, može se razmotriti korišćenje alternativnih metoda za preliminarne rezultate, u kombinaciji sa testiranjem sterilnosti medija ili međuproizvoda u sljedećim (relevantnim) vremenskim tačkama.
- 2.40. • Može da se razmotri i korišćenje validiranih alternativnih brzih mikrobioloških metoda. Na primjer, isključivo oslanjanje na alternativne mikrobiološke metode prema Ph. Eur. 2.6.27 može da bude prihvatljivo kada je to opravdano s obzirom

na specifične karakteristike proizvoda i povezane rizike, te pod uslovom da je dokazana prikladnost metode za određeni proizvod.

- 2.41. • Ako rezultati testa sterilnosti proizvoda nisu dostupni prilikom puštanja, treba da se sprovedu odgovarajuće mjere ublažavanja, uključujući obavještanje ljekara (vidjeti odjeljak 11.3.2).
- 2.42. • Imajući u vidu da ćelije u suspenziji nisu bistri rastvori, prihvatljivo je da se zamijeni test čestica testom izgleda (npr. boje), pod uslovom da se sprovedu alternativne mjere, kao što su kontrole čestica iz materijala (npr. filtriranje rastvora polaznih materijala) i opreme korišćene tokom proizvodnje ili provjera sposobnosti procesa proizvodnje za proizvodnju lijeka sa niskim udjelom čestica sa simuliranim uzorcima (bez ćelija).
- 2.43. • Može da bude opravdano da se odustane od tekućeg programa stabilnosti za lijekove sa kraćim rokom trajanja.

2.3.3. Dodatna razmatranja relevantna za ATMP koji nisu podložni značajnoj manipulaciji

2.44. Procesi proizvodnje ATMP koji ne uključuju značajnu manipulaciju ćelija/tkiva obično su povezani sa nižim rizicima od proizvodnje ATMP koja uključuje složene značajne manipulacije. Međutim, ne može se zaključiti da su procesi koji nisu kvalifikovani kao „značajna manipulacija” bez rizika, posebno ako obrada ćelija podrazumijeva dugotrajnu izloženost ćelija/tkiva životnoj sredini. U skladu sa tim, treba da se sprovede analiza rizika specifičnog procesa proizvodnje kako bi se utvrdile mjere koje su potrebne za obezbjeđivanje kvaliteta proizvoda.

2.45. Sa ciljem smanjenja administrativnog opterećenja, pri primjeni zahtjeva GMP na ATMP čiji proces proizvodnje ne uključuje značajnu manipulaciju, mogu da se uzmu u obzir ekvivalentni standardi koje primjenjuju proizvođači ATMP u skladu sa drugim zakonodavnim okvirima. Na primjer, prostori i oprema koji su propisno validirani za obradu ćelija/tkiva za transplantaciju u skladu sa standardima koji se mogu smatrati uporedivim sa onima koji su utvrđeni u ovim smjernicama⁶ ne moraju da se ponovno validiraju (za istu vrstu proizvodnog postupka).

2.46 Međutim, postoje određeni elementi GMP koji su namijenjeni obezbjeđivanju kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti ATMP koji nisu posebno obuhvaćeni drugim zakonskim okvirima i koji stoga treba da prate zahtjeve propisane ovim smjernicama, kao i kada proces proizvodnje ne uključuje značajne manipulacije. Posebno treba da se uspostavi usaglašenost sa zahtjevima za karakterizaciju proizvoda (putem postavljanja odgovarajućih specifikacija), validaciju procesa (očekivanja za ispitivane ATMP opisana su u odjeljku 10.3), kontrole kvaliteta (u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/za sprovođenje kliničkog ispitivanja) i sertifikacije kvalifikovanog lica (*Qualified Person*, u daljem tekstu: QP).

⁶ Na primjer, validacija prostorija/opreme koji se koristi za obradu ćelija/tkiva u okviru istog hirurškog postupka shodno izuzeću iz člana 2 stav 2 Direktive 2004/23 ili u istraživačke svrhe ne smatra se uporedivom sa standardima predviđenim ovim smjernicama. Stoga se prije proizvodnje ATMP u takvim prostorijama zahtijeva da su prostorije i oprema validirani u skladu sa ovim smjernicama.

2.47. ATMP proizvedeni i primijenjeni tokom istog hirurškog zahvata nisu izuzeti od propisa kojima se uređuju ATMP (uključujući stoga i usaglašenost sa GMP).

2.3.4. Dodatna razmatranja relevantna za ispitivane ATMP

2.48. Iako dodatna prilagođavanja u primjeni GMP mogu biti opravdana u slučaju ispitivanih ATMP, naglašava se da bi kvalitet, bezbjednost i sljedivost proizvoda treba da budu osigurana i u okruženju kliničkog ispitivanja.

2.49. Slijede primjeri dodatnih mogućih prilagođavanja koja mogu biti prihvatljiva u slučaju ispitivanih ATMP:

- 2.50. • Iako bi ispitivani ATMP trebao da se proizvodi u pogonu sa zahtjevima kvaliteta vazduha u skladu sa zahtjevima navedenima u odjeljcima 4.3.2 i 9.5, u slučaju ispitivanih ATMP u vrlo ranoj fazi/ispitivanjima za dokaz koncepta, izuzetno je moguće proizvoditi lijek u otvorenom sistemu u kritično čistom području klase A sa pozadinskim čistim područjem klase C ako su ispunjeni sljedeći (kumulativni) uslovi:
- i. sprovedena je procjena rizika i dokazano je da su sprovedene kontrolne mjere adekvatne za obezbjeđivanje proizvodnje lijeka odgovarajućeg kvaliteta. Pored toga, strategija kontrole treba da bude opisana u dosijeu ispitivanog lijeka;
 - ii. proizvod je namijenjen liječenju stanja opasnog po život za koje ne postoje terapijske alternative;
 - iii. Institut je saglasan (saglasnost procjenitelja kliničkog ispitivanja i inspektora mjesta proizvodnje).
- 2.51. • U ranim fazama kliničkog ispitivanja (faze I i I/II kliničkog ispitivanja) kada je aktivnost proizvodnje veoma niska, kalibracija, aktivnosti održavanja, inspekcija ili provjera objekata i opreme treba da se sprovedu u odgovarajućim intervalima, koji mogu da se zasnivaju na analizi rizika. Prije upotrebe treba provjeriti da li je sva oprema odgovarajuća za upotrebu.
- 2.52. • Nivo formalnosti i detaljnosti dokumentacije može da se prilagodi fazi razvoja. Međutim, zahtjevi za sljedivost trebaju da se sprovedu u potpunosti.
- 2.53. • Tokom ranih faza kliničkog razvoja (faze kliničkog ispitivanja I i I/II) specifikacije mogu da se zasnivaju na širim kriterijumima prihvatanja, uzimajući u obzir trenutno znanje o rizicima i kako ih je odobrio Institut u postupku izdavanja dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.
- 2.54. • Moguća prilagođavanja u vezi sa kvalifikacijom prostora i opreme, validacijom čišćenja, validacijom procesa i validacijom analitičkih metoda opisana su u odjeljku 10.

3. Osoblje

3.1. Opšta načela

3.10. Proizvođač ATMP treba da ima odgovarajući broj osoblja sa odgovarajućim kvalifikacijama i adekvatnim praktičnim iskustvom relevantnim za namjeravane operacije.

3.11. Svo osoblje uključeno u proizvodnju ili ispitivanje ATMP treba da ima jasno razumijevanje svojih zadataka i odgovornosti, uključujući znanje o proizvodu koje je odgovarajuće za dodijeljene zadatke.

3.2. Obuka

3.12. Svo osoblje treba da bude obučeno o načelima GMP koja se na njih odnose i da dobije početnu i periodičnu obuku relevantnu za njihove zadatke.

3.13. Treba da postoji odgovarajuća (i periodična) obuka o zahtjevima specifičnim za proizvodnju, ispitivanje i sljedivost proizvoda.

3.14. Osoblje koje radi u čistim prostorima treba da bude posebno obučeno o aseptičnoj proizvodnji, uključujući osnovne aspekte mikrobiologije.

3.15. Prije učestvovanja u rutinskim aseptičnim proizvodnim operacijama, osoblje treba da učestvuje u uspješnom testu simulacije procesa (vidjeti odjeljak 9.5.2). Takođe je potrebna obuka u skladu sa zahtjevima za oblačenje navedenima u odjeljku 3.3. Kompetentnost osoblja koje radi u područjima razreda A/B u pogledu ispunjavanja zahtjeva za oblačenje treba se ponovo procijeniti najmanje jednom godišnje.

3.16. Mikrobiološki monitoring osoblja koje radi u područjima A/B treba da se sprovodi nakon kritičnih operacija i prilikom napuštanja područja A/B. Treba da se uspostavi sistem diskvalifikacije osoblja na osnovu rezultata programa monitoringa, kao i drugih parametara koji mogu biti relevantni. Nakon diskvalifikacije, potrebna je ponovna obuka/prekvalifikacija prije nego što operater može da bude uključen u aseptične operacije. Preporučuje se da ponovna obuka/prekvalifikacija uključuje učestvovanje u uspješnom testu simulacije procesa.

3.17. Pored toga, treba da postoji odgovarajuća obuka za sprečavanje prenosa zaraznih bolesti sa bioloških sirovina i polaznih materijala na operatere i obrnuto. Osoblje koje rukuje genetski modifikovanim organizmima (*Genetically Modified Organisms*, u daljem tekstu: GMO) zahtijeva dodatnu obuku kako bi se spriječili rizici od unakrsne kontaminacije i potencijalni uticaji na životnu sredinu.

3.18. Osoblje za čišćenje i održavanje takođe treba da prođe obuku relevantnu za obavljanje zadataka, a posebno o mjerama za izbjegavanje rizika za proizvod, za životnu sredinu i zdravstvenih rizika.

3.19. Obuka može da se sprovoditi interno. Efikasnost obuke treba da se periodično procjenjuje. Treba da se vodi evidencija o obukama.

3.3. Higijena

3.20. Visoki standardi lične higijene i čistoće su ključni. Treba uspostaviti programe higijene.

3.21. Hrana, piće, žvakanje ili pušenje, kao i skladištenje hrane ili ličnih lijekova, treba da bude zabranjeno u proizvodnom i skladišnom prostoru.

3.22. Treba da se izbjegava direktan kontakt između ruku operatera i izloženog proizvoda, kao i sa bilo kojim dijelom opreme koji dolazi u dodir sa proizvodima.

3.23. Svako lice koja ulazi u proizvodne prostore treba da nosi čistu odjeću odgovarajuću za proizvodnu aktivnost u koju je uključeno, a tu odjeću treba da mijenja kada je to prikladno. Dodatna zaštitna odjeća koja je odgovarajuća za operacije koje će se izvoditi (npr. koja pokriva glavu, lice, ruke i/ili nadlaktice) treba da se nosi kada je to potrebno.

3.24. Odjeća i njen kvalitet treba da budu odgovarajući za proces i klasu radnog područja. Treba je nositi na način koji će zaštititi rukovaoca i proizvod od rizika od kontaminacije.

3.25. Opis odjeće potrebne za čista područja je sljedeći:

- Klasa D: Kosa i, gdje je relevantno, brada i brkovi treba da budu pokriveni. Treba da se nosi opšte zaštitno odijelo i odgovarajuće cipele ili navlake za cipele. Treba preduzeti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija izvan čistog područja.

- Klasa C: Kosa i, gdje je relevantno, brada i brkovi trebaju da budu pokriveni. Treba da se nosi jednodijelno ili dvodijelno odijelo sa pantalonama, skupljeno na zglobovima i sa visokim okovratnikom i odgovarajuće cipele ili navlake za cipele. Ne bi smjela da se ispuštaju gotovo nikakva vlakna ili čestice.

- Klasa A/B: Sterilni pokrivači za glavu treba u potpunosti da pokrivaju kosu i, gdje je to primjenjivo, bradu i brkove; treba da budu uvučeni u okovratnik odijela; treba da se nosi sterilna maska za lice i sterilni pokrivači za oči⁷ kako bi se spriječilo rasipanje kapljica i čestica. Treba da se nose odgovarajuće sterilisane, nepuderisane gumene ili plastične rukavice i sterilisana ili dezinfikovana obuća. Nogavice pantalona treba da budu uvučene u obuće, a rukavi odjeće u rukavice. Zaštitna odjeća ne smije da ispušta gotovo nikakva vlakna ili čestice i treba da zadržava čestice koje tijelo ispušta.

3.26. Vanjska odjeća ne smije da se unosi u svlačionice koje vode do prostorija klase B i C. Za svakog radnika u području klase A/B, čista (sterilisana) zaštitna odjeća (uključujući maske za lice i pokrivače za oči) treba biti obezbijedena svaki put kada postoji ulazak u čisto područje; potreba za izlaskom i ponovnim ulaskom u čisto područje za drugačiji proizvodni korak/različitu seriju treba da se odredi prema riziku aktivnosti. Rukavice treba redovno dezinfikovati tokom rada. Nakon izlaska iz čistog područja treba da se vizuelno provjeri integritet odjeće.

⁷ Maske za oči nisu potrebne kada njihova upotreba narušava sposobnost osoblja da obavlja dodijeljeni zadatak (npr. vizualizacija mikroskopom).

3.27. Odjeća za čisto područje treba da se čisti i sa njom treba da se rukuje na način da se ne sakupljaju dodatni kontaminati koji se kasnije mogu izbaciti. Pri radu u zatvorenom području, zaštitna odjeća treba da se odloži prije napuštanja zatvorenog područja.

3.28. Ručni satovi, šminka i nakit ne smiju da se nosi u čistim područjima.

3.29. Gdje je potrebno da se smanji rizik od unakrsne kontaminacije, treba da se primijeni ograničenje kretanja svog osoblja. Generalno, osoblje (ili bilo koja drugo lice) ne smije da direktno prelazi iz područja gdje je izloženo živim mikroorganizmima, GMO, toksinima ili životinjama u područja gdje se rukuje drugim proizvodima, inaktivisanim proizvodima ili različitim organizmima. Ako je takav prolaz neizbježan, treba da se primijene odgovarajuće kontrolne mjere (uzimajući u obzir rizike). Kada se osoba kreće iz jedne čiste sobe u drugu čistu sobu (iz više u nižu ili iz niže u višu), treba da se primijene odgovarajuće mjere dezinfekcije. Treba da se poštuju zahtjevi za odjeću propisani za odgovarajuću klasu.

3.30. Aktivnosti u čistim prostorima, posebno kada su u toku aseptične operacije, treba da se svedu na minimum. Treba da se izbjegava prekomjerno oslobađanje čestica i organizama zbog velike aktivnosti.

3.31. U čistim prostorima treba da bude prisutan samo minimalan broj osoblja. Inspekcije i kontrole treba da se sprovede izvan čistih prostora koliko je to moguće.

3.32. Treba preduzeti korake kako bi se obezbijedilo da se objave zdravstvena stanja osoblja koja mogu biti relevantna za kvalitet ATMP, kao i da nijedno lice pogođeno zaraznom bolešću koja bi mogla negativno uticati na kvalitet proizvoda ili koje ima otvorene lezije na izloženoj površini tijela nije uključeno u proizvodnju ATMP.

3.33. Praćenje zdravlja osoblja treba da bude proporcionalno rizicima. Gdje je to potrebno, uzimajući u obzir specifične rizike proizvoda, osoblje uključeno u proizvodnju, održavanje, ispitivanje i unutrašnje kontrole, kao i njegu životinja treba da bude vakcinisano. Možda će biti potrebno uvesti i druge mjere za zaštitu osoblja u skladu sa poznatim rizicima proizvoda i materijala korišćenih u njegovoj proizvodnji.

3.4. Ključno osoblje

3.34. Zbog svoje esencijalne uloge u sistemu kvaliteta, lice odgovorno za proizvodnju, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta i QP treba da budu imenovani od višeg menadžmenta. U slučaju ATMP koji sadrže ili se sastoje od GMO, lice odgovorno za biobezbjednost takođe treba da se imenuje od višeg menadžmenta.

3.35. Uloge i odgovornosti ključnog osoblja treba da budu jasno definisane i komunicirane unutar organizacije.

3.36. Kao minimum, lice odgovorno za proizvodnju treba da preuzme odgovornost za osiguravanje da se proizvodnja obavlja u skladu sa relevantnim specifikacijama/uputstvima, za kvalifikaciju i održavanje prostorija i opreme koja se koristi u proizvodnim operacijama, kao i za obezbjeđivanje da se sprovede odgovarajuće validacije. Odgovornosti lica odgovornog za kontrolu kvaliteta detaljno su opisane u odjeljku 12.1, a odgovornosti QP objašnjene su u odjeljku 11.2.

3.37. Pored toga, u zavisnosti od veličine i organizacione strukture kompanije, može da se osnuje posebna jedinica odgovorna za obezbjeđivanje kvaliteta. U tom slučaju, odgovornosti lica odgovornog za proizvodnju i lica odgovornog za kontrolu kvaliteta dijele se sa licem odgovornim za obezbjeđivanje kvaliteta.

3.38. Lice odgovorno za proizvodnju, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta i, gdje je primjenjivo, lice odgovorno za obezbjeđivanje kvaliteta dijele neke odgovornosti u vezi sa dizajnom i sprovođenjem farmaceutskog sistema kvaliteta, a posebno u vezi sa osposobljavanjem, obavezama dokumentacije, validacijom procesa, validacijom uslova transporta i procesa rekonstitucije (gdje je primjenjivo), kontrolom proizvodnog okruženja, kontrolom vanjskih aktivnosti i istraživanjima kvaliteta.

3.39. Iako se dužnosti ključnog osoblja mogu delegirati licima sa odgovarajućom kvalifikacijom, ne bi trebalo da bude praznina ili neobjašnjivih preklapanja u odgovornostima ključnog osoblja.

3.40. Isto lice može da obavlja ulogu lica odgovornog za kontrolu kvaliteta i QP. Takođe je moguće da QP bude odgovorno za proizvodnju. Međutim, odgovornost za proizvodnju i za kontrolu kvaliteta ne može da preuzme isto lice. U malim organizacijama, gdje timovi posjeduju višestruke vještine i obučeni su za kontrolu kvaliteta i proizvodne aktivnosti, prihvatljivo je da je isto lice bude odgovorno za obje uloge (proizvodnju i kontrolu kvaliteta) u odnosu na različite serije. Za bilo koju seriju, odgovornost za proizvodnju i kontrolu kvaliteta serije mora da bude dodijeljena dvoje različitih lica. U skladu sa tim, posebno je važno da se nezavisnost aktivnosti kontrole kvaliteta od proizvodnih aktivnosti za istu seriju jasno utvrdi putem odgovarajućih pisanih procedura.

4. Prostorije

4.1. Opšta načela

4.10. Prostorije moraju da budu odgovarajuće za operacije koje će se obavljati. Naročito treba da budu dizajnirane tako da se minimizira mogućnost spoljašnje kontaminacije, unakrsne kontaminacije, rizik od grešaka i, generalno, bilo kakav štetan efekat na kvalitet lijeka.

4.11. Važno je da se sprovedu sljedeća opšta načela:

- i. prostorije treba da se održavaju čistim (dezinfekcija se primjenjuje prema potrebi);
- ii. prostorije treba da se pažljivo održavaju, obezbjeđujući da popravke i održavanje ne predstavljaju nikakvu opasnost za kvalitet proizvoda;
- iii. rasvjeta, temperatura, vlažnost i ventilacija trebaju da budu prikladne za izvedene aktivnosti i ne smiju negativno uticati na ATMP ili funkcionisanje opreme;
- iv. treba da se primijene odgovarajuće mjere za praćenje ključnih parametara životne sredine;
- v. prostorije trebaju da budu projektovane i opremljene tako da pružaju maksimalnu zaštitu od ulaska insekata ili drugih životinja;
- vi. treba da se preduzmu koraci potrebni za sprečavanje ulaska neovlašćenih lica. Proizvodni, skladišni i kontrolni prostori ne smiju da se koriste kao tranzitni prostor od

strane osoblja koje u njima ne radi. Kada je takav prolaz neizbježan, treba da se primijene odgovarajuće kontrolne mjere;

vii. proizvodnja tehničkih otrova, poput pesticida i herbicida, ne smije da bude dopuštena u prostorijama koje se koriste za proizvodnju ATMP.

4.12. Za proizvodnju ATMP, prostorije trebaju da budu kvalifikovane (vidjeti odjeljak 10.1).

4.2. Pogon za više proizvoda

4.13. Proizvodnja ATMP u pogonu za više proizvoda je prihvatljiva kada se sprovede odgovarajuće mjere za smanjenje rizika srazmjerne rizicima kako bi se spriječile zamjene (*mix up*) i unakrsna kontaminacija. Daljnja objašnjenja mogu se pronaći u odjeljku 9.4.

4.14. Ako se na mjestu proizvodnje proizvode lijekovi koji nisu ATMP, na osnovu procjene rizika, proizvodnja ATMP će možda morati da se odvija u posebnom dijelu pogona.

4.15. Odvojeni proizvodni prostori treba da se koriste za proizvodnju ATMP koji predstavljaju rizik koji se ne može adekvatno kontrolisati operativnim i/ili tehničkim mjerama. Tamo gdje nema odvojenih mjesta proizvodnje, prije bilo kakve sljedeće proizvodnje u istom području treba da se sprovede temeljan postupak čišćenja i dekontaminacije sa potvrđenom efikasnošću (vremensko odvajanje).

4.16. Posebne mjere opreza treba da se preduzmu u slučaju proizvodnih aktivnosti koje uključuju zarazne virusne vektore (npr. onkolitičke viruse): te aktivnosti treba da se odvijaju u odvojenom prostoru.

Istovremena proizvodnja različitih serija/proizvoda

4.17. Proizvodne aktivnosti koje se odnose na različite polazne materijale i/ili gotove lijekove treba da budu odvojene, bilo po mjestu ili po vremenu.

4.2.1. Odvajanje po mjestu:

4.18. Istovremena proizvodnja dva različita ATMP/dvije različite serije u istom prostoru nije prihvatljiva. Međutim, zatvoreni i izolovani sistemi mogu da se koriste za odvajanje aktivnosti kako slijedi:

4.19. (a) Korišćenje više od jednog zatvorenog izolatora (ili drugih zatvorenih sistema) u istoj prostoriji istovremeno je prihvatljivo, pod uslovom da se preduzmu odgovarajuće mjere ublažavanja kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija ili zamjena (*mix up*) materijala, uključujući odvojeno ispuštanje izduvnog vazduha iz izolatora i redovne provjere integriteta izolatora.

4.20. Kada se dva izolatora koriste za obradu različitih virusnih vektora unutar iste prostorije, treba obezbijediti 100%-tno ispuštanje vazduha iz prostorije i pogona (tj. bez recirkulacije). U drugim slučajevima, filtriranje vazduha može da bude prihvatljivo. Pored toga, u slučaju istovremene proizvodnje virusnih

vektora, potrebno je obezbijediti zatvoreno, odvojeno i jednosmjerno rukovanje otpadom.

- 4.21. (b) Mogućnost korišćenja više od jednog biološki bezbjednog kabineta u istoj prostoriji prihvatljiva je samo ako se sprovedu efikasne tehničke i organizacione mjere za odvajanje aktivnosti (npr. strogo definisani tokovi materijala i osoblja, zabrana prelaska granica pri korišćenju opreme u istoj prostoriji itd.). Naglašava se da istovremena upotreba više od jednog biološki bezbjednog kabineta nosi dodatne rizike i, stoga, treba da se dokaže da su sprovedene efikasne mjere za izbjegavanje rizika za kvalitet proizvoda i zamjena (*mix up*).
- 4.22. (c) Prihvatljivo je sprovoditi aktivnost proizvodnje u čistoj prostoriji u kojoj se nalazi inkubator koji se koristi za različite serije/proizvode ako postoji odvojeno ispuštanje ispuštenog vazduha iz inkubatora. Posebnu pažnju treba posvetiti sprječavanju zamjena (*mix up*).
- 4.23. (d) Istovremena inkubacija/skladištenje različitih serija u istom inkubatoru prihvatljivo je samo ako su fizički odvojene (npr. različite stanične kulture u zatvorenim posudama). Kada se odvija istovremena inkubacija/skladištenje različitih serija kako je naprijed opisano, proizvođač treba da procijeni moguće rizike i sprovede odgovarajuće mjere kako bi se izbjegla zamjena (*mix up*) materijala.
- 4.24. Međutim, nije prihvatljiva istovremena inkubacija/skladištenje vektora/proizvoda kompetentnih za replikaciju zasnovanih na njima ili zaraženog materijala/proizvoda zasnovanih na njima sa drugim materijalima/proizvodima.
- 4.25. (e) S obzirom na njihov niži profil rizika, istovremena proizvodnja nevirusnih vektora u odvojenim laminarnim kapama smještenim u istoj prostoriji može da bude prihvatljiva ako se sprovedu odgovarajuće mjere kako bi se izbjegle zamjene (*mix up*).

4.2.2. Vremenska odvojenost:

4.26. Cijeli proizvodni pogon ili samostalni proizvodni prostor mogu da budu namijenjeni proizvodnji određenog proizvoda na kampanjskoj osnovi, nakon čega slijedi proces čišćenja sa validiranom efikasnošću (vidjeti odjeljak 10.2).

4.3. Proizvodni prostori

4.3.1. Dizajn i konstrukcija

4.27. Preporučuje se da dizajn prostorija omogućava odvijanje proizvodnje u prostorima povezanim logičnim redoslijedom koji odgovara slijedu operacija i potrebnom nivou čistoće. Isto tako, raspored radnog okruženja, opreme i materijala treba da bude adekvatan kako bi se smanjio rizik od zamjene (*mix up*) između različitih proizvoda ili njihovih komponenti, kako

bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i kako bi se smanjio rizik od izostavljanja ili pogrešne primjene bilo kog koraka proizvodnje ili kontrole.

4.28. Raspored prostorija treba da omogući odvajanje tokova nesterilnih i korišćenih materijala i opreme od onih koji su sterilni. Tamo gdje to nije moguće, rukovanje nesterilnim i korišćenim materijalima/opremom treba da se vremenski odvoji i treba da se primijene odgovarajuće mjere čišćenja.

4.29. Proizvodni prostori treba da budu biti efikasno ventilirani, sa sistemima kontrole vazduha (uključujući temperaturu i, gdje je potrebno, vlažnost i filtriranje vazduha) koji su odgovarajući i za proizvode sa kojima se rukuje, za operacije koje se u njima sprovode i za spoljašnje okruženje.

4.30. Jedinice za obradu vazduha treba da budu dizajnirane, konstruisane i održavane na način koji sprečava rizik od unakrsne kontaminacije između različitih područja u proizvodnom pogonu i možda će morati biti specifične za određeno područje. U zavisnosti od specifičnih rizika proizvoda, treba da se razmotri korišćenje jednoprolaznih vazdušnih sistema.

4.31. U čistim prostorima, sve izložene površine treba da budu glatke, nepropusne i neprekinute kako bi se smanjilo rasipanje ili nakupljanje čestica ili mikroorganizama, kao i da bi se omogućila ponovna primjena sredstava za čišćenje i dezinfekcionih sredstava tamo gdje se koriste.

4.32. Kako bi se smanjilo nakupljanje prašine i olakšalo čišćenje, ne bi trebalo da postoje udubljenja koja se ne mogu očistiti, a treba da postoji minimalno izbočina, polica, ormara i opreme. Vrata trebaju da budu dizajnirana tako da se izbegnu takva udubljenja koja se ne mogu očistiti; klizna vrata mogu da budu nepoželjna iz tog razloga.

4.33. Spušteni plafoni treba da budu zatvoreni kako bi se spriječila kontaminacija iz prostora iznad njih.

4.34. Cijevi, kanali i ostali priključci treba da budu postavljeni tako da ne stvaraju udubljenja, nezapečaćene otvore i površine koje je teško očistiti.

4.35. Čistim/zatvorenim prostorima treba da se pristupa kroz vazdušnu komoru sa međusobno zaključanim vratima ili putem odgovarajućih proceduralnih kontrola kako bi se obezbijedilo da se oboje vrata ne otvaraju istovremeno. Završna faza vazdušne komore treba da bude u stanju mirovanja i istog kvaliteta kao i područje u koje vodi.

4.36. Garderobe treba da budu dizajnirane kao vazdušne komore i treba da se koriste za fizičko odvajanje različitih faza presvlačenja i za smanjenje mikrobne i čestične kontaminacije zaštitne odjeće. Treba ih efikasno ispirati filtriranim vazduhom. Ponekad je poželjno da se koriste odvojene garderobe za ulazak i izlazak iz čistih prostora. Generalno, prostorije za pranje ruku treba da budu obezbijeđene samo u prvoj fazi garderoba.

4.3.2. Aseptično okruženje

4.37. Prostorije treba da budu prikladne za predviđene operacije i treba da budu adekvatno kontrolisane kako bi se obezbijedilo aseptično okruženje. Mjere koje su sprovedene za obezbjeđivanje aseptičnog okruženja treba da budu adekvatne u odnosu na sve specifične rizike

proizvoda i procesa proizvodnje. Posebna pažnja treba da se posveti kada nema terminalne sterilizacije gotovog proizvoda.

Čista područja

4.38. Kritično čisto područje je područje u kome je proizvod izložen uslovima okruženja i iz tog razloga njegov dizajn treba da bude osmišljen na način koji obezbeđuje aseptične uslove. Vazduh u neposrednoj blizini kritičnog čistog područja takođe treba da bude adekvatno kontrolisan (pozadinsko čisto područje). Čista područja treba da se snabdijevaju vazduhom koji je prošao kroz filtere odgovarajuće efikasnosti. Odgovarajući nivo klasifikacije vazduha treba da se odredi u odnosu na specifične rizike uzimajući u obzir prirodu proizvoda i proces proizvodnje, a naročito da li se obrada odvija u otvorenom ili zatvorenom sistemu (vidjeti odjeljak 9.5.1).

4.39. Klasifikacija čistih soba/uređaja za čist vazduh treba da se sprovede prema ISO 14644-1. Za kvalifikaciju treba mjeriti čestice u vazduhu jednake ili veće od 0,5 µm. Ova mjera treba da se sprovede i u mirovanju i u radu. Maksimalna dopuštena koncentracija čestica u vazduhu za svaku klasu je sljedeća:

	Maksimalan dozvoljeni broj čestica jednak ili veći od 0,5 µm		
	U mirovanju (po m ³)	U radu (po m ³)	ISO klasifikacija (u mirovanju/u radu)
Klasa			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Nije definisano	8

4.40. Kao dio kvalifikacije čistih soba, treba da se mjeri mikrobiološko opterećenje čiste sobe u radu. Granice mikrobiološke kontaminacije za svaku klasu su sljedeće (preporučene vrijednosti):

Klasa	Uzorak vazduha cfu/m ³	Ploče za taloženje (prečnik 90 mm) cfu/4 sata*	Kontaktne ploče (prečnik 55 mm) cfu/ploča
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Pojedinačne ploče za taloženje mogu da budu izložene kraće od 4 sata. Ako su ploče za taloženje izložene manje od 4 sata, i dalje treba koristiti ograničenja navedena u tabeli. Ploče za taloženje treba da budu izložene tokom trajanja kritičnih operacija i treba da se mijenjaju po potrebi nakon 4 sata.

**** Treba napomenuti da za klasu A očekivani rezultat treba da bude 0 oporavljenih cfu; svaki oporavak od 1 cfu ili više treba da za posljedicu ima istragu.**

4.41. Prisutnost kontejnera i/ili materijala koji mogu da stvaraju čestice treba da se svede na minimum u čistim područjima.

4.42. Odgovarajuće čišćenje/sanitacija čistih područja je ključno, uključujući uklanjanje ostataka sredstava za čišćenje/dezinficijenas. Fumigacija može da bude korisna za smanjenje mikrobiološke kontaminacije na nepristupačnim mjestima. Tamo gdje se koriste dezinficijensi, treba da se provjeri njihova efikasnost. Takođe je preporučljivo da se koristi više od jedne vrste kako bi se izbjegao razvoj rezistentnih sojeva i postigao širi raspon bio-dekontaminacione aktivnosti. Dezinficijensi, deterdženti i materijali za čišćenje koji se koriste u čistim područjima klasa A i B treba da budu sterilni.

4.3.3. Praćenje okruženja

4.43. Programi praćenja okruženja su važan alat kojim može da se procijeni efikasnost mjera kontrole kontaminacije i identifikuju specifične prijetnje čistoći proizvoda. Program praćenja okruženja treba da uključi sljedeće parametre: neživu/živu kontaminaciju, razlike u pritisku vazduha i - gdje je potrebna odgovarajuću kontrolu procesa - temperaturu i relativnu vlažnost i treba da se prate trendovi rezultata.

4.44. Lokacije praćenja treba da se odrede uzimajući u obzir rizike (npr. na lokacijama koje predstavljaju najveći rizik od kontaminacije) i rezultate dobijene tokom kvalifikacije prostorija.

4.45. Broj uzoraka, volumen, učestalost praćenja, ograničenja upozorenja i djelovanja treba da budu prikladni uzimajući u obzir rizike i ukupnu strategiju kontrole za mjesto proizvodnje. Metode uzorkovanja ne bi smjele da predstavljaju rizik od kontaminacije za proizvodne operacije.

Praćenje neživih čestica

4.46. Treba da se uspostave sistemi za praćenje čestica u vazduhu kako bi se dobili podaci za procjenu potencijalnih rizika od kontaminacije i kako bi se obezbijedilo aseptično okruženje u čistoj sobi. Praćenje okruženja očekuje se i za izolatore i biosigurnosne kabinete.

4.47. Nivo kontrole okruženja nad neživim česticama i izbor sistema praćenja treba da se prilagode specifičnim rizicima proizvoda i procesa proizvodnje (npr. živi organizmi). Učestalost, volumen ili trajanje uzorkovanja, granice upozorenja i korektivne mjere treba da se utvrde od slučaja do slučaja uzimajući u obzir rizike. Nije neophodno da volumen uzorka bude isti kao onaj koji se koristi za kvalifikaciju čiste sobe.

4.48. Treba da se definišu odgovarajuće granice upozorenja i mjera. Kako bi se identifikovale potencijalne promjene koje mogu biti štetne za proces, granice upozorenja za klase B do D treba da budu niže od onih navedenih kao granice djelovanja i treba da se baziraju na performansama područja.

4.49. Sistem praćenja treba da obezbijedi da je, kada se prekorače granice upozorenja, događaj brzo identifikovan (npr. podešavanja alarma). Ako se prekorače granice djelovanja, treba preduzeti odgovarajuće korektivne mjere. To treba dokumentovati.

4.50. Preporučene granične vrijednosti djelovanja su sljedeće:

Klasa	Preporučena maksimalna ograničenja za čestice $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Preporučena maksimalna ograničenja za čestice $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	u radu	u mirovanju	u radu	u mirovanju
A	3 520	3 520	20*	20*
B	3 520	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Postavite ograničenje na osnovu procjene rizika	3 520 000	Postavite ograničenje na osnovu procjene rizika	29 000

* Zbog ograničenja praćenja opreme zadržava se vrijednost 20. Česti dugotrajni oporavci ispod te vrijednosti takođe treba da pokrenu istragu.

4.51. Za područja klase A, praćenje čestica treba da se sprovodi tokom cijelog trajanja kritične obrade, uključujući montažu opreme, osim u slučajevima kada je to opravdano (npr. kontaminanti u procesu koji bi mogli oštetiti brojač čestica ili kada bi to predstavljalo opasnost, npr. živi patogeni organizmi). U takvim slučajevima, praćenje treba da se sprovodi tokom postavljanja opreme (tj. prije izlaganja proizvoda opasnosti). Praćenje treba da se sprovodi i tokom simuliranih operacija.

4.52. Za područja klase B, praćenje čestica treba da se sprovodi tokom kritičnih operacija, iako praćenje ne mora da obuhvati cijelo trajanje kritične obrade. Područje klase B treba da se prati sa odgovarajućom učestalošću i sa odgovarajućom veličinom uzorka kako bi se omogućilo utvrđivanje promjena u nivoima kontaminacije.

4.53. Strategija praćenja u vezi sa klasama C i D treba da se postavi uzimajući u obzir rizike, a posebno prirodu sprovedenih operacija.

4.54. Kada nema kritičnih operacija u toku (npr. u mirovanju), uzorkovanje treba da se sprovodi u odgovarajućim intervalima. Dok je u mirovanju, HVAC sistem ne smije da se prekida, jer to može da izazove potrebu za ponovnom kvalifikacijom. U slučaju prekida, treba sprovesti procjenu rizika kako bi se odredile sve radnje koje mogu da budu potrebne uzimajući u obzir bilo koje mjere koje se izvode u pogođenim područjima (npr. dodatno praćenje).

4.55. Iako nije potrebno za potrebe kvalifikacije, praćenje koncentracije čestica $\geq 5,0 \mu\text{m}$ u područjima klase A i B potrebno je za rutinsko praćenje jer je važan dijagnostički alat za rano otkrivanje kvarova. Dok povremena indikacija broja čestica $\geq 5,0 \mu\text{m}$ može biti lažno brojanje, uzastopno ili redovno brojanje niskih nivoa je pokazatelj moguće kontaminacije i treba da se istraži. Takvi događaji mogu, na primjer, ukazivati na rani kvar HVAC sistema (sistema grijanja, ventilacije i klimatizacije), kvar opreme za punjenje ili mogu da budu i dijagnostički pokazatelj loših praksi tokom postavljanja mašine i rutinskog rada.

Praćenje živih čestica

4.56. Provjere za otkrivanje prisutnosti specifičnih mikroorganizama u čistoj sobi (npr. kvasac, plijesni itd.) treba da se sprovedi po potrebi. Praćenje živih čestica takođe se očekuje za izolatore i biosigurnosne kabinete.

4.57. Tamo gdje se sprovode aseptične operacije, praćenje treba da bude često, korišćenjem metoda kao što su ploče za taloženje, volumetrijsko uzorkovanje vazduha i površina (npr. brisevi i kontaktne ploče). Treba da se razmotre brze metode mikrobiološkog praćenja koje mogu da se usvoje nakon validacije prostorija.

4.58. Kontinuirano praćenje je potrebno tokom kritičnih operacija u slučaju kada je proizvod izložen okruženju. Površine i osoblje treba da se prate nakon kritičnih operacija. Dodatno mikrobiološko praćenje može da bude potrebno i izvan proizvodnih operacija, u zavisnosti od rizika.

4.59. Primjenjuju se sljedeće preporučene maksimalne granice za mikrobiološko praćenje čistih područja:

Klasa	Uzorak vazduha cfu/m ³	Ploče za taloženje (prečnik 90 mm) cfu/4 sata*	Kontaktne ploče (prečnik 55 mm) cfu/ploča	Otisak rukavice 5 prstiju cfu/rukavica
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* Pojedinačne ploče za taloženje mogu biti izložene kraće od 4 sata. Ako su ploče za taloženje izložene manje od 4 sata, i dalje treba da koriste ograničenja navedena u tabeli. Ploče za taloženje treba da budu izložene tokom trajanja kritičnih operacija i mijenjaju se po potrebi nakon 4 sata.

** Treba napomenuti da za klasu A očekivani rezultat treba da bude 0 oporavljenih cfu; svaki oporavak od 1 cfu ili više za posljedicu treba da ima istragu.

4.60. Treba definisati odgovarajuće granice upozorenja i djelovanja. S ciljem identifikovanja potencijalnih promjena koje mogu da budu štetne za proces, granice upozorenja za klase B do D trebale da budu niže od onih navedenih kao granice djelovanja i treba da se zasnivaju na performansama područja. Ako se prekorače granice djelovanja, treba preduzeti odgovarajuće korektivne mjere. To treba dokumentovati.

4.61. Ako se mikroorganizmi otkriju u području klase A, treba ih identifikovati do nivoa vrste i procijeniti njihov uticaj na kvalitet proizvoda i prikladnost prostorija za namijenjene operacije.

Pritisak vazduha

4.62. Bitan dio sprečavanja kontaminacije je odgovarajuće odvajanje područja djelovanja. Za održavanje kvaliteta vazduha važno je postići odgovarajući protok vazduha od područja veće čistoće do susjednih manje čistih područja. Fundamentalno je da prostorije veće čistoće vazduha imaju značajnu pozitivnu razliku u pritisku u odnosu na susjedne prostorije niže čistoće vazduha. Ove kaskade pritiska treba da budu jasno definisane i kontinuirano nadzirane odgovarajućim metodama (npr. podešavanjima alarma). Susjedni prostori različitih klasa treba da imaju razliku u pritisku od 10-15 Pa (referentne vrijednosti).

4.63. Međutim, negativni pritisak u specifičnim područjima može da bude potreban iz razloga zadržavanja (npr. kada se koriste vektori sposobni za replikaciju ili patogene bakterije). U takvim slučajevima, područja negativnog pritiska treba da budu okružena čistim područjem pozitivnog pritiska odgovarajuće klase.

4.3.4. Odvodi

4.64. Odvodi treba da budu odgovarajuće veličine i treba da imaju zatvorene slivnike. Odvodni sistemi moraju da budu dizajnirani tako da se otpadne vode mogu efikasno neutralisati ili dekontaminirati kako bi se smanjio rizik od unakrsne kontaminacije. Otvorene kanale treba izbjegavati gdje je to moguće, ali ako je potrebno, trebaju da budu plitki kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija. Proizvođači se podsjećaju da, zbog rizika povezanih sa biološki opasnim otpadom, treba pratiti lokalne propise.

4.65. Čista područja klasa A i B ne smiju imati ugrađene sudopere ili odvode.

4.4. Skladišni prostori

4.66. Skladišni prostori treba da imaju dovoljan kapacitet kako bi se omogućilo uredno skladištenje različitih kategorija materijala i proizvoda: polaznih materijala i sirovina, materijala za pakovanje, međuproizvoda, rasutih i gotovih proizvoda, proizvoda u karantinu, puštenih, odbijenih, vraćenih ili povučenih.

4.67. Skladišni prostori treba da budu čisti i suvi i održavani unutar prihvatljivih temperaturnih granica. Tamo gdje su potrebni posebni uslovi skladištenja (npr. temperatura, vlažnost), treba da budu određeni i praćeni.

4.68. U slučaju da se status karantina obezbjeđuje skladištenjem u odvojenim prostorima, ti prostori treba da budu jasno označeni, a pristup njima treba da bude ograničen na ovlašćeno osoblje. Svaki sistem koji zamjenjuje fizički karantin treba da obezbijedi ekvivalentnu sigurnost.

4.69. Treba da se obezbijede odvojeni prostori za skladištenje povučenih i vraćenih materijala/proizvoda, osim ako kontrola tih materijala/proizvoda nije obezbijeđena putem elektronskih sredstava. Odbijeni materijali/proizvodi treba da se skladište u ograničenim prostorima (npr. zaključani).

4.70. Visoko reaktivni materijali/proizvodi treba da se skladište u sigurnim i zaštićenim prostorima.

4.5. Područja kontrole kvaliteta

4.71. Laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu dizajnirane tako da odgovaraju operacijama koje će se u njima sprovoditi. Treba da se obezbijedi dovoljan prostor kako bi se izbjegle zamjene (*mix up*) i unakrsna kontaminacija tokom testiranja. Treba da postoji odgovarajući prikladan prostor za skladištenje uzoraka i zapisa.

4.72. Laboratorije za kontrolu kvaliteta po pravilu treba da budu odvojene od proizvodnih područja. Međutim, kontrole tokom procesa mogu da se sprovedu unutar proizvodnog područja pod uslovom da ne nose nikakav rizik za proizvode. Dodatne pojedinosti dostupne su u Odjeljku 12.1.

4.6. Pomoćna područja

4.73. Prostorije za odmor i osvježenje treba da budu odvojene od proizvodnih, skladišnih i kontrolnih područja. Toaleti i sobe za pranje ne smiju direktno komunicirati sa proizvodnim, skladišnim i kontrolnim područjima.

4.74. Prostorije u kojima se drže laboratorijske životinje treba da budu izolovane od proizvodnih, skladišnih i kontrolnih područja sa odvojenim ulazom i prostorima za obradu vazduha. Treba uvesti odgovarajuća ograničenja kretanja osoblja i materijala.

5. Oprema

5.1. Opšta načela

5.10. Oprema koja se koristi u proizvodnim ili kontrolnim postupcima treba da bude odgovarajuća za svoju namjenu i ne smije da predstavlja nikakvu opasnost za proizvod. Dijelovi proizvodne opreme koji dolaze u dodir sa proizvodom ne smiju da imaju neželjene reaktivne, aditivne, adsorptivne ili apsorptivne osobine koje mogu da utiču na kvalitet proizvoda. Pored toga, dijelovi opreme koji dolaze u dodir sa ćelijama/tkivima treba da budu sterilni.

5.11. Glavna oprema (npr. reaktori, kontejneri za skladištenje) i trajno instalirane proizvodne linije treba da budu odgovarajuće označene kako bi se spriječile zamjene (*mix up*).

5.12. Integritet komponenti opreme treba da se provjeri po potrebi, uzimajući u obzir specifični rizik proizvoda i namjeravani proces proizvodnje (npr. obezbjeđivanje strukturnog integriteta tokom smrzavanja i odmrzavanja).

5.13. Lokacija i ugradnja opreme treba da budu odgovarajući kako bi se smanjili rizici od grešaka ili kontaminacije. Spajanja koja se izvode u aseptičnim uslovima trebaju da se izvode u kritičnom čistom području klase A sa čistim područjem u pozadini klase B, osim ako se

naknadno ne steriliše parom na licu mjesta ili ako se spajanje izvodi pomoću validiranog sterilnog sistema (npr. sterilni aparati za zavarivanje cijevi, aseptični spoj sa sterilnim septumom).

5.14. Vage i mjerna oprema treba da budu odgovarajućeg raspona i preciznosti kako bi se obezbijedila tačnost operacija vaganja.

5.15. Kvalifikacija relevantne opreme treba da se sprovede u skladu sa načelima navedenim odjeljku 10.1.

5.16. Neispravna oprema treba da se, ako je moguće, ukloni iz proizvodnih i kontrolnih područja ili barem jasno označi kao neispravna.

5.2. Održavanje, čišćenje, popravka

5.17. Oprema treba da se održava na odgovarajući način:

- i. oprema treba da se kalibriše, pregleda ili provjerava (po potrebi) u definisanim intervalima kako bi se obezbijedile odgovarajuće performanse. U slučaju kompjuterskih sistema, provjere treba da uključe procjenu sposobnosti sistema da obezbijedi integritet podataka. Treba da se vode odgovarajući zapisi o tim provjerama.
- ii. filteri za ventilaciju treba da budu odgovarajuće kvalifikovani i održavani i treba ih mijenjati u odgovarajućim intervalima (koji se postavljaju prema kritičnosti filtera). Kvalifikaciju može da sprovede proizvođač ili dobavljač/proizvođač filtera. Prilikom zamjene, filter treba da se podvrgne testu integriteta.

5.18. Odgovarajuće čišćenje i skladištenje opreme je ključno kako bi se izbjegao rizik od kontaminacije proizvoda. Kad god je to moguće, treba da se koriste sredstva za čišćenje za jednokratnu upotrebu. Postupci čišćenja/dekontaminacije koji se primjenjuju na opremu za višekratnu upotrebu koja dolazi u kontakt sa proizvodom trebaju da budu validirani kako je objašnjeno u odjeljku 10.2.

5.19. Radovi popravki i održavanja ne smiju da predstavljaju nikakvu opasnost za kvalitet proizvoda. Koliko je to moguće, radovi održavanja i popravki treba da se obavljaju izvan čistog područja. Kada se popravke ili čišćenje odvijaju u čistom području, proizvodnja ne smije da se ponovno pokrene dok se ne potvrdi da je područje adekvatno očišćeno i da je ponovo uspostavljeno potrebno stanje okruženja.

5.20. Tamo gdje je potrebno smanjiti rizik od unakrsne kontaminacije, treba da se primijeni ograničenje na kretanje opreme. Generalno, oprema se ne smije premještati iz područja visokog rizika u druga područja ili između područja visokog rizika (npr. oprema koja se koristi za rukovanje ćelijama zaraženih donora ili rukovanje onkolitičkim virusima). Kada se to dogodi, potrebno je primijeniti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegao rizik od unakrsne kontaminacije. Takođe treba ponovno razmotriti status kvalifikacije premještene opreme.

6. Dokumentacija

6.1. Opšta načela

6.10. Dobra dokumentacija je ključan dio sistema kvaliteta i ključni element GMP. Glavni cilj korišćenog sistema dokumentacije mora da bude uspostavljanje, kontrola, praćenje i evidentiranje svih aktivnosti koje direktno ili indirektno mogu da utiču na kvalitet lijekova. Takođe treba da se vodi evidencija potrebna za obezbjeđivanje sljedivosti.

6.11. Postoje dvije glavne vrste dokumentacije relevantne za sistem obezbjeđivanja kvaliteta: specifikacije/uputstva (uključujući - po potrebi - tehničke zahtjeve, standardne operativne postupke ("SOP") i ugovore) i evidencije/izvještaji.

6.12. Dokumentacija može da postoji u različitim oblicima, uključujući papirne, elektronske, fotografske medije ili video zapise.

6.13. Bez obzira na oblik u kom se podaci čuvaju, treba da se sprovedu odgovarajuće kontrole kako bi se obezbijedila cjelovitost podataka, uključujući:

- i. sprovođenje mjera za zaštitu podataka od slučajnog gubitka ili oštećenja, npr. metodama kao što su dupliranje ili izrada sigurnosnih kopija i prenos u drugi sistem za skladištenje.
- ii. sprovođenje mjera za zaštitu podataka od neovlašćenog mijenjanja ili manipulacije. Treba da postoje fizičke i/ili logičke kontrole kako bi se pristup kompjuterskom sistemu ograničio na ovlašćena lica. Odgovarajuće metode sprečavanja neovlašćenog ulaska u sistem mogu da uključe npr. korišćenje ključeva, propusnica, ličnih kodova sa lozinkama, biometrijskih podataka ili ograničen pristup kompjuterskoj opremi i područjima za skladištenje podataka. Opseg sigurnosnih kontrola zavisi od kritičnosti kompjuterskog sistema.
- iii. sprovođenje mjera za obezbjeđivanje tačnosti, potpunosti, dostupnosti i čitljivosti dokumenata tokom cijelog perioda čuvanja.

6.14. Sadržaj dokumenata treba da bude nedvosmislen.

6.15. U slučaju da se različiti koraci proizvodnje sprovedu na različitim lokacijama pod odgovornošću različitih kvalifikovanih lica, prihvatljivo je održavati odvojene datoteke ograničene na informacije relevantne za aktivnosti na odgovarajućim lokacijama.

6.2. Specifikacije i uputstva

6.16. Specifikacije za materijale i gotov proizvod, kao i uputstva za proizvodnju namijenjeni su obezbjeđivanju usaglašenosti sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja, konzistentnosti proizvoda (koja je odgovarajuća relevantnoj fazi razvoja) i potrebnog nivoa kvaliteta. Stoga je važno da su specifikacije i uputstva odgovarajuće dokumentovani, kao i da su jasni i dovoljno detaljni.

6.17. Dokumenti koji sadrže specifikacije i uputstva (uključujući njihove promjene) treba da budu odobreni, potpisani i datirani od strane ovlašćenog lica, a datum puštanja u rad treba da

bude definisan. Treba da se preduzmu koraci kako bi se obezbijedilo da se koristi samo trenutna verzija dokumenta.

6.18. Specifikacije i uputstva treba da se periodično ponovno procjenjuju tokom razvoja i nakon odobrenja i po potrebi se ažuriraju. Svaka nova verzija treba da uzme u obzir najnovije podatke, trenutno korišćenu tehnologiju, kao i uslove iz dozvole za stavljanje lijeka u promet /dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Takođe treba da se omogući sljedivost do prethodnog dokumenta.

6.19. Obrazloženja za promjene treba da se evidentiraju, a posljedice promjene na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost proizvoda i, gdje je primjenjivo, na bilo koju tekuću pretkliničku studiju ili klinička ispitivanja treba da se istraže i dokumentuju. Napominje se da se promjene proizvodnih zahtjeva odobrenih kao dio dozvole za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti Institutu (postupak varijacija dozvole⁸), kao i da suštinske izmjene i/ili dopune u procesu proizvodnje ispitivanog ATMP takođe zahtijevaju odobrenje Instituta/Etičkog odbora⁹.

6.20. Kao minimum, treba dokumentovati sljedeće:

- i. Specifikacije za sirovine, uključujući:
 - opis sirovina, uključujući referencu na određeni naziv i sve ostale informacije potrebne za izbjegavanje rizika od greške (npr. korišćenje internih kodova). Pored toga, za sirovine biološkog porijekla, treba da se opiše i identifikuje vrsta i anatomsko okruženje iz kog materijali potiču;
 - za kritične sirovine (npr. serumi, faktori rasta, enzimi (npr. tripsin), citokini), zahtjevi kvaliteta kako bi se obezbijedila prikladnost za namjeravanu upotrebu, kao i kriterijumi prihvatljivosti (vidjeti odjeljak 7.2). Zahtjevi kvaliteta dogovoreni sa dobavljačima treba da se poštuju (očekivanja u slučaju ispitivanih ATMP objašnjena su u odjeljku 7.2);
 - uputstva za uzorkovanje i testiranje, po potrebi (vidjeti odjeljke 7.2, 12.2 i 12.3).
 - uslovi skladištenja i maksimalni period skladištenja;
 - uslovi prevoza i mjere opreza;
- ii. specifikacije za polazne materijale, uključujući:
 - opis polaznih materijala, uključujući sve relevantne informacije potrebne za izbjegavanje rizika od greške (npr. korišćenje internih kodova). Za polazne materijale humanog porijekla, treba da se opiše i identifikuje dobavljač i anatomsko okruženje iz koga ćelije/tkiva/virus potiču (ili, po potrebi, identifikuju ćelijske linije, glavne banke ćelija, serije sjemena);
 - zahtjeve kvaliteta kako bi se obezbijedila prikladnost za namjeravanu upotrebu, kao i kriterijume prihvatanja (vidjeti odjeljak 7.3). Treba čuvati ugovore i zahtjeve kvaliteta dogovorene sa dobavljačima;
 - uputstva za uzorkovanje i testiranje (vidjeti odjeljke 7.3, 12.2 i 12.3);
 - uslove skladištenja i maksimalni period skladištenja;
 - uslove prevoza i mjere opreza;

⁸ Regulativa Komisije (EC) broj 1234/2008 od 24. novembra 2008. godine o ispitivanju izmjena uslova iz dozvole za stavljanje u promet lijekova za humanu upotrebu i za veterinarske lijekove (SL L334, 12.12.2008., str. 7)

⁹ Definicija suštinske izmjene i/ili dopune navedena je u članu 2.2 tačka (13) Regulative (EU) broj 536/2014.

- iii. specifikacije za međuproizvode i *bulk* proizvode treba da budu dostupne gdje je to primjenjivo, uključujući kriterijume za puštanje u promet i maksimalni period skladištenja;
- iv. specifikacije za primarne materijale za pakovanje, uključujući kriterijume za puštanje serije;
- v. gdje je primjenjivo, specifikacije za ostale materijale koji se koriste u procesu proizvodnje i koji mogu imati kritičan uticaj na kvalitet (npr. medicinska sredstva koja se koriste u kombinovanom ATMP, materijali i potrošni materijali koji imaju inherentnu biološku aktivnost putem koje mogu uticati na ćelije, kao što su zdjelice ili kuglice obložene mAb-om);
- vi. definiciju serije. Proizvodi dobijeni iz različitih polaznih materijala treba da se smatraju posebnom serijom;
- vii. uputstva za proizvodnju (uključujući opis glavne opreme koja će se koristiti) i kontrole tokom procesa;
- viii. specifikacije za gotove proizvode, a naročito:
 - naziv/identifikacija proizvoda;
 - opis farmaceutskog oblika;
 - uputstva za uzorkovanje i ispitivanje (vidjeti odjeljke 12.2 i 12.3);
 - kvalitativne i kvantitativne zahtjeve sa granicama prihvatljivosti;
 - uslove skladištenja i prevoza, kao i mjere opreza. Gdje je primjenjivo, posebnu pažnju treba posvetiti zahtjevima u fazi krioprezervacije (npr. brzina promjene temperature tokom smrzavanja ili odmrzavanja) kako bi se obezbijedio kvalitet proizvoda;
 - rok trajanja;
- ix. gdje je primjenjivo, strategiju kontrole za rješavanje slučajeva kada rezultati ispitivanja za polazne materijale, međuproizvode i/ili gotov proizvod nisu dostupni prije puštanja serije (vidjeti odjeljak 11.3.2);
- x. uputstva za pakovanje za svaki proizvod. Posebna pažnja treba da se posveti obezbjeđivanju sljedivosti proizvoda. Napominje se da bi za odobrene ATMP, identifikacioni kod donacije primljen od ustanove za tkivo/ustanove za transfuziju krvi treba da bude uključen u spoljašnje pakovanje ili, ako nema spoljašnjeg pakovanja, na unutrašnje pakovanje. Ostali zahtjevi za obilježavanje utvrđeni su u čl. 11. i 12. Regulative (EC) broj 1394/2007.

Ispitivani ATMP: Dosije specifikacija proizvoda

6.21. U slučaju ispitivanih ATMP, nivo detalja specifikacije i uputstava treba da se prilagodi vrsti proizvoda i fazi razvoja. S obzirom na evoluciju/usavršavanje procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta koja je tipična za ispitivane proizvode, važno je da je nivo dokumentacije dovoljan da omogući identifikaciju specifičnih karakteristika svake serije. Takođe se napominje da nedovoljna karakterizacija proizvoda može da ometa prihvatljivost rezultata kliničkog ispitivanja u svrhu dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

6.22. Uz specifikacije i uputstva, kada su proizvodi maskirani, Dosije specifikacija proizvoda treba da sadrži odgovarajuću dokumentaciju o sistemu koji se koristi za obezbjeđivanje maskiranja. Takav sistem treba da obezbijedi da se maskiranje postigne i održi, a istovremeno

da omogući identifikaciju proizvoda kada je to potrebno. Efikasnost postupaka maskiranja treba da se provjeri.

6.23. Kopija proizvodnog naloga i kopija odobrenog obilježavanja takođe treba da se čuvaju kao dio Dosijea specifikacija proizvoda. Budući da je Dosije specifikacija proizvoda obično podložan promjenama, posebna pažnje u proizvodnom nalogu treba da se posveti identifikaciji verzije koje proizvođač treba da se pridržava.

6.24. Informacije sadržane u Dosijeu specifikacija proizvoda treba da predstavljaju osnovu za procjenu prikladnosti za sertifikaciju i puštanje određene serije od strane QP i stoga treba da mu budu dostupne.

6.3. Zapisi/izvještaji

6.25. Zapisi pružaju dokaz da su relevantne specifikacije/uputstva ispunjeni. Zapisi treba da se izrađuju ili završavaju u trenutku preduzimanja svake aktivnosti. Svaku promjenu zapisa treba da odobre, potpišu i datiraju ovlašćena lica.

6.26. Nivo dokumentacije varira u zavisnosti od proizvoda i faze razvoja. Zapisi treba da omoguće praćenje čitavog historijata serije. Pored toga, zapisi/izvještaji treba da predstavljaju osnovu za procjenu prikladnosti za sertifikaciju i puštanje određene serije lijeka. Kao minimum, treba dokumentovati sljedeće:

- i. zapis o prijemu za svaku isporuku sirovina, polaznog materijala, *bulk*-a, međuproizvoda, kao i materijala za primarna pakovanja. Zapisi o prijemu treba da uključuje:
 - naziv materijala na otpremnici i kontejnerima, kao i bilo koji „interni naziv” i/ili interni kod, ako je primjenjivo;
 - naziv dobavljača i naziv proizvođača;
 - broj serije ili referentni broj dobavljača;
 - ukupnu primljenu količinu;
 - datum prijema;
 - jedinstveni broj prijema dodijeljen nakon prijema; i
 - sve relevantne napomene.
- ii. zapis o obradi serije treba da se vodi za svaku obrađenu seriju; treba da sadrži sljedeće podatke:
 - naziv proizvoda i broj serije;
 - datume i vrijeme početka, kritičnih međufaza i završetka proizvodnje;
 - količine i broj serije svakog polaznog materijala;
 - količine i broj serije kritičnih i sirovina;
 - gdje je primjenjivo, količine i broj serije drugih materijala koji se koriste u procesu proizvodnje i koji mogu da imaju kritičan uticaj na kvalitet, (npr. medicinska sredstva koja se koriste u kombinovanom ATMP, materijali i potrošni materijali koji imaju inherentnu biološku aktivnost putem koje mogu uticati na ćelije, kao što su zdjelice ili kuglice obložene monoklonskim antitijelima);
 - potvrda da je čišćenje linije sprovedeno prije početka proizvodnih operacija;
 - identifikacija (npr. inicijalima ili drugim prikladnim sistemom) operatera koji je izvršio svaki značajan korak i, gdje je to primjereno, lica koje je provjerilo te operacije;

- zapis o kontrolama tokom procesa;
- identifikacija čiste sobe i glavne korišćene opreme;
- prinos proizvoda postignut u relevantnim fazama proizvodnje; i
- bilješke o posebnim problemima, uključujući detalje, sa potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od uputstva za proizvodnju;
- iii. rezultati ispitivanja puštanja u promet;
- iv. zapisi o praćenju okruženja;
- v. kontinuirani program stabilnosti u skladu sa odjeljkom 12.4 (za odobrene ATMP);
- vi. rezultat samoinspekcija treba da se evidentira. Izvještaji treba da sadrže sva zapažanja tokom inspekcija i, gdje je to primjenjivo, prijedloge za korektivne mjere. Izjave o preduzetim radnjama takođe treba evidentirati.

6.27. Sva odstupanja treba da se evidentiraju i istraže i treba preduzeti odgovarajuće korektivne mjere.

6.4. Ostala dokumentacija

6.28. Treba da postoji odgovarajuća dokumentacija o politikama i postupcima koje proizvođač treba da primjenjuje sa ciljem zaštite kvaliteta proizvoda, uključujući:

- i. kvalifikaciju prostora i opreme;
- ii. validaciju procesa proizvodnje (očekivanja za ispitivane ATMP opisana su u odjeljku 10.3);
- iii. validaciju relevantnih analitičkih metoda;
- iv. održavanje i kalibraciju opreme;
- v. postupke čišćenja;
- vi. praćenje okruženja;
- vii. istrage odstupanja i neusaglašenosti;
- viii. postupke za rješavanje pritužbi na kvalitetu i povlačenje proizvoda.

6.29. Treba da se vodi evidencija o opremi koja se koristi za kritične proizvodne i ispitne operacije.

6.30. Dokumentacija o gore navedenim politikama i postupcima treba da se prilagodi fazi razvoja. Dokumentacija za klinička ispitivanja faze I i I/II može biti ograničeni, ali se očekuje da će postati sveobuhvatnija u kasnijim fazama razvoja.

6.31. Za svako mjesto proizvodnje uključeno u proizvodnju odobrenih ATMP treba da se pripremi glavni dosije mjesta proizvodnje. Glavni dosije mjesta proizvodnje treba da pruži opšti opis prostorija, aktivnosti koje se provode na mjestu proizvodnje i implementiranog sistema kvaliteta.¹⁰

¹⁰ Proizvođači ATMP mogu slijediti načela utvrđena u Objašnjenjima o pripremi glavnog dosijea mjesta proizvodnje objavljene u Volumenu 4 u Eudralexu (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf)

6.5. Čuvanje dokumenata

6.32. Bez obzira na odjeljak 6.6, dokumentacija o seriji (tj. dokumenti u zapisu o obradi serije, rezultati ispitivanja puštanja, kao i - gdje je primjenjivo - svi podaci o odstupanjima u vezi sa proizvodom) treba da se čuvaju godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi ili najmanje pet godina nakon sertifikovanja serije od strane QP, što god je duže. Za ispitivane lijekove, dokumentacija o seriji mora da se čuva najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kom je serija korišćena.

6.33. Prihvatljivo je da se neki od podataka koji se odnose na dokumentaciju o seriji čuvaju u posebnom dosijeu, pod uslovom da su lako dostupni i da su nedvosmisleno povezani sa relevantnom serijom.

6.34. Kritična dokumentacija, uključujući sirove podatke (na primjer one koji se odnose na validaciju ili stabilnost) koji podržavaju informacije iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, treba da se čuvaju dok je dozvola na snazi. Međutim, prihvatljivo je povući određenu dokumentaciju (npr. sirove podatke koji podržavaju izvještaje o validaciji ili izvještaje o stabilnosti) ako su podaci zamijenjeni potpunim skupom novih podataka. Obrazloženje za to treba da bude dokumentovano i treba da uzme u obzir zahtjeve za čuvanje dokumentacije o seriji.

6.6. Podaci o sljedivosti

6.35. Treba stvoriti sistem koji omogućuje dvosmjerno praćenje ćelija/tkiva sadržanih u ATMP od mjesta doniranja, preko proizvodnje, do isporuke gotovog proizvoda primaocu. Takav sistem, koji može biti manuelni ili elektronski, treba da se uspostavi od početka proizvodnje serija za kliničku upotrebu.

6.36. U skladu s članom 15 Regulative 1394/2007, informacije o sljedivosti trebaju takođe da obuhvate polazne materijale i sve supstance koje dolaze u dodir sa ćelijama ili tkivima. Ovaj odjeljak opisuje vrstu i količinu podataka koje moraju da generišu i čuvaju proizvođači ATMP.

6.37. Proizvođač treba da obezbijedi da se sljedeći podaci čuvaju najmanje 30 godina nakon isteka roka valjanosti proizvoda, osim ako u odobrenju za stavljanje u promet nije predviđen duži period:

- i. identifikacioni kod doniranja primljen od ustanove za tkivo/ustanove za transfuziju krvi. Za ćelije i tkiva koji nisu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC¹¹ ili Direktivom 2002/98/EC¹² kao što su npr. ćelijske linije ili banke ćelija osnovane van EU, treba da se čuvaju podaci koji omogućavaju identifikaciju donora;
- ii. interni kod (ili drugi identifikacioni sistem) koji generiše proizvođač za nedvosmislenu identifikaciju tkiva/ćelija korišćenih kao polazni materijali tokom cijelog procesa

¹¹ Direktiva 2004/23 Evropskog parlamenta i Savjeta od 31. marta 2004. godine o postavljanju standarda kvaliteta i bezbjednosti za doniranje, nabavku, testiranje, obradu, čuvanje, skladištenje i distribuciju ljudskih tkiva i ćelija (SL L102, 7.04.2004., str. 48.)

¹² Direktiva 2002/98 Evropskog parlamenta i Savjeta od 27. januara 2003. o utvrđivanju standarda kvaliteta i bezbjednosti za prikupljanje, testiranje, obradu, skladištenje i distribuciju ljudske krvi i krvnih komponenti i o izmjeni Direktive 2001/83/EC (SL L 33, 8.2.2003., str. 30).

proizvodnje do trenutka puštanja serije lijeka. Proizvođač mora da obezbijedi da se uvijek može uspostaviti veza između internog koda i identifikacionog koda doniranja. Za polazne materijale koji nisu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC ili Direktivom 2002/98/EC, treba obezbijediti da se uvijek može uspostaviti veza između internog koda i identifikacije donora;

- iii. identifikacija (uključujući broj serije) kritičnih polaznih materijala i drugih supstanci koje dolaze u kontakt sa ćelijama ili tkivima korišćenim kao polazni materijali, a koje mogu imati značajan uticaj na bezbjednost gotovog ATMP (npr. reagensi biološkog porijekla, nosači, matrice). Za biološke materijale, identifikacija dobavljača, vrste i anatomske okruženja iz kog materijali potiču takođe treba da se opiše;
- iv. gdje je primjenjivo, identifikacija (uključujući broj serije) svih ostalih aktivnih supstanci koje se nalaze u ATMP.

6.38. Kada se ksenogene ćelije koriste kao polazni materijali za ATMP, informacije koje omogućuju identifikaciju životinje donora treba da se čuvaju 30 godina.

6.39. Podaci o sljedivosti treba da se čuvaju kao dokumenti koji se mogu revidirati. Prihvatljivo je da se čuvaju izvan evidencije o obradi serije, pod uslovom da su lako dostupni i da su nedvosmisleno povezani sa relevantnim lijekom. Sistem skladištenja treba da osigura brz pristup podacima o sljedivosti u slučaju neželjenih reakcija pacijenta.

6.40. Pisanim sporazumom, odgovornost za čuvanje podataka o sljedivosti može da se prenese na nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzora.

7. Polazni materijali i sirovine

7.1 Opšta načela

7.10. Kvalitet polaznih materijala i sirovina je ključni faktor koji treba da se uzme u obzir u proizvodnji ATMP. Posebna pažnja treba da se posveti izbjegavanju kontaminacije i minimiziranju koliko je to moguće varijabilnosti polaznih materijala i sirovina. Specifikacije koje su povezane sa proizvodom (kao što su one u monografijama farmakopeje, dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja) određuju da li mogu i u kojoj fazi supstance i materijali imati definisan nivo biološkog opterećenja ili moraju da budu sterilni. Prije uvođenja u proces proizvodnje, treba da se provjeri usaglašenost sa relevantnim zahtjevima.

7.11. Upotreba antimikrobnih sredstava može da bude potrebna za smanjenje biološkog opterećenja povezanog sa nabavkom živih ćelija i stanica. Međutim, naglašava se da upotreba antimikrobnih sredstava ne zamjenjuje zahtjev za aseptičkom proizvodnjom. Kada se koriste antimikrobna sredstva, treba ih ukloniti što je prije moguće, osim ako njihova prisutnost u gotovom proizvodu nije posebno predviđena u dozvoli za stavljanje lijeka u promet /dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja (npr. antibiotici koji su dio matrice gotovog proizvoda). Pored toga, važno je obezbijediti da antibiotici ili antimikrobna sredstva ne ometaju ispitivanje

sterilnosti i da nisu prisutni u gotovom proizvodu (osim ako to nije posebno predviđeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja).¹³

7.2. Sirovine

7.12. Sirovine treba da budu odgovarajućeg kvaliteta u odnosu na namjeravanu upotrebu. Posebno treba da se dokaže da su osobine hranljivih podloga koja podstiču rast odgovarajuće za namjeravanu upotrebu.

7.13. Koliko god je to moguće, sirovine koje se koriste u proizvodnji ATMP treba da uzmu u obzir *Ph. Eur* 5.2.12 *opšto poglavlje o sirovinama biološkog porijekla za proizvodnju lijekova na bazi ćelija i genske terapije*. Iako sirovine treba da budu farmaceutskog kvaliteta, prepoznato je da su u nekim slučajevima dostupni samo materijali istraživačkog kvaliteta. Rizici korišćenja materijala istraživačkog kvaliteta treba da budu razumjeveni (uključujući rizike za kontinuitet snabdijevanja kada se proizvode veće količine proizvoda). Pored toga, treba da se obezbijedi da su takve sirovine odgovarajuće za namjeravanu upotrebu, uključujući – gdje je to odgovarajuće – putem ispitivanja (npr. funkcionalno ispitivanje, ispitivanje bezbjednosti).

7.14. Specifikacije za sirovine treba da budu postavljene na način kako je objašnjeno u odjeljku 6.2. U slučaju kritičnih sirovina, specifikacije treba da uključuju zahtjeve kvaliteta kako bi se obezbijedilo da su odgovarajuće za namjeravanu upotrebu, kao i kriterijume prihvatanja. Za odobrene ATMP, ovi zahtjevi kvaliteta treba da budu dogovoreni sa dobavljačem(ima) („dogovorene specifikacije”). Za ispitivane ATMP, tehničke specifikacije za kritične sirovine treba da budu dogovorene sa dobavljačima kad god je to moguće. Procjenu da li je određena sirovina kritična treba da sprovede proizvođač (ili, kako je odgovarajuće, sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet) uzimajući u obzir specifične rizike. Donijete odluke treba da budu dokumentovane. Dogovorene specifikacije treba da pokrivaju aspekte proizvodnje, ispitivanja i kontrole, kao i druge aspekte rukovanja i distribucije po potrebi. Postavljene specifikacije treba da budu u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

7.15. Proizvođač ATMP treba da provjeri usaglašenost materijala dobavljača sa dogovorenim specifikacijama. Nivo nadzora i daljeg ispitivanja od strane proizvođača ATMP trebala da bude proporcionalan rizicima koje predstavljaju pojedinačni materijali. Oslanjanje na sertifikat analize dobavljača prihvatljivo je ako su svi rizici propisno razumljivi i ako su preduzete mjere za uklanjanje rizika ili njihovo ublažavanje na prihvatljiv nivo (npr. kvalifikacija dobavljača). Za sirovine koje su odobrene kao lijekovi u EU (npr. citokini, humani serum albumin, rekombinantni proteini) sertifikat analize dobavljača nije potreban. Gdje je dostupna, podstiče se upotreba odobrenih lijekova.

7.16. Rizik od kontaminacije sirovina biološkog porijekla tokom njihovog prolaska kroz lanac snabdijevanja mora da se procijeni, sa posebnim naglaskom na virusnu i mikrobnu bezbjednost i transmisivnu spongiformnu encefalopatiju (TSE). Potrebna je usaglašenost sa najnovijom verzijom Napomene za smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske

¹³ Ph.Eur. poglavlje 2.6.1 o ispitivanju sterilnosti opisuje upotrebu neutralizirajućih supstanci za proizvode koji sadrže antibiotike

spongiformne encefalopatije (TSE) putem humanih i veterinarskih lijekova¹⁴. Tamo gdje postoji potencijalni rizik od kontaminacije mikoplazmom povezan sa sirovinom, proizvođač ATMP treba da filtrira materijal prije upotrebe (filter od 0,1 µm), osim ako dobavljač sirovine nije potvrdio da je sirovina testirana i da ne sadrži mikoplazmu.

7.17. Takođe treba da se uzme u obzir rizik od kontaminacije od drugih materijala koji dolaze u direktan kontakt sa opremom za proizvodnju ili proizvodom (kao što su mediji korišćeni za simulaciona ispitivanja procesa i maziva koja mogu da dođu u kontakt s proizvodom).

7.18. Sirovine u skladišnom prostoru treba da budu odgovarajuće obilježene. Obilježavanje za kritične sirovine treba da sadrži najmanje sljedeće informacije:

- i. određeni naziv proizvoda i internu referencu koda (ako je primjenjivo);
- ii. broj serije dodijeljen pri prijemu;
- iii. uslove skladištenja;
- iv. status sadržaja (npr. u karantinu, na ispitivanju, pušteno, odbijeno);
- v. datum isteka roka upotrebe ili datum nakon kog je potrebno ponovno testiranje.

7.19. Kada se koriste potpuno kompjuterizovani sistemi skladištenja, sve gore navedene informacije ne moraju nužno da budu u čitljivom obliku na obilježavanju. Dopuštena je upotreba automatizovanih sistema (npr. upotreba bar kodova).

7.20. Treba da se koriste samo sirovine koje je odobrilo lice odgovorno za kontrolu kvaliteta.

7.21. Proizvođač ATMP treba da uvede odgovarajuće mjere kako bi obezbijedio praćenje kritičnih sirovina kako bi se olakšalo povlačenje proizvoda ako je potrebno.

7.3. Polazni materijali

7.22. Doniranje, nabavka i testiranje ljudskih tkiva i ćelija korišćenih kao polazni materijal treba da budu u skladu sa Direktivom 2004/23/EC. Za ćelije dobijene iz krvi, takođe je prihvatljiva usaglašenost sa Direktivom 2002/98/EC u vezi sa doniranjem, nabavkom i testiranjem. Treba da se provjeri akreditacija, imenovanje, ovlašćenje ili licenciranje dobavljača polaznih materijala kako je predviđeno gore navedenim propisima.

7.23. Kada korišćene ćelije/tkiva nisu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC ili - po potrebi - Direktivom 2002/98/EC (npr. ćelijske linije/banke ćelija osnovane van EU, ili ćelije nabavljene prije stupanja na snagu iste), proizvođač ATMP (ili, po potrebi, sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje u promet) treba da preduzme odgovarajuće korake kako bi obezbijedio kvalitet, bezbjednost i sljedivost istog, u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

7.24. Proizvođač ATMP (ili, po potrebi, sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet) treba da utvrdi zahtjeve kvaliteta za polazne materijale (specifikacije) koje treba dogovoriti sa dobavljačem/dobavljačima. Ove dogovorene specifikacije treba da obuhvate

¹⁴ Napomena za smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem humanih i veterinarskih lijekova (EMA/410/01 rev.3)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf
(ažurirano po potrebi)

aspekte proizvodnje, ispitivanja i kontrole, skladištenja i druge aspekte rukovanja i distribucije po potrebi. U zavisnosti od karakteristika proizvoda, mogu da se zahtijevaju ispitivanja pore onih predviđenih Direktivom 2004/23/EC (ili - po potrebi - Direktivom 2002/98/EC). Dogovorene specifikacije treba da budu u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

7.25. Proizvođač ATMP treba da provjeri usaglašenost materijala dobavljača sa dogovorenim specifikacijama. Nivo nadzora i daljeg ispitivanja od strane proizvođača ATMP treba da bude proporcionalan rizicima koje predstavljaju pojedinačni materijali.

7.26. Ustanove za transfuziju krvi i ustanove za tkiva ovlašćene i nadzirane u skladu sa Direktivom 2002/98/EC ili Direktivom 2004/23/EC ne zahtijevaju dodatne revizije od strane proizvođača ATMP u vezi sa usaglašenošću sa zahtjevima o doniranju, nabavci i testiranju predviđenim nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj se nalazi ustanova za transfuziju krvi/tkiva. Međutim, preporučuje se da sporazum između proizvođača ATMP i ustanove za transfuziju krvi/tkiva predvidi mogućnost da proizvođač ATMP sprovede reviziju ustanove za transfuziju krvi/tkiva. Štaviše, ako dogovorene specifikacije predviđaju zahtjeve koji impliciraju da ustanova za krv/tkivo treba da sprovodi dodatne aktivnosti pored onih koje je odobrilo i nadgleda nadležno tijelo u skladu sa Direktivom 2002/98/EC ili Direktivom 2004/23/EC (npr. dodatna ispitivanja), treba da se sprovede odgovarajući nadzor u pogledu dodatnih zahtjeva.

7.27. Pored specifikacija za polazne materijale, ugovor između proizvođača ATMP (ili, po potrebi, sponzora ili nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet) i dobavljača (uključujući ustanove za transfuziju krvi i tkiva) treba da sadrži jasne odredbe o prenosu informacija u vezi sa polaznim materijalima, posebno o rezultatima ispitivanja koje je sproveo dobavljač, podacima o sljedivosti i prenosu zdravstvenih informacija o donorima koje mogu da postanu dostupne nakon isporuke polaznog materijala i koje mogu da utiču na kvalitet ili bezbjednost ATMP proizvedenih od njega.

7.28. Rizik od kontaminacije polaznih materijala tokom njihovog prolaska kroz lanac snabijevanja mora da se procijeni, sa posebnim naglaskom na virusnu i mikrobnju bezbjednost, kao i prenosivu spongiformnu encefalopatiju (TSE). Potrebna je usaglašenost sa najnovijom verzijom Napomene za smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije (TSE) putem humanih i veterinarskih ljekova.

7.29. Treba da se koriste samo polazni materijali koje je pustila osoba odgovorna za kontrolu kvaliteta.

7.30. U slučaju kada je potrebno dugo vremena za dobijanje rezultata ispitivanja potrebnih za puštanje polaznih materijala (npr. ispitivanje sterilnosti), može da bude dopušteno da se obrade polazni materijali prije nego što su dostupni rezultati ispitivanja. Rizik korišćenja potencijalno neuspješnog materijala i njegov potencijalni uticaj na druge serije treba jasno procijeniti i razumjeti. U takvim slučajevima, gotov proizvod treba da se pusti u promet samo ako su rezultati tih ispitivanja zadovoljavajući, osim ako nisu sprovedene odgovarajuće mjere za smanjenje rizika (vidjeti takođe odjeljak 11.3.2).

7.31. Polazni materijali u skladišnom prostoru treba da budu odgovarajuće obilježeni. Obilježavanje treba da sadrži najmanje sljedeće informacije:

- i. određeni naziv proizvoda i interni kod (ako je primjenjivo);
- ii. broj serije dodijeljen pri prijemu;
- iii. uslove skladištenja;
- iv. status sadržaja (npr. u karantinu, na ispitivanju, pušteno, odbijeno);
- v. datum isteka roka upotrebe ili datum nakon kog je potrebno ponovno testiranje.

7.32. Kada se koriste potpuno kompjuterizovani sistemi skladištenja, sve gore navedene informacije ne moraju nužno biti u čitljivom obliku na obilježavanju. Dopuštena je upotreba automatizovanih sistema (npr. upotreba bar kodova).

Obrada polaznih materijala

7.33. Kvalitet ATMP zavisi od kvaliteta polaznih materijala. Čelije i tkiva ljudskog porijekla moraju da budu u skladu sa zahtjevima za doniranje, nabavku i testiranje propisanim Direktivom 2004/23/EC ili – po potrebi – Direktivom 2002/98/EC. Dalja obrada/proizvodnja treba da se odvija u GMP okruženju.

7.34. Međutim, u slučaju da su potrebni koraci poput pranja ili konzerviranja kako bi ćelije/tkiva bile dostupne, to se takođe može odvijati u ustanovi za tkiva/krv u skladu sa zahtjevima Direktive 2004/23/EC ili – po potrebi – Direktive 2002/98/EC.

7.35. U izuzetnim slučajevima, može da bude prihvatljivo da proizvodnja ATMP započne od već dostupnih ćelija ili tkiva gdje su neki početni koraci obrade/proizvodnje izvršeni izvan GMP okruženja, pod uslovom da je nemoguće zamijeniti takav materijal materijalom koji je usaglašen sa GMP. Korišćenje ćelija koje su odvojene/izolovane i sačuvane izvan GMP okruženja, za proizvodnju ATMP treba da ostane izuzetno i moguće je samo ako se sprovede analiza rizika kako bi se identifikovali zahtjevi za testiranje potrebni za obezbjeđivanje kvaliteta polaznog materijala. Ukupna odgovornost za kvalitet - kao i njen uticaj na bezbjednost i efikasnost proizvoda - leži na proizvođaču ATMP (i/ili, po potrebi, sponzoru ili nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet), čak i ako su aktivnosti prepuštene vanjskim izvođačima. Puštanje takvih ćelija/tkiva za upotrebu u procesu proizvodnje treba da obavlja lice odgovorno za kontrolu kvaliteta nakon provjere kvaliteta i bezbjednosti istih. Pored toga, Institut treba da se saglasi sa strategijom kontrole u kontekstu procjene zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet/zahtjeva za izdavanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

7.36. U slučaju vektora i golih plazmida koji se koriste kao polazni materijali za proizvodnju lijekova za gensku terapiju, primjenjuju se principi GMP iz sistema banke koji se koristi za proizvodnju vektora ili plazmida koji se koristi za prenos gena.

Dodatna razmatranja za ksenogene ćelije i tkiva:

7.37. Korišćenje ksenogenih ćelija/tkiva u proizvodnji ATMP predstavlja dodatne rizike prenošenja poznatih i nepoznatih patogena na ljude, uključujući potencijalni rizik od unošenja novih zaraznih bolesti. Iz tog razloga odabir životinja donora mora da bude strogo kontrolisan. Životinje izvor/donori treba da budu zdrave i treba da budu slobodne od specifičnih patogena (SPF) te uzgajane u SPF uslovima, uključujući praćenje zdravlja. Životinja donor/izvor treba da je uzgojena u zatočeništvu (objekat sa barijerom) posebno dizajniranom za tu svrhu. U

proizvodnji ATMP nije prihvatljivo koristiti ksenogene ćelije i tkiva divljih životinja ili iz klanica. Ćelije i tkiva osnivača životinja slično se ne smiju koristiti.

7.38. Treba da se sprovedu odgovarajuće mjere za identifikaciju i sprječavanje incidenata koji negativno utiču na zdravlje životinja izvora/donora ili koji bi mogli negativno uticati na objekat sa barijerom ili SPF status životinja izvora/donora. Pored usaglašenosti sa propisima o TSE, treba da se prate i evidentiraju i drugi zabrinjavajuću agensi (zoonoze, bolesti životinja izvora). Prilikom uspostavljanja programa praćenja treba da se zatraži savjet eksperta.

7.39. Slučajevi lošeg zdravlja koji se javljaju u stadu treba da se istraže u odnosu na to da li su životinja u kontaktu odgovarajuće za dalju upotrebu (u proizvodnji, kao izvori polaznih materijala i sirovina, u kontroli kvaliteta i ispitivanju bezbjednosti). Donijete odluke moraju da budu dokumentovane. Treba da se uspostavi postupak retrospektive koji informiše proces donošenja odluka o kontinuiranoj prikladnosti biološki aktivne supstance ili lijeka u kojem su korišćene ili ugrađene ćelije/tkiva životinjskog porijekla. Ovaj proces donošenja odluka može da uključi ponovno testiranje zadržanih uzoraka iz prethodnih zbirki od iste životinje donora (gdje je primjenjivo) kako bi se utvrdila posljednja negativna donacija.

7.40. Period karence terapijskih agenasa korišćenih za liječenje životinja izvornih/donora mora da bude dokumentovan i korišćen za određivanje uklanjanja tih životinja iz programa na definisane periode.

8. Sistem sjemenskih serija i ćelijskih banaka

8.10. Preporučuje se da se sistem matičnih i radnih sjemenskih serija/ćelijskih banaka koristi za alogene proizvode koji ne zahtijevaju podudarnost između donora i pacijenta. Međutim, uspostavljanje sjemenskih serija/ćelijskih banaka nije obavezno.

8.11. Kada se koriste sjemenske serije i ćelijske banke, uključujući matične i radne generacije, treba da se uspostavi u odgovarajućim uslovima, uključujući usaglašenost sa GMP na način predviđen u ovim smjernicama. To treba da uključi odgovarajuće kontrolisano okruženje za zaštitu sjemenske serije i ćelijske banke, kao i osoblje koje njima rukuje. Tokom uspostavljanja serije sjemena i ćelijske banke, nijednim drugim živim ili zaraznim materijalom (npr. virus, ćelijske linije ili ćelijski sojevi) ne smije se istovremeno rukovati u istom području.

8.12. Broj generacija (udvostručenja, pasaže) treba da bude u skladu sa specifikacijama iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

8.13. Za faze prije stvaranja glavnog sjemena ili ćelijske banke, dokumentacija treba da bude dostupna kako bi se podržala sljedivost, uključujući pitanja povezana sa komponentama koje su korišćene tokom razvoja sa potencijalnim uticajem na bezbjednost proizvoda (npr. reagensi biološkog porijekla) od početne nabavke i genetskog razvoja, ako je primjenjivo.

8.14. Međutim, prepoznato je da sveobuhvatne informacije možda nisu dostupne za serije sjemena i ćelijske banke osnovane u prošlosti (tj. prije stupanja na snagu Regulative 1394/2007). Upotreba polaznih materijala koji potiču iz takvih serija sjemena/ćelijskih banaka može da se prihvati samo u izuzetnim slučajevima i pod uslovom da postoji opsežna karakterizacija kako bi se nadoknadile nedostajuće informacije. Pored toga, Institut treba da se

saglasni sa strategijom u kontekstu procjene zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet/zahtjeva za izdavanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

8.15. Testiranje bezbjednosti i karakterizacija ćelijskih banaka važni su za dosljednost između serija i sprječavanje kontaminacije neželjenim agensima. Serije sjemeni i ćelijske banke treba da se skladište i koriste na način koji minimizira rizik od kontaminacije (npr. skladištenje u parnoj fazi tečnog azota u zatvorenim kontejnerima) ili promjene. Kontrolne mjere za skladištenje različitih sjemeni/ćelija u istom prostoru ili opremi treba da spriječe miješanje i uzmu u obzir zaraznu prirodu materijala kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija.

8.16. Kontejneri za skladištenje treba da budu zatvoreni, jasno označeni i čuvani na odgovarajućoj temperaturi. Mora da se vodi inventar zaliha. Temperatura skladištenja treba da se prati kontinuirano, evidencija treba da se čuva. U zavisnosti od kritičnosti, treba da se razmotre alarmni sistemi. Tamo gdje se koristi, treba da se prati i nivo tečnog azota. Treba da se zabilježe odstupanja od postavljenih granica i preduzmu korektivne i preventivne mjere.

8.17. Nakon uspostavljanja ćelijskih banaka, kao i matičnih i virusnih sjemenskih serija, treba da se slijede postupci karantina i puštanja. Dokazi o stabilnosti i oporavku sjemeni i banaka treba da se dokumentuju, a evidencija treba da se čuva na način koji omogućava procjenu trenda. U slučaju ispitivanih ATMP, prihvatljiv je postupak pristupa. Iz tog razloga preliminarni podaci o stabilnosti (npr. iz ranijih faza razvoja ili iz odgovarajućih ćelijskih modela) treba da budu dostupni prije nego što se proizvod upotrebi u kliničkom ispitivanju, a podaci o stabilnosti treba da se nadograđuju sa podacima iz stvarnog života kako kliničko ispitivanje napreduje.

8.18. Kontejneri uklonjeni iz krioskladišta mogu da se vrata u skladište samo ako se može dokumentovati da su održavani odgovarajući uslovi.

8.19. Pristup ćelijskim bankama treba da bude ograničen na ovlašćeno osoblje.

Ćelijska zaliha

8.20. Proizvodi na bazi ćelija često se generišu iz ćelijske zalihe dobijene iz ograničenog broja pasaža. Za razliku od dvoslojnog sistema matičnih i radnih ćelijskih banaka, broj proizvodnih ciklusa iz ćelijske zalihe ograničen je brojem alikvota dobijenih nakon širenja i ne pokriva cijeli životni ciklus proizvoda. Promjene ćelijske zalihe (uključujući uvođenje ćelija od novih donora) treba da budu navedene u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja i uslovi navedeni u dozvoli treba da se poštuju.

8.21. Poželjno je da se zalihe podijele i da se podijeljene zalihe čuvaju na različitim lokacijama kako bi se smanjili rizici od potpunog gubitka. Kontrole na takvim lokacijama treba da pruže osiguranje navedena u prethodnim stavovima.

8.22. Kada se koriste ćelijske zalihe, rukovanje, skladištenje i puštanje ćelija treba da se sprovodi u skladu sa gore navedenim načelima za ćelijske banke.

Ćelijske zalihe/banke i virusne sjemenske zalihe uspostavljene izvan GMP uslova prije stupanja na snagu Regulative 1394/2007

8.23. Uspostavljanje novih ćelijskih zaliha/banaka i virusnih sjemenskih zaliha treba da se sprovodi u skladu sa GMP. U izuzetnim i opravdanim slučajevima, moguće je prihvatiti upotrebu ćelijskih zaliha/banaka ćelija i virusnih sjemenskih zaliha koje su generisane prije stupanja na snagu Regulative 1394/2007 bez potpune usklađenosti sa GMP. U tim slučajevima, treba da se sprovede analiza rizika kako bi se utvrdili zahtjevi za ispitivanje potrebni za obezbjeđivanje kvaliteta polaznog materijala. U svim slučajevima, ukupna odgovornost za kvalitet, kao i njen uticaj na profil bezbjednosti i efikasnosti proizvoda leži na proizvođaču ATMP i/ili - po potrebi - sponzoru ili nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet.

8.24. Upotreba polaznih materijala iz ćelijskih zaliha/banaka ćelija i virusnih sjemenskih zaliha generisanih prije stupanja na snagu Regulative 1394/2007 izvan uslova GMP treba da odobri Institut u kontekstu procjene zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet/zahtjeva za izdavanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

9. Proizvodnja

9.1. Opšta načela

9.10. Proizvodne operacije, uključujući punjenje, pakovanje i - po potrebi - krioprezervaciju, treba da slijede jasno definisane postupke osmišljene kako bi se obezbijedio kvalitet proizvoda, dosljedna proizvodnja (koja je odgovarajuća relevantnoj fazi razvoja) i usaglašenost sa zahtjevima utvrđenim u relevantnoj dozvoli za proizvodnju i stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

9.11. U slučaju ispitivanih ATMP, znanje i razumijevanje proizvoda mogu da budu ograničeni, a naročito za rane faze kliničkih ispitivanja (faza I i I/II). Iz tog razloga prepoznato je da će proces proizvodnje (uključujući kontrolu kvaliteta) možda morati da bude prilagođen kako se znanje o procesu povećava. U ranim fazama razvoja ključno je pažljivo kontrolisati i dokumentovati proces proizvodnje. Očekuje se da će proces proizvodnje i kontrola kvaliteta postati sve precizniji kako razvoj napreduje.

9.12. Procese proizvodnje i njihove strategije kontrole treba redovito preispitivati i treba ih poboljšavati po potrebi. Iako je to posebno važno tokom ranih faza kliničkih ispitivanja, takođe je važno razmotriti korake potrebne za smanjenje varijabilnosti procesa i poboljšanje ponovljivosti u različitim fazama životnog ciklusa.

9.13. Kada se usvoji bilo koja nova proizvodna formula ili proizvodni proces, treba da se preduzmu koraci kako bi se dokazala njegova prikladnost. Efekti promjena u proizvodnji u odnosu na kvalitet gotovog proizvoda i dosljednu proizvodnju (koja je odgovarajuća za relevantnu fazu razvoja) treba da se razmotre prije implementacije. Bilo kakvom promjenom proizvodne formule ili metode proizvodnje treba da se upravlja u skladu s načelima navedenima u odjeljku 6.2.

9.14. Svako odstupanje od uputstva ili postupaka treba izbjegavati koliko god je to moguće. Ako dođe do odstupanja, odgovorno lice treba da ga odobri u pisanoj formi (nakon što je procijenilo uticaj na kvalitet, bezbjednost i efikasnost), uz učešće QP po potrebi. Odstupanja treba da se istraže sa ciljem utvrđivanja uzroka i sprovođenja korektivnih i preventivnih mjera po potrebi.

9.2. Rukovanje dolaznim materijalima i proizvodima

9.15. Svako rukovanje materijalima i proizvodima (kao što su prijem i karantin, uzorkovanje, skladištenje, obilježavanje i pakovanje) treba da se sprovodi u skladu sa pisanim postupcima ili uputstvima i evidentira po potrebi. Strategija kontrole treba da bude primjerena uzimajući u obzir rizike.

9.16. Svi dolazni materijali treba da budu provjereni kako bi se obezbijedilo da pošiljka odgovara narudžbi. Specifični zahtjevi za sirovine i polazne materijale opisani su u odjeljku 7. Za ostale materijale, prihvatljivo je oslanjanje na dokumentaciju koju su dostavile treće strane (npr. dobavljač) pod uslovom da su svi rizici propisno shvaćeni i da su preduzete odgovarajuće mjere za uklanjanje rizika ili njihovo ublažavanje na prihvatljiv nivo (npr. kvalifikacija dobavljača). Po potrebi treba da se razmotri provjera identiteta i/ili testiranje.

9.17. Ulazni materijali i gotovi proizvodi treba da budu fizički ili administrativno stavljeni u karantin odmah nakon prijema ili obrade, dok se ne puste u upotrebu ili distribuciju.

9.18. Međuproizvode i rasute proizvode kupljene kao takve treba da pusti lice odgovorno za kontrolu kvaliteta prije nego što se mogu koristiti u proizvodnji, a nakon provjere usaglašenosti sa relevantnim specifikacijama.

9.19. Svi materijali i proizvodi treba da se skladište u odgovarajućim uslovima kako bi se obezbijedio kvalitet i na uredan način kako bi se omogućilo odvajanje serija i rotacija zaliha. Posebna pažnja treba da se posveti sprovođenju odgovarajućih mjera za sprječavanje zamjene autolognih proizvoda i drugih namjenskih proizvoda (tj. proizvoda namijenjenih određenim pacijentima).

9.20. U svakom trenutku tokom obrade, svi materijali, kontejneri za rasute supstance, glavni dijelovi opreme i, gdje je to odgovarajuće, korišćene prostorije treba da budu obilježeni ili na drugi način identifikovani sa oznakom proizvoda ili materijala koji se obrađuje, njegovom jačinom (gdje je primjenjivo) i brojem serije. Gdje je primjenjivo, ova oznaka treba takođe treba da sadrži fazu proizvodnje.

9.21. Oznake koje se stavljaju na kontejnere, opremu ili prostorije treba da budu jasne i nedvosmislene. Često je korisno, uz tekst na obilježavanju, koristiti boje za označavanje statusa (na primjer, u karantinu, prihvaćeno, odbijeno, čisto). Kompatibilnost obilježavanja sa uslovima skladištenja ili obrade (npr. ultra niske temperature skladištenja, vodeno kupatilo) treba da se provjere.

9.22. Kontejneri treba da se čiste gdje je to potrebno. Oštećenja kontejnera i bilo koji drugi problemi koji bi mogli da negativno utiču na kvalitet materijala treba da se istraže, evidentiraju, i prijave licu odgovornom za kontrolu kvaliteta.

9.3. Pomoćni sistemi

9.3.1. Voda

9.23. Voda koja se koristi u proizvodnji ATMP mora da bude odgovarajućeg kvaliteta, a redovne provjere moraju da se sprovedu kako bi se potvrdilo odsustvo kontaminacije (hemijske i biološke, te, po potrebi, endotoksina).

9.24. Treba da vodi računa o održavanju vodovodnih sistema kako bi se izbjegao rizik od mikrobne proliferacije. U slučaju vode za injekcije koja se proizvodi na mjestu proizvodnje, posebna pažnja treba da se posveti sprječavanju rasta mikroba, na primjer stalnom cirkulacijom na temperaturi iznad 70°C.

9.25. Cijevi za vodu za injekcije, cijevi za prečišćenu vodu i, gdje je to odgovarajuće, druge vodovodne cijevi treba da se dezinfikuju u skladu sa pisanim postupcima koji detaljno opisuju granične vrijednosti djelovanja za mikrobiološku kontaminaciju i mjere koje treba preduzeti. Nakon svake hemijske sanitizacije vodovodnog sistema, treba da se prati validirani postupak ispiranja kako bi se obezbijedilo da je sredstvo za dezinfekciju efikasno uklonjeno.

9.26. Korišćenje prethodno upakovane vode za injekcije u skladu sa Evropskom farmakopejom¹⁵ uklanja potrebu za dokazivanjem prikladnosti kvaliteta vode za injekcije kako je predviđeno u prethodnim stavovima.

9.3.2. Medicinski gasovi

9.27. Gasovi koji se koriste u proizvodnji ATMP treba da budu odgovarajućeg kvaliteta.

9.28. Gdje je to moguće, gasovi koji dolaze u direktan dodir sa proizvodom tokom obrade treba da budu u skladu sa Evropskom farmakopejom. Upotreba gasova tehničkog kvaliteta treba da bude potkrijepljena analizom rizika, a njihov kvalitet opisan u kliničkom ispitivanju/dosijeu dozvole za stavljanje lijeka u promet.

9.29. Gasovi koji se unose u aseptično radno mjesto ili koji dolaze u dodir sa proizvodom treba da se propuste kroz sterilizacione filtere. Integritet kritičnih filtera gasova treba se potvrđuje u odgovarajućim intervalima koji treba da budu naučno opravdani. Za serije namijenjene za više od jednog pacijenta, generalno se očekuje da će se kritični filteri gasova testirati prije puštanja serije. Tečni azot koji se koristi za čuvanje ćelija u zatvorenim kontejnerima ne mora da se filtrira.

9.3.3. Čista para

9.30. Voda koja se koristi u proizvodnji čiste pare treba da bude odgovarajućeg kvaliteta. Para koja se koristi za sterilizaciju treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i bez aditiva na nivou koji bi mogao da uzrokuje kontaminaciju proizvoda ili opreme.

¹⁵ Monografija 0169

9.4. Sprečavanje unakrsne kontaminacije u proizvodnji

9.31. Prije početka bilo koje proizvodne operacije, treba preduzeti korake kako bi se obezbijedilo da su radni prostor i oprema čisti i bez ikakvih polaznih materijala, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumenata koji nisu potrebni za trenutnu operaciju. Treba da se spriječe zamjene (*mix up*) materijala; treba da se preduzmu posebne mjere opreza kako bi se izbjeglo miješanje autolognih materijala ili drugih namjenskih materijala.

9.32. U svakoj fazi proizvodnje, proizvodi i materijali treba da budu zaštićeni od mikrobne i druge kontaminacije (npr. pirogeni/endotoksini, kao i čestice (staklo i druge vidljive i subvidljive čestice)). Takođe trebaju da se uvedu odgovarajuće mjere za zaštitu pripreme rastvora, bafera i drugih dodataka od rizika od kontaminacije (ili unutar prihvaćenog nivoa biološkog opterećenja predviđene u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja).

9.33. Rizici unakrsne kontaminacije treba da se procijene uzimajući u obzir karakteristike proizvoda (npr. biološke karakteristike polaznih materijala, mogućnost podnošenja tehnika prečišćavanja) i proizvodnog procesa (npr. korišćenje procesa koji omogućavaju rast stranih mikrobnih kontaminanata). Ako sterilizacija gotovog proizvoda nije moguća, posebna pažnja treba da se posvetiti proizvodnim koracima u kojima postoji izloženost okruženju (npr. punjenje).

9.34. U svim proizvodnim koracima koji mogu da dovedu do neželjenog stvaranja aerosola (npr. centrifugiranje, rad pod vakuumom, homogenizacija, sonikacija) treba da se sprovedu odgovarajuće mjere ublažavanja kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija. Posebne mjere opreza treba da se preduzmu pri radu sa zaraznim materijalima.

9.35. Treba da se uvedu mjere za sprječavanje unakrsne kontaminacije koje su odgovarajuće utvrđenim rizicima. Mjere koje mogu da se razmotre za sprječavanje unakrsne kontaminacije uključuju, između ostalog:

- i. odvojene prostorije;
- ii. namjena cijelog proizvodnog pogona ili samostalnog proizvodnog područja na kampanjskoj osnovi (vremenska odvojenost) nakon čega slijedi proces čišćenja sa potvrđenom efikasnošću;
- iii. korišćenje „zatvorenih sistema” za obradu i prenos materijala/proizvoda između opreme;
- iv. korišćenje vazdušnih komora i kaskade pod pritiskom za zadržavanje potencijalnih kontaminata u vazduhu u određenom području;
- v. korišćenje tehnologija za jednokratnu upotrebu;
- vi. odgovarajući postupci čišćenja. Postupak čišćenja (tehnika, broj koraka sanitacije itd.) treba da se prilagode specifičnim karakteristikama proizvoda procesa i proizvodnje. Procjena rizika treba da se koristi za određivanje potrebnih postupaka čišćenja/dekontaminacije, uključujući njihovu učestalost. Kao minimum, treba da se sprovede odgovarajuće čišćenje/dekontaminacija između svake serije. Postupci čišćenja/dekontaminacije treba da budu validirani kako je objašnjeno u Odjeljku 10.2.;
- vii. druge odgovarajuće tehničke mjere, kao što je namjena određenih djelova opreme (npr. filtera) za određenu vrstu proizvoda sa specifičnim profilom rizika;

viii. druge odgovarajuće organizacione mjere, kao što je držanje posebne zaštitne odjeće u prostorima u kojima se obrađuju proizvodi sa visokim rizikom od kontaminacije, sprovođenje odgovarajućih mjera za rukovanje otpadom, kontaminiranom vodom za ispiranje i zaprljanom odjećom ili nametanje ograničenja kretanja osoblja.

9.36. Strategija kontrole je višestruka i treba da se bavi svim potencijalnim rizicima, uključujući mjere na nivou objekata, opreme i osoblja, kontrole nad polaznim materijalima i sirovinama, sprovođenje efikasnih postupaka sterilizacije i sanitacije, kao i odgovarajuće sisteme praćenja. Ukupne primijenjene mjere treba da obezbijede odsutnost kontaminacije proizvoda proizvedenih u mjestu proizvodnje. Nije dozvoljeno u potpunosti se oslanjati na bilo koji terminalni proces ili ispitivanje gotovog proizvoda.

9.37. Efikasnost sprovedenih mjera treba da se periodično preispita u skladu sa utvrđenim postupcima. Ova procjena treba da dovede do preduzimanja korektivnih i preventivnih mjera po potrebi.

9.38. Slučajna izlivanja, posebno živih organizama, moraju da se riješe brzo i sigurno. Treba da budu dostupne kvalifikovane mjere dekontaminacije uzimajući u obzir organizam koji se koristi u proizvodnji, kao i rizike povezane sa relevantnim biološkim materijalima.

9.5. Aseptična proizvodnja

9.5.1. Opšta načela

9.39. Većina ATMP ne može da se terminalno steriliše. U takvim slučajevima, proizvodni proces treba da se sprovodi aseptično (tj. u uslovima koji sprečavaju mikrobnu kontaminaciju). To posebno zahtijeva da se za svaku proizvodnu aktivnost koja može da izloži proizvod riziku od kontaminacije sprovedu sljedeće mjere:

9.40. a) Proizvodnja treba da se sprovodi u čistim prostorima odgovarajućeg nivoa čistoće okruženja. Konkretno:

9.41. • Proizvodnja u zatvorenom sistemu, u izolatoru ili izolatorima sa pozitivnim pritiskom: prihvatljivo je čisto pozadinskog područje klase D.

9.42. Izolatori treba da se uvedu tek nakon odgovarajuće validacije. Validacija treba da uzme u obzir sve kritične faktore tehnologije izolatora, na primjer, kvalitet vazduha unutra i spolja (pozadina) izolatora, režim dezinfekcije izolatora, proces prenosa i integritet izolatora.

9.43. Praćenje treba da se sprovodi rutinski i treba da uključi česta ispitivanja curenja izolatora i sistema rukavica/rukava. Prenos materijala u i iz izolatora jedan je od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije i treba da se uvedu odgovarajuće kontrolne mjere.

9.44. Kada se materijali dodaju/povlače iz zatvorenog sistema bez aseptičnog spoja (npr. korišćenje sterilnih konektora, korišćenje filtera), sistem više ne može da se smatra zatvorenim.

- 9.45. U izuzetnim okolnostima i pod uslovom da je to propisno opravdano (npr. proizvodnja ATMP odvija se u operacionoj sali i nije moguće premjestiti proizvodnju u spoljašnju čistu sobu jer je vrijeme između donacije i primjene proizvoda vrlo kratko, a pacijent je takođe u operacionoj sali i čeka primjenu ATMP), zatvoreni sistemi mogu da se smjeste u kontrolisano, ali neklasifikovano okruženje. Uslovi operacione sale u kojoj se odvija proizvodna aktivnost treba da budu odgovarajući i dovoljni da obezbijede kvalitet i bezbjednost proizvoda. Naglašava se da je to prihvatljivo samo u izuzetnim slučajevima i da proizvod ne smije ni u jednom trenutku da bude izložen okruženju (npr. potkrepljujući podaci iz ispitivanja nepropusnosti i provjere pritiska opreme). Pored toga, treba da se dokaže da očekivana klinička korist za pacijenta nadmašuje rizike povezane sa nedostatkom klasifikovane pozadine.
- 9.46. • Proizvodnja u otvorenom sistemu: Generalno, kada je proizvod izložen okruženju (npr. rad pod laminarnim protokom vazduha), za aseptičnu pripremu i punjenje potrebno je kritično čisto područje klase A sa pozadinskim čistim područjem klase B.
- 9.47. Takođe se primjenjuju sljedeća načela:
- Priprema rastvora koji će se sterilno filtrirati tokom procesa može da se obaviti u čistom području klase C.
 - Za proces proizvodnje virusnih vektora primjenjuju se sljedeća razmatranja:
 - o Faza ekspanzije prije sterilizacionog filtriranja može da se izvede u kritično čistom području klase A sa pozadinskim čistim područjem klase C
 - o Sterilizaciono filtriranje i punjenje moraju da se izvedu u kritično čistom području klase A sa pozadinskim čistim područjem klase B, osim ako se ne koristi zatvoreni sistem sa sterilnim konektorima.
- 9.48. U slučaju istraživanja ATMP koji se koriste u vrlo ranoj fazi/dokaz koncepta ispitivanja, alternativni pristupi mogu da budu mogući pod uslovima objašnjenim u odjeljku 2.3.4.
- 9.49. • Korišćenje tehnologija kao što su npr. obrada u sterilnim jednokratnim kompletima, inkubacija u zatvorenim bocama, vrećama ili fermentorima¹⁶ u okruženju klase C može da bude prihvatljivo ako se sprovedu odgovarajuće kontrolne mjere kako bi se izbjegao rizik od unakrsne kontaminacije (npr. odgovarajuća kontrola materijala, protoka

¹⁶ Ako zatvorene boce, vreće i fermentori omogućavaju potpunu izolaciju proizvoda od okruženja, smatraju se zatvorenim sistemima i primjenjuju se relevantna načela zatvorenih sistema.

osoblja i čistoće). Posebna pažnja treba da se posveti ako se materijali naknadno premjeste u čisto područje više klase.

- 9.50. b) Materijali, oprema i drugi predmeti koji se unose u čisto područje ne smiju unositi kontaminaciju. U tu svrhu treba da se koriste sterilizatori sa dvostrukim krajem zapečaćeni u zidu ili drugi efikasni postupci (npr. H₂O₂ brave).
- 9.51. Sterilizacija predmeta i materijala na drugim mjestima je prihvatljiva pod uslovom da je postupak sterilizacije validiran i da postoji više omota (ako je moguće, u brojevima jednakim - ili većim - broju faza ulaska u čisti prostor), kao i da se ulazi kroz vazдушnu komoru sa odgovarajućim mjerama opreza za dezinfekciju površina. Osim ako se hranljive podloge ne isporučuju spremne za upotrebu (tj. već sterilisane od strane dobavljača), preporučuje se da se podloge sterilišu na licu mjesta.
- 9.52. Kada sterilizacija predmeta, materijala ili opreme nije moguća, treba da se sprovede strogo kontrolisani postupak kako bi se rizici sveli na minimum (npr. obrada biopsije antibioticima, sterilno filtriranje sirovina, odgovarajuća dezinfekcija materijala). Efikasnost postupka treba da se provjerava u odgovarajućim intervalima.
- 9.53. (c) Dodavanje materijala ili podloga u fermentore i druge posude, kao i uzorkovanje treba da se sprovodi u pažljivo kontrolisanim uslovima kako bi se spriječila kontaminacija. Treba da se pazi da su posude ispravno spojene kada se vrši dodavanje ili uzorkovanje. Ugrađeni sterilizacioni filteri za rutinsko dodavanje gasova, podloga, kiselina ili alkalija, sredstava protiv pjenjenja itd. u bioreaktorima treba da se koriste gdje god je to moguće.
- 9.54. Uslovi za prikupljanje uzoraka, dodavanje i prenos koji uključuju replikaciono kompetentne vektore ili materijale od zaraženih donora treba da spriječe oslobađanje virusnog/zaraženog materijala. Ako zatvorene boce, vrećice, fermentori omogućavaju potpunu izolaciju proizvoda od okruženja, oni se smatraju zatvorenim sistemima i primjenjuju se relevantna načela zatvorenih sistema.

9.5.2. Validacija aseptične obrade

9.55. Validacija aseptične obrade treba da uključuje test simulacije procesa. Test simulacije aseptičnog procesa je izvođenje procesa proizvodnje korišćenjem sterilne mikrobiološke hranljive podloge i/ili placebo (npr. hranljive podloge ćelija za koju je dokazano da podržava rast bakterija) kako bi se testiralo da li su postupci proizvodnje adekvatni za sprječavanje kontaminacije tokom proizvodnje. Rezultate i zaključke treba evidentirati. Test simulacije procesa treba što je moguće bliže da prati rutinski proces proizvodnje i treba da se sprovodi na istim mjestima gdje se odvija proizvodnja. Simulacija procesa treba da fokusira na sve operacije koje sprovode operateri, a koje uključuju otvorene korake procesa. Trebaju da se uzmu u obzir sve potencijalne intervencije i izazove u procesu (npr. rad tokom noći).

9.56. Odgovarajući simulirani model (npr. korišćenje alternativnih alata za proizvodni komplet („probni materijali”) može da bude prihvatljiv pod uslovom da je to propisno opravdano.

9.57. Alternativni pristupi takođe mogu da se razviju za korake koji traju dugo. Simulacija smanjenog vremena za određene aktivnosti (npr. centrifugiranje, inkubacija) treba da bude opravdana uzimajući u obzir rizike. U nekim slučajevima može da bude prihvatljivo i podijeliti proces na ključne faze koje se simuliraju odvojeno pod uslovom da se i prelazi između svake faze procijene. Kada se za proizvodnju ATMP koristi zatvoreni sistem, simulacija procesa treba da se fokusira na korake povezane sa vezama sa zatvorenim sistemom.

9.58. U slučaju proizvodnje različitih vrsta ATMP, može da se razmotri matrični i/ili pristup ispitivanja graničnih vrijednosti (*bracketing*). Prema pristupu ispitivanja graničnih vrijednosti, samo uzorci na ekstremnim vrijednostima određenih faktora dizajna podvrgnuti bi se potpunoj simulaciji procesa. Ovaj pristup može da se prihvati ako je rukovanje različitim proizvodima slično (ista oprema i koraci obrade). Prema matričnom pristupu, moguće je kombinovati punjenja podloga za različite ATMP koji dijele slične korake obrade, pod uslovom da je najgori slučaj pokriven matričnim pristupom. Korišćenje ispitivanja graničnih vrijednosti i matriksa zajedno treba da bude propisno opravdano.

9.59. Napunjeni kontejneri treba da se preokrenu kako bi se obezbijedilo da podloga/placebo dodiruje sve dijelove kontejnera/čepa i treba da se inkubiraju. Izbor trajanja inkubacije i temperature treba da bude opravdan i odgovarajući za proces koji se simulira i odabranu podlogu/placebo.

9.60. Treba da se identifikuju svi kontaminanti iz napunjenih kontejnera. Rezultati treba da se procijene, posebno u odnosu na ukupan kvalitet proizvoda i prikladnost procesa proizvodnje. Cilj treba da bude nulti rast. Svaki otkriveni rast treba da se istraži. Ako otkriveni rast ukazuje na potencijalni sistemski neuspjeh, treba da se procijeni potencijalni uticaj na serije proizvedene od posljednjeg uspješnog simulacionog testa punjenja podloga i preduzeti odgovarajuće korektivne i preventivne mjere.

9.61. Test simulacije procesa za podršku početnoj validaciji treba da se sprovede sa tri uzastopna zadovoljavajuća simulaciona testa po procesu proizvodnje.

9.62. Simulacija procesa (jedan prolaz) treba da se periodično ponavlja kako bi se obezbijedila kontinuirana uvjerenost u sposobnost procesa i osoblja da obezbijede aseptičnu proizvodnju. Učestalost treba da se odredi na osnovu procjene rizika, ali generalno ne treba da bude niža od jednom na svakih šest mjeseci (za svaki proces proizvodnje).

9.63. Međutim, u slučaju rijetke proizvodnje (tj. ako je interval između proizvodnje dvije serije duži od šest mjeseci), prihvatljivo je da se simulacioni test procesa sprovede neposredno prije proizvodnje sljedeće serije, pod uslovom da su rezultati simulacionog testa procesa dostupni prije početka proizvodnje. Ipak, u slučajevima dugih perioda neaktivnosti (tj. duže od godinu dana), validacija prije ponovnog pokretanja proizvodnje treba da se sprovede sa tri ciklusa.

9.64. Prilikom razmatranja učestalosti simulacionog testa, proizvođač je dužan da uzme u obzir i relevantnost testa punjenja podloga za obuku operatera i njihovu sposobnost rada u aseptičnom okruženju (vidjeti odjeljak 3.2).

9.65. Simulacija procesa treba da se sprovede i u slučajevima kada postoji bilo kakva značajna promjena u procesu (npr. modifikacija HVAC sistema, opreme itd.). U tom slučaju, potrebna su tri ciklusa.

9.5.3. Sterilizacija

9.66. Primijenjeni postupci sterilizacije trebaju da budu odgovarajući u odnosu na specifične karakteristike proizvoda. Posebno, tamo gdje je potrebna sterilizacija polaznih materijala (npr. hemijskih matrica), kao i sirovina i pomoćnih supstanci, treba da se obezbijedi da je primijenjeni postupak sterilizacije (npr. toplota, zračenje, filtriranje ili hemijska inaktivacija) efikasan u smislu uklanjanja kontaminata, dok istovremeno čuva aktivnost polaznih materijala i sirovina i pomoćnih supstanci.

9.67. Primijenjeni postupak(ci) sterilizacije treba da se validiraju. Posebna pažnja treba da se posveti kada usvojena metoda sterilizacije nije u skladu sa Evropskom farmakopejom. Dodatne smjernice o metodama sterilizacije mogu da se pronađu u Aneksu 1 Dijela I Smjernica dobre proizvođačke prakse objavljenih u Volumenu 4 Eudralex-a.

9.68. Rastvori ili tečnosti koji se ne mogu sterilisati u konačnom kontejneru treba da se filtriraju kroz sterilni filter nominalne veličine pora od 0,22 mikrona (ili manje) ili sa barem ekvivalentnim svojstvima zadržavanja mikroorganizama u prethodno sterilisanom kontejneru.

9.69. Filter ne smije da ima negativan uticaj na proizvod (npr. uklanjanjem komponenti ili ispuštanjem supstanci u njega). Integritet sterilizacionog filtera treba da se provjeri prije upotrebe, u slučaju sumnje da je filter možda oštećen obradom, a treba ga potvrditi i *online* testiranjem odmah nakon upotrebe odgovarajućom metodom (npr. ispitivanje mjehurića, difuzioni tok, prodiranje vode ili test držanja pritiska). Ako integritet filtera ne može da se testira (npr. male serije), može da se primijeni alternativni pristup koji bi trebao da se bazira na procjeni rizika. Isti filter ne smije da se koristiti za različite serije. Pored toga, isti filter ne smije da se koristiti duže od jednog radnog dana, osim ako je takva upotreba validirana.

9.6. Ostala načela rada

9.70. Kritični parametri kvaliteta (kako je navedeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja) treba da se prate u odgovarajućim intervalima. Kad je to tehnički moguće, očekuje se kontinuirano praćenje ključnih parametara procesa (npr. u bioreaktorima). Sva odstupanja treba da se evidentiraju i istraže, a preduzete mjere takođe treba da budu dokumentovane.

9.71. Treba da se sprovedu i evidentiraju sve potrebne kontrole okruženja (vidjeti odjeljak 4.3.3).

9.72. U slučaju da se koristi hromatografska oprema, treba da se primijeni odgovarajuća strategija kontrole matrica, kućišta i pripadajuće opreme (prilagođene rizicima) kada se koriste u kampanjskoj proizvodnji i u okruženjima sa više proizvoda. Ponovna upotreba iste matrice u različitim fazama obrade se ne preporučuje. Svaka takva ponovna upotreba treba da bude potkrijepljena odgovarajućim podacima o validaciji. Kriterijumi prihvatljivosti, uslovi rada, metode regeneracije, vijek trajanja i metode sanitizacije ili sterilizacije kolona hromatografije treba da se definišu.

9.73. U slučaju da se u proizvodnji ATMP koristi jonizujuće zračenje, za dalje smjernice treba da se konsultuje Aneks 12 Dijela I Smjernica dobre proizvođačke prakse objavljenih u Volumenu 4 Eudralex-a.

9.7. Pakovanje

9.74. Treba da se obezbijedi da su materijali za primarno pakovanje odgovarajući uzimajući u obzir karakteristike proizvoda i uslove skladištenja (npr. proizvodi koji treba da se skladište na ultra niskoj temperaturi). Treba se pridržavati specifikacija navedenih u dozvoli za stavljanje lijeka u promet ili dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

9.75. Nivo dokumentacije u vezi sa demonstracijom da je materijal za primarno pakovanje odgovarajući treba da se prilagodi fazi razvoja. Za proizvodnju odobrenih ATMP, treba da se dokumentuje izbor, kvalifikacija, odobrenje i održavanje dobavljača materijala za primarno pakovanje.

9.76. ATMP treba da budu pakovani na odgovarajući način kako bi se održao kvalitet proizvoda tokom skladištenja, rukovanja i otpreme. Posebna pažnja treba da se posveti zatvaranju kontejnera kako bi se obezbijedila cjelovitost i kvalitet proizvoda. Za odobrene ATMP, postupci zatvaranja treba da budu validirani, a efikasnost treba da se provjerava u odgovarajućim intervalima. Validacija sa zamjenskim materijalima je prihvatljiva kada su materijali rijetki.

9.77. Treba da se sprovedu provjere kako bi se obezbijedilo da svi elektronski čitači kodova, brojači naljepnica ili slični uređaji ispravno rade. Naljepnice treba da budu kompatibilne sa uslovima transporta i skladištenja (npr. ultra niske temperature).

9.78. Prije obilježavanja proizvoda, radno područje i sva korišćena oprema treba da budu čisti i bez ikakvog proizvoda, materijala ili dokumenta koji nije potreban za trenutni postupak. Treba da se preduzmu mjere opreza kako bi se izbjegla zamjena proizvoda (*mix-up*) i proizvod zaštitio od rizika kontaminacije.

Dodatni zahtjevi za ispitivane ATMP

9.79. Pakovanje i obilježavanje ispitivanih ATMP vjerovatno će biti složenije i sklonije greškama koje je takođe teže otkriti nego kod odobrenih lijekova, a posebno kada se koriste „maskirani” proizvodi sličnog izgleda. Iz tog razloga treba da se preduzmu posebne mjere opreza.

9.80. Tokom pakovanja ispitivanih ATMP, može da bude potrebno istovremeno rukovanje različitim proizvodima na istoj pakovnoj liniji. Rizik od zamjena proizvoda (*mix-up*) mora da se svede na minimum, korišćenjem odgovarajućih postupaka i/ili specijalizovane opreme prema odgovarajućoj i relevantnoj obuci osoblja.

9.81. Obilježavanje ispitivanih ATMP treba da bude u skladu sa zahtjevima Regulative (EU) broj 536/2014. Ako postane potrebno promijeniti rok upotrebe, na ispitivani ATMP treba da se pričvrstiti dodatna naljepnica. Ova dodatna naljepnica treba da navodi novi rok upotrebe i ponovi broj serije. Može se prelijepiti preko starog roka upotrebe, ali iz razloga kontrole kvaliteta, ne i na izvorni broj serije.

9.82. Postupke ponovnog pakovanja i ponovnog obilježavanja treba da sprovodi odgovarajuće obučeno osoblje u skladu sa specifičnim standardnim operativnim postupcima i treba da ih provjeri drug o lice.

9.83. Ako su proizvodi maskirani, sistem maskiranja treba da bude opisan u Dosijeu specifikacija proizvoda (vidjeti odjeljak 6.2). U slučaju da je proizvođaču delegirana odgovornost za generisanje randomizacionih kodova, proizvođač treba da omogući da informacije o otkrivanju budu dostupne odgovarajućem odgovornom osoblju mjesta kliničkog ispitivanja prije nego što se isporuče ispitivani lijekovi. Treba da se preduzmu posebne mjere opreza kako bi se izbjeglo nenamjerno otkrivanje zbog promjena u izgledu između različitih serija materijala za pakovanje.

9.8. Gotovi proizvodi

9.84. Kao opšte načelo, gotovi proizvodi treba da se čuvaju u karantinu do njihovog puštanja pod uslovima koje je utvrdio proizvođač, a u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Međutim, prepoznato je, da zbog kratkog roka trajanja, fizički ili administrativni karantin ATMP možda neće uvijek biti moguć. Puštanje proizvoda prije završetka svih testova kontrole kvaliteta obrađeno je u odjeljku 11.3.2.

9.85. Napunjeni kontejneri parenteralnih proizvoda treba da se pojedinačno pregledaju na spoljašnju kontaminaciju ili druge nedostatke. Kada se pregled sprovodi vizuelno, treba da se sprovede pod odgovarajućim uslovima osvjetljenja i pozadine.

9.86. Svaki otkriveni nedostatak treba da se evidentira i istraži. Zahtjevi utvrđeni u odjeljku 14.1 takođe se primjenjuju u slučaju nedostataka otkrivenih u ovoj fazi.

9.87. Gotovi proizvodi treba da se čuvaju u odgovarajućim uslovima kako bi se očuvao kvalitet proizvoda i spriječile zamjene (*mix-up*). Posebna pažnja treba da se posveti sprovođenju odgovarajućih mjera za sprječavanje zamjene (*mix-up*) autolognih proizvoda i drugih namjenskih proizvoda (tj. proizvoda namijenjenih određenim pacijentima).

9.9. Odbačeni, oporavljeni i vraćeni materijali

9.88. Odbačeni materijali treba da budu jasno obilježeni kao takvi i skladišteni odvojeno u ograničenim prostorima (npr. zaključanim). Polazne materijale i sirovine treba ili vratiti dobavljačima ili ukloniti iz proizvodnog okruženja. Koja god radnja da je preduzeta, treba da je odobrena i evidentirana od strane ovlašćenog osoblja.

9.89. Ponovna obrada odbačenih proizvoda treba da bude izuzetna. Za odobrene ATMP, ponovna obrada je dopuštena samo ako je ta mogućnost predviđena u dozvoli za stavljanje lijeka u promet. U slučaju ispitivanih ATMP, Institut treba da budu obaviještena kada, izuzetno, dolazi do ponovne obrade.

9.90. Pored toga, upotreba ponovo obrađenih materijala moguća je samo ako kvalitet konačnog proizvoda nije pogođen i ako su ispunjene specifikacije. Potrebu za dodatnim ispitivanjem bilo kog gotovog proizvoda koji je ponovo obrađen ili u koji je obrađeni proizvod inkorporiran treba da procijeni lice odgovorno za kontrolu kvaliteta. Treba da se vodi evidencija o ponovnoj obradi. Sertifikacija od strane QP potrebna je prije puštanja proizvoda.

9.91. Vraćeni proizvodi koji su izašli iz kontrole proizvođača treba da budu označeni kao takvi i odvojeni tako da nisu dostupni za dalju kliničku upotrebu, osim ako njihov kvalitet nije bez sumnje zadovoljavajući nakon što ih je kritički procijenilo lice odgovorno za kontrolu kvaliteta.

10. Kvalifikacija i validacija

10.1. Kvalifikacija prostora i opreme

10.1.1. Opšta načela

10.10. Prostori i oprema koji se koriste u proizvodnji ATMP treba da budu kvalifikovani. Kvalifikacijom prostora i opreme utvrđuje se da su prostori i oprema odgovarajući za predviđene operacije.

10.11. Odluke o predmetu i opsegu kvalifikacije treba da se zasnivaju na procjeni rizika koja treba da bude dokumentovana. Prilikom definisanja strategije kvalifikacije prostora i opreme treba uzeti u obzir sljedeće:

- 10.12. a) čista područja treba da budu kvalifikovana u skladu sa standardom ISO 14644-1 i rekvalifikovana u odgovarajućim intervalima u skladu sa standardom ISO 14644-2. Naročito se očekuje da se periodična klasifikaciona ispitivanja (u skladu sa standardom ISO 14664-1) sprovode svake godine, ali učestalost se može produžiti na osnovu procjene rizika, opsega sistema praćenja i podataka koji su dosljedno u skladu s granicama prihvatljivosti ili nivoima definisanim u planu praćenja.
- 10.13. b) ako se koriste kompjuterski sistemi, njihova validacija treba da bude proporcionalna njihovom uticaju na kvalitet proizvoda.¹⁷ Za kompjuterske sisteme koji podržavaju kritične procese, treba da se obezbijedi kontinuitet u slučaju kvara sistema (npr. manuelni ili alternativni sistem).
- 10.14. c) za ispitivane ATMP očekuje se da se provjeri najmanje da su sistemi kvaliteta vazduha odgovarajući (u skladu sa standardima ISO 14644-1 i ISO 14664-2), kao i prostorije za adekvatnu kontrolu rizika od mikrobne kontaminacije i neživih čestica. Bilo koji drugi aspekt prostorija koji je kritičan s obzirom na specifične rizike namjeravanog proizvodnog procesa treba da se kvalifikuje (npr. mjere zadržavanja kada se koriste vektori koji se replikuju virusom). Kritična oprema takođe treba da bude kvalifikovana.

10.15. Prije početka proizvodnje nove vrste ATMP u prostorijama koje su već kvalifikovane, proizvođač treba da procijeni da li postoji potreba za ponovnom kvalifikacijom s obzirom na specifične rizike i karakteristike novog procesa proizvodnje /novog proizvoda. Na primjer, ako su prostorije kvalifikovane za otvorenu proizvodnju i uvodi se zatvoreni sistem, može da se pretpostavi da (postojeća) kvalifikacija prostorija pokriva najgori mogući scenario i iz tog

¹⁷ Načela relevantna za validaciju kompjuterske opreme utvrđena su u Aneksu 11 Dijela I Smjernica dobre proizvođačke prakse objavljenih u Volumenu 4 Eudralex-a

razloga nije potrebna ponovna kvalifikacija. Nasuprot tome, kada su prostorije kvalifikovane za jednostavan proces proizvodnje i uvodi se složeniji proces koji npr. može zahtijevati dodatni nivo zadržavanja, potrebna je ponovna kvalifikacija. Isto tako, ako postoji značajna promjena u rasporedu prostorija, treba da se sprovede procjena da li je potrebna ponovna kvalifikacija.

10.16. Objekte i opremu treba ponovno procijeniti u odgovarajućim intervalima kako bi se potvrdilo da i dalje ostaju odgovarajući za predviđene operacije.

10.1.2. Koraci procesa kvalifikacije

Postavljanje specifikacija korisničkih zahtjeva:

10.17. Proizvođač ili – kako je odgovarajuće - sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet treba da definiše specifikacije za prostorije i opremu. Specifikacije korisničkih zahtjeva treba da obezbijede da se kritični atributi kvaliteta proizvoda i utvrđeni rizici povezani sa procesima proizvodnje adekvatno rješavaju (npr. mjere za izbjegavanje unakrsne kontaminacije u pogonu sa više proizvoda). Da li su materijali dijelova opreme koji dolaze u dodir sa proizvodom odgovarajući takođe treba da bude obrađeno kao dio specifikacija korisničkih zahtjeva.

Kvalifikacija dizajna (DQ):

10.18. Usaglašenost specifikacija korisničkih zahtjeva sa GMP treba da bude dokazana i dokumentovana.

Provjera usaglašenosti sa specifikacijama korisničkih zahtjeva:

10.19. Proizvođač ili – kako je odgovarajuće - sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet treba da provjeri da li su prostorije/oprema u skladu sa korisničkim specifikacijama i da li su u skladu sa zahtjevima GMP. To obično uključuje sljedeće korake:

- 10.20. a) kvalifikacija instalacije (*Installation Qualification, IQ*): Kao minimum, treba provjeriti da li su:
- i. komponente, oprema, cjevovodi i druge instalacije instalirane u skladu sa korisničkim specifikacijama;
 - ii. obezbijeđena uputstva za upotrebu i održavanje (kako je odgovarajuće); i
 - iii. instrumenti odgovarajuće kalibrisani i - gdje je primjenjivo - povezani alarmi funkcionalni;
- 10.21. b) operativna kvalifikacija (*Operational Qualification, OQ*): Treba da se testira da li su prostorije i oprema za rad odgovarajući prema projektovanom postupku (uključujući i u „najgorim mogućim” uslovima);
- 10.22. c) kvalifikacija performansi (*Performance Qualification, PQ*): Treba da se testira da li su prostor i oprema odgovarajući za dosljedan rad u skladu sa zahtjevima predviđenog procesa proizvodnje (pod pretpostavkom „najgorih

moćih” uslova). Prihvatljivo je ispitivanje sa zamjenskim materijalima ili simuliranim proizvodom.

10.23. Sva utvrđena odstupanja treba da se riješe prije prelaska na sljedeći korak kvalifikacije. Međutim, prepoznato je da u nekim slučajevima može biti odgovarajuće istovremeno sprovesti IQ, OQ i PQ. Također može da bude prihvatljivo sprovesti validaciju procesa istovremeno sa PQ.

10.24. U slučaju da funkcionalnost opreme nije pogođena transportom i instalacijom, pregled dokumentacije i neka ispitivanja mogu da se sprovedu na lokaciji dobavljača (npr. putem fabričkog primopredajnog ispitivanja), bez potrebe za ponavljanjem relevantnih elemenata IQ/OQ na lokaciji proizvođača.

10.25. Isto tako, prilikom validacije nekoliko identičnih komada opreme, prihvatljivo je da proizvođač uspostavi prikladnu strategiju ispitivanja na osnovu procjene rizika.

Dokumentacija:

10.26. Treba da se napiše izvještaj koji sažima rezultate i donijete zaključke. Kada kvalifikacionu dokumentaciju dostavi treća strana (npr. dobavljač, instalateri), proizvođač ATMP ili – kako je odgovarajuće - sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet treba da procijeni da li je dostavljena dokumentacija dovoljna ili da li na lokaciji treba da se sprovedu dodatna ispitivanja kako bi se potvrdilo da je oprema odgovarajuća (npr. kada postoje praznine u informacijama s obzirom na namjeravani proces proizvodnje, ako će se oprema koristiti drugačije od onoga što je predvidio proizvođač opreme, itd.)

10.27. U slučaju da se kvalifikacija prostorija/opreme prepušta trećoj strani, primjenjuju se i načela utvrđena u odjeljku 13.

10.2. Validacija čišćenja

10.28. Postupci čišćenja koji se primjenjuju na alate za višekratnu upotrebu i dijelove opreme koji dolaze u kontakt s proizvodom trebaju da budu validirani.

10.29. Validacija čišćenja je dokumentovani dokaz da određeni postupak čišćenja efikasno i ponovljivo uklanja kontaminante, ostatke prethodnog proizvoda i sredstva za čišćenje ispod unaprijed definisanog praga. Može da postoji više načina za sprovođenje validacije čišćenja. Cilj je da se demonstrira da proces čišćenja dosljedno zadovoljava unaprijed definisane kriterijume prihvatljivosti. Rizik od mikrobne i endotoksinske kontaminacije treba da se propisno procijeni.

10.30. Prilikom osmišljavanja strategije validacije čišćenja primjenjuju se sljedeća razmatranja:

- treba da se identifikuju faktori koji utiču na efikasnost procesa čišćenja (npr. operateri, vrijeme ispiranja, oprema za čišćenje i količine korišćenih sredstava za čišćenje). Ako su identifikovani varijabilni faktori, najgore moguće situacije treba da koriste kao osnov za studije validacije čišćenja;

- uticaj vremena između proizvodnje i čišćenja, kao i između čišćenja i upotrebe treba da se uzme u obzir kako bi se definisalo vrijeme zadržavanja prljavog i čistog materijala za proces čišćenja;
- kada je to opravdano zbog nedostatka početnih materijala, mogu da se koriste simulacioni agensi.

10.31. Postupci čišćenja za blisko povezane ATMP ne moraju da se pojedinačno validiraju. Prihvatljiva je jedna studija validacije koja razmatra najgori mogući slučaj.

10.32. Validacija čišćenja treba da bude opisana u dokumentu koji treba da obuhvati:

- detaljan postupak čišćenja za svaki dio opreme*: pristupi grupisanja¹⁸ su prihvatljivi ako su odgovarajuće opravdani (npr. čišćenje posuda za obradu istog dizajna, ali različitog kapaciteta). U slučaju da su slične vrste opreme grupisane, očekuje se opravdanje specifične opreme odabrane za validaciju čišćenja. Odabir opreme trebao bi da bude reprezentativan za najgori mogući slučaj (na primjer, posuda većeg kapaciteta);
- postupci uzorkovanja*: Uzorkovanje može da se sprovede brisom i/ili ispiranjem ili na drugi način, u zavisnosti od proizvodne opreme. Materijali i metoda uzorkovanja ne smiju da utiču na rezultat. Za briseve, uzorkovanje treba da se sprovedi sa lokacija identifikovanih kao „najgori slučaj”. Treba da se prikaže da je oporavak moguć iz svih materijala koji dolaze u kontakt sa proizvodom uzorkovanih u opremi sa svim korišćenim metodama uzorkovanja;
- validirane analitičke metode koje će se koristiti*;
- kriterijumi prihvatljivosti*, uključujući naučno obrazloženje za postavljanje specifičnih ograničenja.

10.33. Postupak čišćenja treba da se sprovedi odgovarajući broj puta na osnovu procjene rizika i treba da ispunjava kriterijume prihvatljivosti kako bi se dokazalo da je metoda čišćenja validirana (obično najmanje tri uzastopne serije). Validacija čišćenja može da se smanji ili da se uopšte ne zahtijeva ako se u procesu proizvodnje koriste samo materijali za jednokratnu upotrebu.

10.34. Vizuelna provjera čistoće važan je dio kriterijuma prihvatljivosti za validaciju čišćenja. Međutim, generalno nije prihvatljivo da se koristi samo ovaj kriterijum. Ponovljeno čišćenje i ponovno testiranje dok se ne dobiju prihvatljivi rezultati rezidua takođe se ne smatra prihvatljivim pristupom.

Pristup za istraživačke ATMP

10.35. Za istraživačke ATMP, prihvatljiva je verifikacija čišćenja. U takvim slučajevima, treba da bude dovoljno podataka iz verifikacije koji podržavaju zaključak da je oprema čista i dostupna za daljnju upotrebu.

¹⁸ Dizajn pretpostavlja da je validacija bilo kojih međunivoa predstavljena validacijom ekstrema

10.3. Validacija procesa

10.36. Validacija procesa je dokumentovani dokaz da proces proizvodnje može dosljedno proizvoditi rezultat u okviru određenih parametara. Iako se priznaje da je određeni nivo varijabilnosti gotovog proizvoda zbog karakteristika početnih materijala svojstven ATMP, cilj validacije procesa za ATMP je prikazati da su karakteristike gotovog proizvoda u okviru zadanog raspona (u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet).

10.37. Strategija za validaciju procesa treba da bude utvrđena u dokumentu („protokol validacije”). Protokol treba da definiše (i ako je odgovarajuće obrazloži) kritične procesne parametre, kritične attribute kvaliteta i povezane kriterijume prihvatanja na osnovu razvojnih podataka ili dokumentovanog znanja o procesu. Zadržani pristup treba da se opravda. Kako je odgovarajuće, protokol treba da identifikuje druge (nekritične) attribute i parametre koji treba da se istraže ili prate tokom validacije i razloge za njihovo uključivanje.

10.38. U protokolu treba da se navede i sljedeće:

- i. spisak opreme/postrojenja koji će se koristiti (uključujući opremu za mjerenje/praćenje/evidentiranje) zajedno sa statusom kalibracije;
- ii. spisak analitičkih metoda i kako će se one validirati, kako je odgovarajuće;
- iii. predložene kontrole tokom procesa sa kriterijumima prihvatanja i razlog(e) zašto je svaka kontrola tokom procesa odabrana;
- iv. gdje je zahtijevano, dodatna ispitivanja koja će se sprovesti sa kriterijumima prihvatanja;
- v. plan uzorkovanja i njegovo obrazloženje;
- vi. metode za evidentiranje i procjenu rezultata;
- vii. postupak za puštanje u promet i sertifikovanje serija (ako je primjenjivo);
- viii. specifikacije za gotov proizvod (kako je predviđeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet).

10.39. Generalno je prihvaćeno da, kao minimum, tri uzastopne serije proizvedene u rutinskim uslovima predstavljaju validaciju postupka. Alternativni broj serija može da se opravda uzimajući u obzir da li se koriste standardne metode proizvodnje, da li se na mjestu proizvodnje koriste već slični proizvodi ili postupci, varijabilnost početnog materijala (autologni u odnosu na alogeni), kliničku indikaciju (rijetka bolest: biće proizvedeno samo nekoliko serija).

10.40. Ograničena dostupnost ćelija/tkiva, što je tipično za većinu ATMP, zahtijeva razvoj pragmatičnih pristupa. Pristup validaciji postupka treba da uzme u obzir količine dostupnih tkiva/ćelija i treba da se fokusira na sticanje maksimalnog iskustva u postupku iz svake obrađene serije. Smanjena validacija procesa treba, gdje je to moguće, da se nadoknadi dodatnim ispitivanjima tokom procesa kako bi se demonstrirala dosljednost proizvodnje:

Validacija sa zamjenskim materijalima

0.41. Upotreba zamjenskog materijala može da bude prihvatljiva kada postoji manjak početnih materijala (npr. autologni ATMP, alogeni u scenariju sa odgovarajućim donorom, alogeni u slučaju da nema širenja ćelija na MCB). Treba da se procijeni reprezentativnost zamjenskog polaznog materijala, uključujući - na primjer - godine donora, upotrebu materijala od zdravih

donora, anatomske izvor (npr. femur u odnosu na ilijačni greben) ili druge različite karakteristike (npr. upotrebu reprezentativnih tipova ćelija ili upotrebu ćelija sa većim brojem pasaža od onog predviđenog u specifikacijama proizvoda).

10.42. U slučaju da je to moguće, treba da se razmotri dopunjavanje upotrebe zamjenskih materijala sa uzorcima iz stvarnih polaznih materijala za ključne aspekte procesa proizvodnje. Na primjer, u slučaju ATM koji se zasniva na modifikaciji autolognih ćelija za liječenje genetskog poremećaja, validacija procesa korišćenjem autolognih ćelija (na koje utiče stanje) može da bude ograničeno na one djelove procesa koji se fokusiraju na samu genetsku modifikaciju. Drugi aspekti mogu da se validiraju korišćenjem reprezentativnog tipa zamjenskih ćelija.

Pristupi istovremenoj validaciji

10.43. Zbog ograničene dostupnosti polaznih materijala i/ili u slučaju da postoji snažan odnos koristi i rizika za pacijenta, istovremena validacija može da bude prihvatljiva. Odluka o sprovođenju istovremene validacije treba da bude opravdana i treba da se definiše protokol. Redovni pregledi podataka iz proizvodnje serija treba da se naknadno koriste kako bi se potvrdilo da proces proizvodnje može da obezbijedi da se poštuju specifikacije iz dozvole za stavljanje lijeka u promet.

10.44. U slučaju da je usvojen pristup istovremene validacije, treba da postoji dovoljno podataka koji bi potkrijepili zaključak da serija zadovoljava definisane kriterijume. Rezultati i zaključak treba da budu formalno dokumentovani i dostupni QP prije sertifikovanja serije.

Strategija validacije za usko povezane proizvode

10.45. U slučaju da se ista proizvodna platforma koristi za više usko povezanih proizvoda (npr. genetski modifikovane ćelije gdje se virusni vektori proizvode prema istom procesu proizvodnje), opseg validacije za svaki novi proizvod treba da se zasniva na opravdanoj i dokumentovanoj procjeni rizika procesa. U tom slučaju treba da se uzme u obzir opseg znanja o procesu, uključujući postojeći relevantni rad na validaciji procesa, za svaki značajan korak u procesu. Dakle, ukoliko ostali proizvodni koraci ostanu isti, moguće je ograničiti validaciju samo na korake koji su novi u procesu.

Istraživački ATMP

10.46. Ne očekuje se da će proces proizvodnje za istraživačke ATMP biti validiran, ali treba da se sprovedu odgovarajuće mjere praćenja i kontrole kako bi se obezbijedila usaglašenost sa zahtjevima iz dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Pored toga, očekuje se da su aseptični procesi (i, gdje je primjenjivo, procesi sterilizacije) validirani.

10.47. Podaci o validaciji/evaluaciji procesa treba da se prikupljaju tokom cijelog razvoja. Napominje se da je za korišćenje kliničkog ispitivanja kao podrške zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet važno dokazati da proces proizvodnje ispitivanog ATMP obezbjeđuje dosljednu proizvodnju.

10.4. Validacija metoda ispitivanja

10.48. Validacija analitičkih metoda namijenjena je da obezbijedi da su analitičke metode odgovarajuće za namjeravanu svrhu. Analitički postupci koji su opisani u Evropskoj farmakopeji, farmakopeji države članice ili su povezani sa monografijom specifičnom za proizvod i sprovode se prema monografiji, obično se smatraju validiranim. U takvim slučajevima, treba da se provjeri da li je validirani test odgovarajući za namijenjenu svrhu.

10.49. Sve analitičke metode treba da se validiraju u fazi zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Ispitivani ATMP-ovi

10.50. Tokom kliničkog razvoja može se primijeniti postepeni pristup:

- Prva klinička ispitivanja na ljudima i istraživačka klinička ispitivanja: Sterilnost i mikrobni testovi treba da budu validirani. Pored toga, i drugi testovi koji su namijenjeni da obezbijede bezbjednost pacijenta takođe treba da budu validirani (npr. kada se koriste retrovirusni vektori, analitičke metode za testiranje replikaciono kompetentnog retrovirusa treba da budu validirane).
- Tokom kliničkog razvoja treba da se utvrdi da su analitičke metode koje se koriste za mjerenje kritičnih atributa kvaliteta odgovarajuće (npr. inaktivacija/uklanjanje virusa i/ili drugih nečistoća biološkog porijekla), ali potpuna validacija nije potrebna. Očekuje se da će testovi potentnosti biti validirani prije ključnih kliničkih ispitivanja.
- Ključna klinička ispitivanja: Očekuje se validacija analitičkih metoda za puštanje serije i testiranje stabilnosti.

10.5. Validacija uslova prevoza

10.51. Uslovi prevoza mogu da imaju ključan uticaj na kvalitet ATMP. Uslovi prevoza treba da budu definisani u pisanom obliku.

10.52. Treba da se dokaže adekvatnost definisanih uslova prevoza (npr. temperatura, vrsta kontejnera, itd.).

10.53. Usaglašenost sa definisanim uslovima prevoza je izvan odgovornosti proizvođača (osim ako se takva odgovornost ne preuzme ugovorom). Takva usaglašenost nalazi se van predmeta GMP.

11. Kvalifikovano lice i puštanje serije

11.1. Opšta načela

11.10. Svako mjesto proizvodnje ATMP u EEA mora da ima najmanje jedno kvalifikovano lice (QP)¹⁹. Nije isključeno da dva ili više mjesta proizvodnje imaju isto QP, pod uslovom da to ne umanjuje sposobnost QP da kontinuirano pruža svoje usluge svakom od mjesta proizvodnje.

11.11. Bez obzira na odjeljak 11.5, serije ATMP treba da se puste u prodaju, snabdijevanje tržišta ili za upotrebu u kliničkom ispitivanju samo nakon sertifikacije od strane QP. Dok se serija ne pusti, treba da ostane na mjestu proizvodnje ili treba da se pošalje u karantin na drugo ovlašćeno mjesto proizvodnje. Trebale da budu na snazi zaštitne mjere kojima se obezbjeđuje da se nesertifikovane serije ne puštaju. Te zaštitne mjere mogu da budu fizičke (korišćenjem segregacije i obilježavanja) ili elektronske (korišćenjem kompjuterskih sistema). Kada se nesertifikovane serije premještaju sa jednog ovlašćenog mjesta proizvodnje na drugo, zaštitne mjere za sprječavanje preranog puštanja treba da ostanu na snazi.

11.2. Kvalifikovano lice

11.12. Pored ispunjenosti kvalifikacionih zahtjeva propisane članom 49 Direktive 2001/83, QP odgovorno za ATMP treba da ima obuku i iskustvo relevantno za specifične karakteristike ovih proizvoda, uključujući ćelijsku i tkivnu biologiju, biotehnoške tehnike, obradu ćelija, karakterizaciju i ispitivanje potentnosti. QP treba da ima detaljno znanje o vrsti ATMP i proizvodnim koracima za koje preuzima odgovornost.

11.13. Glavna odgovornost QP je da provjeri i potvrdi da je svaka serija proizvedena u EU proizvedena i provjerena u skladu sa:

- i. zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja,
- ii. relevantnim propisima kojima se uređuje proizvodnja lijekova, uključujući GMP, i
- iii. relevantnim specifikacijama proizvoda u zemlji odredišta (u slučaju izvoza).

11.14. QP treba da ima pristup:

- i. potrebnim detaljima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja kako bi procijenili da li su ispunjeni relevantni zahtjevi, i
- ii. relevantnim podacima o cijelom procesu proizvodnje ATMP, uključujući uvozne aktivnosti ako postoje.

Uvezeni ATMP

11.15. U slučaju uvoza ispitivanih ATMP iz trećih zemalja, QP treba da obezbijedi je kvalitet serije u skladu sa uslovima iz dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja (uključujući

¹⁹ Član 48 stav 1 Direktive 2001/83/EC o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu upotrebu (SL L311, 28.11.2001., str. 67). Vidjeti takođe član 61 stav 2 tačka b) Regulative (EU) broj 536/2014.

usaglašenost sa uslovima Dosijea specifikacije proizvoda) i da je proizvedena u skladu sa standardima kvaliteta koji su barem ekvivalentni zahtjevima GMP koji se primjenjuju u EU.²⁰

11.16. U slučaju uvoza odobrenih ATMP iz trećih zemalja, QP treba da obezbijedi je kvalitet serije u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, uključujući i putem potpune kvalitativne i kvantitativne analize aktivne supstance(i) kao i svih drugih potrebnih provjera.²¹ Međutim, prepoznato je da za ATMP nije uvijek moguće odvojiti aktivnu supstancu od gotovog proizvoda. Strategija ponovnog testiranja treba da bude u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet.

11.17. Pored toga, može biti opravdano oslanjati se na ispitivanja sprovedena u trećoj zemlji u slučajevima gdje ograničena količina dostupnog materijala (npr. autologni proizvodi) ili kratki rok trajanja sprječavaju ispitivanje dvostrukog puštanja lijeka. U takvim slučajevima, ispitivanje u trećoj zemlji treba da se sprovodi u objektima sa GMP sertifikatom (u slučaju odobrenih ATMP) ili pod GMP uslovima koji su ekvivalentni onima koji se primjenjuju u EU (u slučaju ispitivanih ATMP).

11.18. Kada QP želi da se osloni na ispitivanje uzoraka uzetih u trećoj zemlji, uslovi prevoza i skladištenja treba da budu odgovarajući kako bi se obezbijedilo da su uzorci uzeti u trećoj zemlji i dalje reprezentativni za seriju.

11.19. U svim slučajevima, uslovi skladištenja i prevoza treba da se provjere prije sertifikovanja bilo koje serije; ti uslovi moraju da budu u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet /dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

Oslanjanje na procjene GMP od strane trećih strana, npr. audit

11.20. U nekim slučajevima QP može da se osloni na audite koje sprovode treće strane, a koji potvrđuju opštu usaglašenost sa GMP na mjestima uključenim u proizvodnju proizvoda. U tim slučajevima treba da postoji jasno razgraničenje odgovornosti i primjenjuju se i opšti zahtjevi iz odjeljka 13.

11.21. QP treba da ima pristup svojoj dokumentaciji koja olakšava pregled rezultata audita i dalje oslanjanje na povjerenu aktivnost.

Uključenost više od jednog QP

11.22. QP koji sprovodi sertifikovanje serije gotovog proizvoda može da preuzme punu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili se ta odgovornost može podijeliti sa drugim QP koji su potvrdili usaglašenost specifičnih koraka u proizvodnji i kontroli serije.

11.23. Ako se na mjestu proizvodnje sprovode samo djelimične proizvodne operacije, QP na tom mjestu proizvodnje mora (kao minimum) potvrditi da su operacije koje se sprovode na mjestu proizvodnje izvršene u skladu s GMP i uslovima pisanog ugovora u kom se detaljno opisuju operacije za koje je mjesto proizvodnje odgovorno.

²⁰ Član 62 i 63 stav 3 Regulativa (EU) broj 536/2014

²¹ Član 51 stav 1 tačka b) Direktive 2001/83/EZ

11.24. Kada je u procjenu jedne serije uključeno više od jednog QP, podjela odgovornosti među QP u odnosu na usaglašenost gotove serije (uključujući pojedinosti o odgovornosti za procjenu bilo kakvih odstupanja) treba da bude jasno utvrđena u pisanom obliku.

11.25. QP treba imati pristup svojoj dokumentaciji relevantnoj za zadatak za koji je odgovorno.

11.3. Puštanje serije

11.3.1. Postupak puštanja serije

11.26. Postupak puštanja serije u promet uključuje sljedeće korake:

11.27. a) Provjera jesu li proizvodnja i ispitivanje serije provedeni u skladu s primjenjivim zahtjevima, uključujući da:

- i. su svi koraci proizvodnje (uključujući kontrole i ispitivanja) sprovedeni u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet/dozvolom za sprovođenje kliničkog ispitivanja,
- ii. su specifikacije za sirovine, polazne materijale (uključujući matrice ili uređaje koji su komponenta ATMP) i materijale za pakovanje u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja,
- iii. je, u slučaju autolognih proizvoda (ili scenarija podudaranja donora), provjerena podudarnost između porijekla polaznog materijala i primaoca (treba provjeriti informacije o porijeklu ćelija/tkiva),
- iv. su pomoćne supstance korišćene u proizvodnji gotovog proizvoda odgovarajućeg kvaliteta i proizvedene u odgovarajućim uslovima,
- v. je, za kombinovane ATMP, korišćeno medicinsko(i) sredstvo(a) u skladu sa relevantnim opštim zahtjevima za sigurnost i performanse koji su propisani zakonodavstvom EU o medicinskim sredstvima i odgovarajući su za upotrebu u kombinovanim ATMP,
- vi. je, gdje je primjenjivo, virusna i mikrobna bezbjednost, kao i TSE status svih materijala korišćenih u serijskoj proizvodnji u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja,
- vii. su sprovedene sve potrebne kontrole i provjere tokom procesa (uključujući praćenje okruženja) i postoje odgovarajući zapisi,
- viii. su podaci ispitivanja kontrole kvaliteta gotovog proizvoda u skladu sa relevantnim specifikacijama,
- ix. podaci o kontinuiranoj stabilnosti i dalje podržavaju sertifikaciju,
- x. je uticaj bilo kakvog odstupanja na proizvodnju ili ispitivanje proizvoda procijenjen i sve dodatne provjere i ispitivanja su dovršeni,
- xi. su sva istraživanja povezana sa serijom koja se sertifikuje dovršena i podržavaju sertifikaciju serije,
- xii. je program samoinspekcije aktivan,
- xiii. postoje odgovarajući aranžmani za skladištenje i prevoz i

xiv. je provjerena prisutnost sigurnosnih oznaka iz člana 54. Direktive 2001/83/EZ, gdje je primjenjivo.²²

- 11.28. Iako je QP odgovoran za obezbjeđivanje da se gore navedene provjere sprovedu, ovi zadaci mogu da se delegiraju odgovarajuće obučenom osoblju ili trećim stranama.
- 11.29. U slučaju ispitivanih ATMP, količina dostupnih relevantnih informacija zavisi od faze razvoja (npr. medicinska sredstva koja se koriste u ispitivanom kombinovanom ATMP takođe mogu da budu u fazi istraživanja i u takvim slučajevima uloga QP je da obezbijedi da se poštuju specifikacije kvaliteta koje je postavio proizvođač). Za ispitivane ATMP, procjena QP treba da se zasniva na svim dostupnim podacima i informacijama relevantnim za kvalitet ispitivanog ATMP.
- 11.30. b) Sertifikacija serije gotovog proizvoda od strane QP. QP mora da potvrdi da je svaka proizvodna serija proizvedena i provjerena u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja i svim drugim relevantnim regulatornim zahtjevima, uključujući GMP.
- 11.31. QP treba da evidentira sertifikaciju u registru ili ekvivalentnom dokumentu koji je predviđen za tu svrhu, koji se mora ažurirati. Registar ili ekvivalentan dokument mora da ostane na raspolaganju Institutu godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi ili najmanje pet godina nakon sertifikacije serije od strane QP, u zavisnosti od toga šta je duže.
- 11.32. Za ispitivane ATMP, sertifikacija mora da se čuva najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kom je serija korišćena.
- 11.33. (c) Dodjeljivanje statusa puštanja serije. Ovo je korak koji efikasno pušta seriju za prodaju, izvoz ili (u slučaju ispitivanog ATMP) upotrebu u kliničkom ispitivanju.
- 11.34. Obavještenje QP mjestu puštanja lijeka da je sertifikacija sprovedena treba da bude formalno i nedvosmisleno.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP

11.35. Ispitivani ATMP treba da ostanu pod kontrolom sponzora do završetka dvostepenog postupka: sertifikacije od strane QP i puštanja od strane sponzora za upotrebu u kliničkom ispitivanju. Postupak puštanja proizvoda za upotrebu na mjestu kliničkog ispitivanja treba da se dogovori između sponzora i proizvođača uzimajući u obzir rok upotrebe proizvoda. Oba koraka treba da se dokumentuju kako je odgovarajuće.

11.36. Prenos ispitivanih ATMP sa jednog mjesta kliničkog ispitivanja na drugo treba da ostane izuzetak. Kada se dogode, QP – u dogovoru sa sponzorom – treba da utvrdi specifične uslove pod kojima prenosi treba da se odvijaju.

²² ATMP koji sadrže ili se sastoje od tkiva ili ćelija izuzeti su od sigurnosnih oznaka u skladu sa Delegiranim Regulativom Komisije (EU) 2016/161 kojom se dopunjuje Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta utvrđivanjem detaljnih pravila za sigurnosne oznake koje se pojavljuju na pakovanju lijekova za humanu upotrebu (SL L32, 9.2.2016., str. 1).

11.3.2. Puštanje serije prije dobijanja rezultata ispitivanja kontrole kvaliteta

11.37. Zbog kratkog roka upotrebe, neki ATMP možda moraju da budu pušteni prije završetka svih ispitivanja kontrole kvaliteta. U tom slučaju moguće je organizovati postupak za sertifikaciju serije i puštanje u različitim fazama, na primjer:

11.38. - Procjena zapisa o obradi serije, rezultata praćenja okruženja (gdje je dostupno) i dostupnih analitičkih rezultata od strane imenovanog(ih) lica za pregled u pripremi za početnu sertifikaciju od strane QP, što omogućava puštanje za primjenu.

11.39. - Procjena konačnih analitičkih ispitivanja i drugih informacija dostupnih za konačnu sertifikaciju od strane QP-a.

11.40. Delegiranje zadataka imenovanom/im licu/ima i opis postupka sertifikacije serije i puštanja treba da budu utvrđeni u pisanom obliku.

11.41. Treba da postoji postupak kojim se opisuju mjere koje treba da se preduzmu (uključujući vezu sa kliničkim osobljem) u slučajevima kada se nakon puštanja proizvoda dobiju rezultati ispitivanja koji nisu u skladu sa specifikacijama.

11.42. Prepoznato je da se, u slučaju ATMP, proizvodi koji ne zadovoljavaju specifikacije ne mogu uvijek pripisati greškama u proizvodnom procesu (npr. idiopatski faktori kod pacijenta). Svi slučajevi proizvoda koji ne zadovoljavaju specifikacije treba da se istraže i, tamo gdje se utvrdi greška u proizvodnom procesu, treba da se preduzmu relevantne korektivne i/ili preventivne mjere kako bi se spriječilo ponavljanje. U slučaju ponavljanja odstupanja, treba procijeniti potrebu za promjenama procesa proizvodnje.

11.3.3. Postupak puštanja serije u slučajevima decentralizovane proizvodnje

11.43. Proces proizvodnje je ključan za kvalitet, kao i za atribut bezbjednosti i efikasnosti ATMP, te je stoga posebno važno obezbijediti da su primijenjeni proces proizvodnje i metode kontrole u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet/dozvolom za sprovođenje kliničkog ispitivanja, te da se poštuje GMP. Postupak sertifikacije serije i puštanja serije, kao i uloga kvalifikovanog lica, ključni su korak u tom pogledu.

11.44. Mogu da postoje slučajevi u kojima proizvodnja ATMP mora da se odvija na mjestima proizvodnje blizu pacijenta (npr. ATMP sa kratkim rokom trajanja, klinička prednost korišćenja svježih ćelija u odnosu na zamrzavanje polaznih materijala/gotovog proizvoda itd.). U takvim slučajevima, proizvodnja ATMP možda treba da se decentralizuje na više mjesta proizvodnje kako bi se došlo do pacijenata širom EU („decentralizovana proizvodnja”). Ovaj scenario može se dogoditi u kontekstu odobrenih ATMP, kao i u kontekstu ispitivanih ATMP.

11.45. Postupak sertifikacije puštanja serije postaje posebno važan u slučaju ATMP proizvedenih u decentralizovanom sistemu jer proizvodnja na više mjesta proizvodnje povećava rizik od varijabilnosti proizvoda. Posebno se kroz postupak sertifikacije i puštanja serije mora obezbijediti da je svaka serija puštena na bilo kom od mjesta proizvodnje, proizvedena i provjerena u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u

promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja i drugim relevantnim regulatornim zahtjevima, uključujući usaglašenost sa GMP. U tu svrhu, treba da se uzmu u obzir sljedeći aspekti:

- 11.46. (a) Treba se odrediti „centralno mjesto proizvodnje ” koje treba da bude uspostavljeno u EU. Centralno mjesto proizvodnje je odgovorno za nadzor decentralizovanih mjesta proizvodnje. U tu svrhu, centralno mjesto proizvodnje preuzima, kao minimum, sljedeće zadatke:
- i. obezbjeđivanje da su oni koji su uključeni u proces sertifikacije i puštanja serije odgovarajuće kvalifikovani i osposobljeni za svoje zadatke, i
 - ii. sprovođenje revizija kako bi se potvrdilo da se poštuje proces sertifikacije i puštanja serije (kako je opisano u SOP-u).
- 11.47. Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzor može biti centralno mjesto proizvodnje u slučajevima kada nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzor takođe preuzima ulogu proizvođača.
- 11.48. (b) Treba da postoji pisani ugovor/tehnički sporazum između centralnog mjesta proizvodnje i decentralizovanih mjesta proizvodnje kojim se utvrđuju odgovornosti svake strane, uključujući odgovornost QP.
- 11.49. (c) Koraci postupka sertifikacije i puštanja serije treba da budu utvrđeni u pisanom obliku (SOP). Odgovornosti svakog od uključenih mjesta proizvodnje/aktera treba da budu jasno objašnjene. Ne smije da bude praznina ili neobjašnjivih preklapanja u odgovornostima dotičnog osoblja. Postupak takođe treba da se objasni, kako je odgovarajuće, u kontekstu zahtjeva iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja.
- 11.50. (d) QP sa sjedištem u EU treba da ima konačnu odgovornost za sertifikaciju serije. Međutim, QP centralnog mjesta proizvodnje treba da ima mogućnost oslanjanja na podatke/informacije koje mu prenosi kvalifikovano i obučeno osoblje na decentralizovanim mjestima proizvodnje.
- 11.51. (e) Ako se dogodi odstupanje na decentralizovanim mjestima proizvodnje, odgovorno lice treba pismeno da ga odobri (nakon što je procijenilo uticaj na kvalitet, bezbjednost i efikasnost), uz učešće QP kako je odgovarajuće. Odstupanja treba da se istraže sa ciljem utvrđivanja uzroka i sprovođenja korektivnih i preventivnih mjera kako je odgovarajuće. Sve slučajeve defekata kvaliteta, odstupanja ili neusaglašenosti treba odmah prijaviti centralnom mjestu proizvodnje.

11.4. Rješavanje neplaniranih odstupanja

11.52. Sve dok su ispunjene specifikacije za gotov proizvod, QP može da potvrdi usaglašenost/sertifikuje seriju ako je došlo do neočekivanog odstupanja povezanog sa procesom proizvodnje i/ili metodama analitičke kontrole, pod uslovom da:

- i. postoji detaljna procjena uticaja odstupanja koja podržava zaključak da pojava nema negativan efekat na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost proizvoda, i

- ii. potreba za uključivanjem pogođene serije/serija u program tekuće stabilnosti je procijenjena, gdje je to odgovarajuće.

11.5. Primjena proizvoda izvan specifikacija

11.53. Izuzetno, primjena ćelija/tkiva koje se nalaze u ATMP na bazi ćelija/tkiva koja je izvan specifikacija može da bude potrebna za pacijenta. U slučaju da je primjena proizvoda potrebna kako bi se izbjegla neposredna značajna opasnost za pacijenta i uzimajući u obzir alternativne mogućnosti za pacijenta i posljedice neprimanja ćelija/tkiva sadržanih u proizvodu, opravdana je isporuka proizvoda doktoru koji ga liječi.

11.54. Kada se primi zahtjev doktora, proizvođač treba da dostavi doktoru svoju procjenu rizika i obavijesti ga da se proizvod koji ne odgovara specifikacijama isporučuje doktoru na njegov zahtjev. Potvrdu doktora o prihvatanju proizvoda treba da evidentira proizvođač. U okruženju kliničkog ispitivanja, proizvođač treba odmah da obavijesti sponzora o takvim događajima. Sponzor treba obavijestiti Institut. Za proizvode u prometu, treba da se obavijesti nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet i nadzorno tijelo za mjesto puštanja serije.

12. Kontrola kvaliteta

12.1. Opšta načela

12.10. Kontrola kvaliteta („QC”) je namijenjena da obezbijedi sprovođenje potrebnih i relevantnih ispitivanja, kao i da se materijali ne puštaju u upotrebu, niti proizvodi puštaju za prodaju ili isporuku, dok se njihov kvalitet ne ocijeni kao zadovoljavajući. Kontrola kvaliteta nije ograničena samo na laboratorijske operacije, već mora biti uključena u sve odluke koje mogu da utiču na kvalitet proizvoda.

12.11. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta treba da obezbijedi da su prostorije i oprema u kojima se sprovode operacije kontrole kvaliteta odgovarajući i održavani u prikladnim uslovima, kao i da je osoblje koje radi pod njegovom odgovornošću odgovarajuće obučeno. Kontrole tokom procesa mogu da se sprovode unutar proizvodnog prostora pod uslovom da ne nose nikakav rizik za proizvod.

12.12. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta nadzire sve postupke kontrole kvaliteta. Posebno preuzima odgovornost za sljedeće zadatke:

- i. odobrenje specifikacija, uputstava za uzorkovanje, metoda ispitivanja i drugih postupaka kontrole kvaliteta;
- ii. odobrenje uslova za povjerena ispitivanja;
- iii. kontrola polaznih materijala i sirovina, medicinskih sredstava koji se koriste u kombinovanim ATMP, materijalima za pakovanje, međuproizvodima, *bulk* i gotovim proizvodima (uključujući njihovo odobrenje ili odbijanje). U slučaju autoloških proizvoda ili alogenih proizvoda u scenariju podudaranja donora, treba da se provjeri podudaranje između porijekla polaznog materijala i primaoca (treba da se provjere informacije o porijeklu ćelija/tkiva).

U slučajevima kada se izuzetno puštaju materijali kojima je istekao rok upotrebe za upotrebu u procesu proizvodnje, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta treba da obezbijedi isti kvalitet odgovarajućim ponovnim testiranjem;

- iv. nadzor nad kontrolom referentnih i/ili uzoraka zadržavanja materijala i proizvoda, kako je odgovarajuće;
- v. obezbjeđivanje da se sprovede sva potrebna ispitivanja i da se prateći zapisi evaluiraju;
- vi. obezbjeđivanje praćenja stabilnosti proizvoda;
- vii. učestvovanje u istragama povezanim za kvalitet proizvoda.

12.13. Treba da se vodi odgovarajuća evidencija u vezi s gore navedenim aktivnostima. Treba da se uspostave pisane procedure u vezi s aktivnostima navedenim u tač. iii. do vi.

12.14. Osoblje za kontrolu kvaliteta treba da ima pristup proizvodnim prostorima radi uzorkovanja i istraživanja, kako je odgovarajuće. Svi dokumenti koji su potrebni za procjenu kontrole kvaliteta (npr. opis postupaka ili zapisi iz procesa proizvodnje i ispitivanja) takođe treba da budu biti dostupni.

12.2. Uzorkovanje

12.2.1. Opšta načela

12.15. Uzorci treba da budu reprezentativni za seriju materijala ili proizvoda iz kojih su uzeti. Kontejneri za *bulk* iz kojih su uzorci uzeti treba da budu identifikovani. U slučaju uzoraka sterilnih materijala ili uzoraka koji se uzimaju tokom aktivnosti obrade, identifikacija uzorka treba da se obavi drugim odgovarajućim sredstvima.

12.16. Uzimanje uzoraka treba da se obavi i evidentira u skladu sa pisanim procedurama koje opisuju metodu uzorkovanja, uključujući količinu uzorka koji treba uzeti, mjere opreza koje treba slijediti, uslove skladištenja itd. Kontejneri treba da budu obilježeni, a obilježavanje treba da uključi najmanje sadržaj, broj serije i datum uzorkovanja. Kada su kontejneri premali, treba da se razmotri korišćenje bar kodova ili drugih sredstava koja omogućuju pristup tim informacijama.

12.2.2. Čuvanje uzoraka

12.17. Uzorci se generalno čuvaju u analitičke svrhe ako se ukaže potreba tokom roka trajanja dotične serije (referentni uzorci) i u svrhu identifikacije (uzorak za zadržavanje potpuno pakovane jedinice iz serije gotovog proizvoda). Referentni uzorak i uzorak za zadržavanje mogu biti identični u nekim slučajevima (tj. potpuno pakovana jedinica).

12.18. Kao opšte načelo, referentni uzorak treba da bude dovoljne veličine da omogući sprovođenje potpunih analitičkih kontrola serije predviđenih u najmanje dva navrata u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja. Međutim, prepoznato je da to možda nije uvijek izvodljivo zbog nedostatka materijala ili ograničene veličine serija (npr. autologni proizvodi, alogeni proizvodi u scenariju sa podudarnim donatorom, proizvodi za veoma rijetke bolesti, proizvodi za upotrebu u kliničkom ispitivanju prvi put na čovjeku sa vrlo malom proizvodnjom).

12.19. Uzorak za zadržavanje treba da bude sadržan u gotovom primarnom pakovanju ili u pakovanju od istog materijala kao i primarni kontejner u kojem se proizvod stavlja u promet.

12.20. Uzorke treba normalno čuvati pod uslovima predviđenim u informacijama o proizvodu. Međutim, za proizvode/materijale sa kratkim rokom upotrebe treba pažljivo da se razmotri da li mogu da se koriste drugi uslovi skladištenja koji maksimiziraju stabilnost (vidjeti dolje).

12.21. Plan uzorkovanja treba da se dokumentuje. Plan uzorkovanja treba da se prilagodi specifičnim karakteristikama proizvoda. Prilikom dizajniranja strategije uzorkovanja, proizvođač treba da uzme u obzir rizike, praktična ograničenja koja mogu da postoje i moguće mjere ublažavanja (npr. povećano oslanjanje na ispitivanja tokom procesa). Strategija uzorkovanja proizvođača treba biti propisno obrazložena.

12.22. Posebno se primjenjuju sljedeća razmatranja:

12.23. • Uzorci sirovina: Referentni uzorci kritičnih sirovina (npr. citokini, faktori rasta, enzimi, serum) važni su za istraživanje mogućih problema sa kvalitetom proizvoda. Procjena da li je određena sirovina kritična treba da se sprovede od strane proizvođača (ili, kako je odgovarajuće, sponzora ili nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet) uzimajući u obzir specifične rizike i moguće mjere ublažavanja (npr. povećane kontrole kvaliteta). Donijete odluke treba da se dokumentuju. Uzorci kritičnih sirovina treba da se čuvaju tokom roka upotrebe relevantnih sirovina.

12.24. • Uzorci polaznih materijala generalno treba da se čuvaju dvije godine nakon oslobađanja serije. Međutim, prepoznato je da čuvanje uzoraka može da bude izazovno zbog nedostatka materijala. Zbog ovog unutrašnjeg ograničenja, opravdano je ne čuvati referentne uzorke ćelija/tkiva korišćenih kao polazni materijali u slučaju autolognih ATMP i određenih alogenih ATMP (scenarij podudarnog donora). U drugim slučajevima gdje je i nedostatak materijala zabrinjavajući, strategija uzorkovanja može da se prilagodi pod uslovom da je to opravdano i da se sprovedu odgovarajuće mjere ublažavanja.

12.25. • Uzorci aktivnih supstanci i međuproizvoda generalno treba da se čuvaju dvije godine nakon puštanja serije. Međutim, prepoznato je da za ATMP nije uvijek moguće odvojiti uzorkovanje početnih materijala, aktivne supstance, međuproizvoda i gotovog proizvoda. Razmatranja u vezi sa nedostatkom polaznih materijala primjenjuju se - prilagođena kako je potrebno - na očekivanja o čuvanju uzoraka aktivnih supstanci i međuproizvoda.

12.26. • Uzorci primarnog pakovnog materijala: Uzorke primarnog pakovnog materijala generalno treba da čuvaju tokom roka upotrebe dotičnog gotovog proizvoda. Čuvanje uzoraka primarnog pakovnog materijala možda neće biti potrebno u određenim slučajevima, uzimajući u obzir rizike materijala i/ili druga relevantna razmatranja (npr. povećane kontrole kvaliteta, primarni pakovni materijal je sertifikovan kao medicinsko sredstvo). Odluka da se ne čuvaju uzorci primarnog pakovnog materijala treba da bude propisno opravdana i dokumentovana.

12.27. • Uzorak potpuno upakovane jedinice (uzorak za zadržavanje) treba da se čuva po seriji najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe. Međutim, uzorak za zadržavanje se ne očekuje u slučaju autolognih proizvoda ili alogenih proizvoda u scenariju

podudaranja donora jer jedinica proizvedena sa pacijentovim tkivima/ćelijama treba da bude data pacijentu. Kada nije moguće čuvati uzorak za zadržavanje, fotografije ili kopije obilježavanja su prihvatljive za uključivanje u evidenciju serije.

12.28. Period čuvanja uzoraka polaznih materijala, aktivne supstance i međuproizvoda treba da se prilagodi stabilnosti i roku upotrebe proizvoda te stoga kraći periodi mogu da budu opravdani. U slučajevima kratkog roka upotrebe, proizvođač treba da razmotri da li je čuvanje uzorka u uslovima koji produžavaju rok upotrebe (kao što je krioprezervacija) reprezentativno za namjeravanu svrhu. Na primjer, krioprezervacija svježih ćelija može da učini uzorak neadekvatnim za karakterizaciju, ali uzorak može biti adekvatan za sterilnost ili kontrolu virusne sigurnosti (volumen uzoraka može da se smanji u skladu sa namjeravanom svrhom). Kada se krio skladištenje uzorka smatra neadekvatnim za namjeravanu svrhu, proizvođač bi trebao razmotriti alternativne pristupe (npr. uzorak međuproizvoda kao što su diferencirane ćelije).

12.3. Ispitivanje

12.29. Ispitivanje je važno kako bi se obezbijedilo da svaka serija zadovoljava relevantne specifikacije. Ispitivanje tokom procesnih kontrola treba da se sprovodi u odgovarajućim fazama proizvodnje kako bi se kontrolisali oni uslovi koji su važni za kvalitet proizvoda.

12.30. Ispitivanje kritičnih polaznih materijala sirovina, aktivnih supstanci/međuproizvoda /gotovih proizvoda i ispitivanje stabilnosti treba da se sprovodi u skladu sa uslovima definisanim u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

2.31. Metode ispitivanja treba da budu validirane i referentni materijali treba da se utvrde (gdje su dostupni) za kvalifikaciono i rutinsko ispitivanje. Za ispitivane ATMP, nivo validacije treba da bude u skladu sa fazom razvoja i kritičnošću rezultata ispitivanja uzimajući u obzir rizike za pacijenta (vidjeti odjeljak 10.4).

12.32. Sljedeće evidencije treba da se čuvaju u vezi sa sprovedenim ispitivanjima:

- i. naziv materijala ili proizvoda i, gdje je primjenjivo, oblik doziranja;
- ii. broj serije i, gdje je primjenjivo, proizvođač i/ili dobavljač;
- iii. reference na relevantne specifikacije i postupke ispitivanja;
- iv. rezultati ispitivanja, uključujući zapažanja i proračune, kao i reference na sve sertifikate analize;
- v. datumi ispitivanja;
- vi. inicijali osoba koje su sprovele ispitivanje (ili drugi prikladni identifikacioni sistem);
- vii. inicijali osoba koje su provjerile ispitivanje i proračune, gdje je to odgovarajuće (ili drugi prikladni identifikacioni sistem);
- viii. jasna izjava o odobrenju ili odbijanju (ili druga odluka o statusu) i datirani potpis odgovornog lica;
- ix. referenca na korišćenu opremu.

12.33. Materijali, reagensi, hranjive podloge i referentni standardi koji se koriste za ispitivanja kontrole kvaliteta treba da budu odgovarajućeg kvaliteta i koriste se prema uputstvima.

Gdje je potrebno, provjera identiteta i/ili ispitivanje treba da se razmotri prilikom prijema ili prije upotrebe.

Tehnički prijenos metoda ispitivanja

12.34. Prenos metoda ispitivanja iz jedne laboratorije (prenosne laboratorije) u drugu laboratoriju (prijemnu laboratoriju) treba da se opiše u detaljnom protokolu.

12.35. Protokol prenosa treba da uključi, između ostalog, sljedeće parametre:

- i. identifikacija ispitivanja koje će se sprovesti i relevantne(ih) metode(a) ispitivanja koje se prenose;
- ii. utvrđivanje svih dodatnih zahtjeva za osposobljavanje;
- iii. utvrđivanje standarda i uzoraka koji će se ispitivati;
- iv. utvrđivanje svih posebnih uslova prevoza i skladištenja ispitivanih predmeta;
- v. kriterijumi prihvatljivosti.

12.36. Odstupanja od protokola treba da se istraže prije završetka postupka tehničkog prenosa. Izvještaj o tehničkom prenosu treba da dokumentuje komparativni rezultat postupka i treba da identifikuje područja koja zahtijevaju dalju revalidaciju metode ispitivanja, ako je primjenjivo.

12.4. Program kontinuirane stabilnosti

12.37. Nakon što je odobreno za stavljanje u promet, treba sprovesti program za provjeru da li, pod relevantnim uslovima skladištenja (kako je predviđeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet), proizvod ostaje u okviru specifikacija tokom roka upotrebe (tzv. „program kontinuirane stabilnosti”). Metodologija u programu kontinuirane stabilnosti može da se razlikuje od pristupa koji se primjenjuje za dobijanje podataka o stabilnosti dostavljenih u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet (npr. različita učestalost ispitivanja), pod uslovom da je to opravdano.

12.38. Kontinuirane studije stabilnosti generalno treba da se sprovode na gotovom proizvodu (tj. kako je pušten od strane proizvođača). Kada međuproizvodi mogu da se čuvaju duže vrijeme, treba da se razmotri uključivanje u program stabilnosti onih serija koje su proizvedene od materijala koji su čuvani duže vrijeme. Studije stabilnosti na rekonstituisanom proizvodu sprovode se tokom razvoja proizvoda i ne moraju se pratiti kontinuirano. Upotreba zamjenskih materijala (tj. materijala dobijenog od zdravih dobrovoljaca) prihvatljiva je u slučaju autolognih proizvoda (ili scenarija podudaranja donora) gdje serija u cijelosti mora da se primijeni na pacijenta.

12.39. Broj serija i učestalost testiranja treba da budu dovoljni kako bi se omogućila analiza trendova. Generalno se očekuje da se bar jedna serija proizvoda godišnje uključi u program stabilnosti, osim ako se u određenoj godini ne proizvede nijedna ili je drugačija učestalost opravdana na drugi način. Izvan specifikacija i značajni atipični trendovi treba da se istraže, a njihov mogući uticaj na serije na tržištu treba da se procijeni i prijavi Institutu, kako je odgovarajuće.

13. Povjerene aktivnosti

13.1. Opšta načela

13.10. Aktivnosti koje se prepuštaju trećoj strani (uključujući konsultantske radove) treba da budu regulisane pisanim ugovorom kojim se utvrđuju odgovornosti svake strane. Kako je odgovarajuće, uloga i odgovornosti u slučaju otkrivanja nedostataka u kvalitetu treba da budu jasno utvrđene u ugovoru, kao i – gdje je primjenjivo – obveze svake strane u vezi sa sljedivošću.

13.2. Obveze davaoca ugovora

13.11. Prije povjeravanja bilo koje aktivnosti, proizvođač ili – kako je odgovarajuće – sponzor ili nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet (u daljem tekstu: davalac ugovora) treba da procijeni da je izvođač odgovarajući (u daljem tekstu: primalac ugovora) za obavljanje preuzetih aktivnosti u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja i drugim primjenjivim propisima, uključujući usaglašenost sa GMP.

13.12. Izuzetno, kada je povjerena aktivnost visoko specijalizovani test (npr. test kariotipa), prihvatljivo je da primalac ugovora nije GMP sertifikovan, pod uslovom da ispunjava odgovarajuće standarde kvaliteta relevantne za povjerenu aktivnost (npr. ISO) i da je to propisno opravdano.

13.13. Davalac ugovora treba da obezbijedi primaocu ugovora detaljne informacije o proizvodu/procesu proizvodnje, kao i sve ostale podatke koji su potrebni za ispravno obavljanje ugovorenih operacija.

13.14. Davalac ugovora treba da pregleda i procijeni zapise i rezultate povezane sa povjerenim aktivnostima.

13.3. Obveze primaoca ugovora

13.15. Primalac ugovora treba da preduzme sve potrebne mjere (npr. odgovarajuće prostorije, opremu, obučeno osoblje itd.) kako bi izvršio povjerene aktivnosti na zadovoljavajući način. Posebna pažnja treba da se posveti sprječavanju unakrsne kontaminacije i održavanju sljedivosti.

13.16. Primalac ugovora ne smije da uvodi promjene u proces, prostorije, opremu, metode ispitivanja, specifikacije ili bilo koji drugi element vezan za povjerenu aktivnost bez prethodnog odobrenja davaoca ugovora.

13.17. Sve zapise povezana sa povjerenim aktivnostima, kao i referentne uzorke, treba ili prenijeti davaocu ugovora ili, alternativno, davaocu ugovora treba da se odobri pristup istim.

13.18. Podugovaranje sa trećom stranom nije dopušteno bez odobrenja davaoca ugovora.

13.19. Primalac ugovora treba da dopusti revizije/inspekcije od strane davaoca ugovora i Instituta u vezi sa povjerenim aktivnostima.

14. Defekti kvaliteta i povlačenje proizvoda

14.1. Defekti kvaliteta

14.10. Treba da se uspostavi sistem kojim se obezbjeđuje da se sve reklamacije povezane sa kvalitetom, bilo da su primljene usmeno ili pisano, evidentiraju i da se temeljno istraže. Osoblje odgovorno za upravljanje reklamacijama i istragama defekata kvaliteta treba da bude nezavisno od sektora marketinga i prodaje, osim ako je drugačije opravdano. Ako QP uključen u sertifikaciju dotične serije/serija ne učestvuje u istrazi, treba da bude pravovremeno obaviješten.

14.11. Treba da se razviju operativni postupci koji opisuju radnje koje treba da se preduzmu po prijemu reklamacije, posvećujući se posebno identifikaciji potencijalnog uzroka defekta kvaliteta, procjeni rizika koji predstavlja defekt kvaliteta, potrebi za odgovarajućim korektivnim ili preventivnim mjerama, procjeni uticaja koji bilo koja radnja povlačenja može da ima na dostupnost lijeka pacijentima, kao i internoj i eksternoj komunikaciji koja treba da bude sprovedena. Ako uzrok ne može da se utvrdi, treba da se utvrde najvjerovatniji razlozi.

14.12. Ako nakon nabavke postanu dostupni dodatni podaci o zdravlju donora (čovjeka ili životinje), što utiče na kvalitet proizvoda, potrebno je izvršiti analizu rizika i potrebe za korektivnim ili preventivnim mjerama.

14.13. Kada se otkrije ili posumnja na defekt kvaliteta u seriji, treba da se razmotri potreba provjere drugih serija (ili, kako je odgovarajuće, drugih proizvoda) kako bi se utvrdilo jesu li i one pogođene.

14.14. Istrage defekata kvaliteta treba da uključe pregled prethodnih izvještaja o defektima kvaliteta ili bilo koje druge relevantne informacije za bilo koji indikaciju specifičnih ili ponavljajućih problema.

14.15. Prioritet tokom istrage treba da bude obezbjeđivanje preduzimanja odgovarajućih mjera upravljanja rizicima kako bi se obezbijedila sigurnost pacijenata. Sve usvojene odluke i mjere treba da budu dokumentovane. Efikasnost sprovedenih korektivnih i/ili preventivnih mjera treba da se prati.

14.16. Zapis o defektima kvaliteta treba da se čuvaju i koriste za procjenu mogućeg postojanja ponavljajućih problema. Institut treba da bude pravovremeno obaviješten u slučaju potvrđenog defekta kvaliteta (neispravna proizvodnja, kvarenje proizvoda, otkrivanje falsifikovanja, neusaglašenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet ili dokumentacijom o specifikaciji proizvoda ili bilo koji drugi ozbiljni problemi sa kvalitetom) ATMP koji za posljedicu mogu da imaju povlačenje proizvoda ili neuobičajena ograničenja u snabdijevanju. Neplanirana odstupanja kako je opisano u odjeljku 11.4 ne treba prijavljivati.

14.17. Ako ATMP proizvodi subjekt koji nije nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzor, uloga i odgovornosti proizvođača, nosioca dozvole za stavljanje lijeka u

promet/sponzora i svih drugih relevantnih trećih strana u vezi sa procjenom, donošenjem odluka, širenjem informacija i sprovođenjem mjera za smanjenje rizika treba da se utvrdi u pisanom obliku.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP

14.18. U slučaju da protokol kliničkog ispitivanja zahtijeva maskiranje ispitivanih lijekova, proizvođač treba da sprovede postupak za brzo otkrivanje maskiranih proizvoda gdje je to potrebno za brzo povlačenje. Proizvođač treba da obezbijedi da postupak otkriva identitet maskiranog proizvoda samo u mjeri u kojoj je to potrebno.

14.2. Povlačenje proizvoda i druge mjere za smanjenje rizika

14.19. Mjere za rješavanje defekata kvaliteta treba da budu proporcionalne rizicima, a prioritet treba da bude zaštita pacijenata. Kad god je to moguće, mjere koje treba preduzeti treba unaprijed raspraviti sa Institutom.

14.20. Treba da se uspostave pisane procedure za povlačenje proizvoda, uključujući kako pokrenuti povlačenje, koga treba obavijestiti u slučaju povlačenja (uključujući Institut i mjesta kliničkog ispitivanja) i kako treba postupati sa povučenim materijalom. Postupak treba da predvidi usaglašavanje isporučenih i opozvanih količina, kao i evidentiranje napretka do zatvaranja. Dokumentovano uništavanje neispravnog proizvoda na mjestu kliničkog ispitivanja prihvatljiva je alternativa povraćaju proizvoda. Povučeni proizvodi treba da budu jasno identifikovani i odvojeni.

14.21. Treba da se obezbijedi da postupci povlačenja mogu da se pokrenu brzo i u bilo koje vrijeme. U određenim slučajevima i radi zaštite javnog zdravlja, može da bude potrebno povući proizvode prije utvrđivanja uzroka ili punog opsega defekta kvaliteta.

14.22. Kako bi se testirala pouzdanost postupka povlačenja, u slučaju odobrenih ATMP, treba da se razmotri mogućnost sprovođenja probnih radnji povlačenja. Međutim, prepoznato je da probno povlačenje možda nije prikladno u određenim okruženjima (npr. autologni ATMP, alogeni ATMP u scenariju podudaranja donora, ATMP gdje je vrijeme između proizvodnje i primjene proizvoda pacijentu vrlo kratko).

14.23. Sva nadležna tijela treba da budu obaviještena prije početka postupka povlačenja, osim ako je potrebna hitna akcija radi zaštite javnog zdravlja.

14.24. Treba da se uspostavi akcioni plan za slučajeve kada se proizvod ne može povući jer je već primijenjen na pacijenta/pacijente.

14.25. Pored povlačenja, postoje i druge mjere smanjenja rizika koje se mogu razmotriti za upravljanje rizicima koje predstavljaju defekti kvaliteta, kao što je prenos odgovarajućih informacija zdravstvenim radnicima.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMP

14.26. Postupke za preuzimanje ispitivanih ATMP i dokumentovanje tog preuzimanja treba da dogovori sponzor u saradnji sa proizvođačem, kada se razlikuju. Proizvođač, istraživač i predstavnik sponzora moraju da razumiju svoje obveze u vezi sa postupkom povraćaja. Kako bi se olakšalo povlačenje, treba da se vodi detaljan spisak pošiljki proizvođača.

15. Mjere kontrole okruženja za ATMP koji sadrže ili se sastoje od GMO

15.10. Rukovanje ATMP koji sadrže ili se sastoje od GMO može da predstavlja rizik za okruženje, što zahtijeva sprovođenje dodatnih mjera kontrole. Kao prvi korak, treba da se sprovede procjena rizika uzimajući u obzir rizik od izolovanog ATMP, kao i rizik u slučaju da ćelije domaćina dozvoljavaju unutrašnje širenje. Procjena rizika trebala da ima za posljedicu kategorizaciju proizvoda kao onih sa zanemarivim, niskim, umjerenim ili visokim rizikom za okruženje.

15.11. Mjere zaštite treba da se uspostave prema riziku od proizvoda sa kojim se rukuje, uključujući mjere u vezi sa dizajnom prostora, organizacione i tehničke mjere, ako i mjere u vezi sa obradom ostataka.

15.12. U slučaju korišćenja virusnih vektora sa ograničenom replikacijom, treba da se uspostave mjere za sprječavanje unošenja virusa divljeg tipa, što može da dovede do stvaranja replikaciono kompetentnih rekombinantnih vektora. Rukovanje virusnim vektorima treba da se odvija u odvojenom prostoru i u biološki bezbjednom kabinetu ili izolatoru.

15.13. Treba da se sprovedu odgovarajuće mjere dekontaminacije kada se osoblje ili materijali kreću iz područja koje sadrži GMO u područje koje ne sadrži GMO ili između područja koja sadrže različite GMO. Treba da se razmotre jednosmjerni tokovi kada je to moguće.

15.14. Takođe treba da postoje planovi za hitne slučajeve (prilagođeni nivou rizika) koji obuhvaćaju radnje koje treba preduzeti u slučaju slučajnog ispuštanja u okruženje. Plan treba da predvidi mjere/postupke za zadržavanje, zaštitu osoblja, čišćenje, dekontaminaciju, upravljanje otpadom, kao i obavješćavanje lokalnih nadležnih tijela i, gdje je to odgovarajuće, hitnih službi.

15.15. U slučaju odobrenih ATMP, procjena rizika, mjere suzbijanja i plan(ovi) za hitne slučajeve treba da budu dio Plana upravljanja rizicima.

15.16. Ovaj odjeljak ne dovodi u pitanje zahtjeve koji se mogu primjenjivati na ATMP u ispitivanju u skladu sa Direktivom 2001/18/EC²³ i Direktivom 2009/41/EC²⁴.

²³ Direktiva 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 12. marta 2001. godine o namjernom uvođenju genetski modifikovanih organizama u okruženje i stavljanju van snage Direktive Savjeta 90/220/EEC (OJ L 106, 17.4.2001., str. 1).

²⁴ Direktiva 2009/41/EC of the Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. maja 2009. godine o ograničenoj upotrebi genetski modifikovanih organizama (OJ L 125, 21.5.2009, p. 75).

16. Rekonstitucija proizvoda nakon puštanja serije

16.1. Aktivnosti rekonstitucije

16.10. Aktivnosti rekonstitucije mogu da se sprovede na mjestu primjene (npr. u bolničkim apotekama) van GMP okruženja.

16.11. Za potrebe ovih smjernica, pojam „rekonstitucija” obuhvata aktivnosti potrebne nakon puštanja serije i prije primjene ATMP na pacijentu, a koje se ne mogu smatrati korakom proizvodnje. Međutim, nijedna aktivnost koja podrazumijeva značajnu manipulaciju ne može da se smatra rekonstitucijom (npr. kultivacija). Značajne manipulacije treba da se sprovede u skladu sa GMP.

16.12. Slijede primjeri aktivnosti rekonstitucije relevantnih za ATMP. Naglašava se da se ovi primjeri ne mogu ekstrapolirati na druge lijekove osim ATMP:

- odmrzavanje, pranje, izmjena pufera, koraci centrifugiranja potrebni za uklanjanje rastvora za konzervisanje (npr. DMSO), uklanjanje nečistoća povezanih sa procesom (preostala količina rastvora za konzerviranje, mrtve ćelije), uključujući filtriranje.
- (re)suspenzija, otapanje ili razrjeđivanje otapalom/puferom, disperzija.
- miješanje proizvoda sa sopstvenim ćelijama pacijenta, sa adjuvansom i/ili s drugim stvarima dodatim u svrhu primjene (uključujući matrice). Međutim, miješanje vektora genske terapije sa autolognim ćelijama je proizvodna aktivnost koja treba da se sprovodi u skladu sa GMP.
- razdvajanje proizvoda i upotreba u odvojenim dozama, prilagođavanje doze (npr. brojanje ćelija).
- ubacivanje u sisteme za dostavu/hirurške uređaje, prenos u infuzionu vrećicu/špric.

16.13. Gore navedeni koraci mogu da budu dio procesa rekonstitucije samo ako je na odgovarajući način obrazloženo da se ti koraci ne mogu izvesti kao dio procesa proizvodnje prije puštanja bez negativnog uticaja na proizvod. Pored toga, gore navedene aktivnosti mogu se smatrati „rekonstitucijom” samo kada se sprovede na mjestu primjene (tj. nije prihvatljivo da se ti koraci prepuštaju trećoj strani koja nije u skladu sa GMP).

16.2. Obveze proizvođača ATMP u vezi s aktivnostima rekonstitucije

16.14. Proizvođač ili – kako je odgovarajuće – sponzor ili nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet – treba da opiše postupak rekonstitucije, uključujući opremu koja će se koristiti i zahtjeve na mjestu primjene. Uputstva treba da budu dovoljno detaljna i jasna kako bi se izbjegli negativni uticaji na kvalitet proizvoda (npr. kada rekonstitucija uključuje odmrzavanje, period čekanja na sobnoj temperaturi, brzinu promjene temperature tokom odmrzavanja, upotrebu vodenog kupatila itd. treba da se opiše).

16.15. Isto tako, kada rekonstitucija zahtijeva upotrebu rastvora i/ili drugih materijala, njih treba navesti ili, kako je odgovarajuće, obezbijediti.

16.16. U slučaju odobrenih ATMP, proizvođač treba da validira procese rekonstitucije koje treba pratiti od trenutka puštanja serije do trenutka primjene pacijentu; tj. putem odgovarajućih studija treba da demonstrira da je navedeni proces rekonstitucije dovoljno pouzdan i konzistentan tako da se proizvod može primjenjivati bez negativnog uticaja na profil kvaliteta/bezbjednosti/efikasnosti ATMP.

16.17. Usaglašenost mjesta primjene sa definisanim procesom rekonstitucije nije dio odgovornosti proizvođača i takođe je van opsega GMP.

17. Automatizovana proizvodnja ATMP

17.1. Opšta načela

17.10. Ako izlaz automatizovanog proizvodnog sistema (u daljnjem tekstu „automatizovana oprema”) zadovoljava definiciju ATMP, primjenjuju se zahtjevi Regulativ (EU) broj 1394/2007. U skladu sa tim, u slučaju odobrenih ATMP ili ATMP koji se koriste u kliničkom ispitivanju, primjenjuju se zahtjevi GMP (kako je utvrđeno u ovim smjernicama).

17.11. Korišćenje automatizovane opreme može da olakša usaglašenost sa određenim zahtjevima GMP i može donijeti određene prednosti u pogledu kvaliteta proizvoda. Ovaj odjeljak naglašava neke specifične aspekte relevantne za korišćenje ove tehnologije za proizvodnju ATMP, ali, osim ako nije drugačije navedeno, preostali odjeljci ovih smjernica su takođe primjenjivi.

17.2. Automatizovana oprema

17.12. Proizvođač ATMP je odgovoran za kvalitet ATMP i stoga mora da obezbijedi da je automatizovana oprema odgovarajuća za određenu namjenu.

17.13. Iako se nivo napora za dokazivanje da je odgovarajuća može smanjiti kada je automatizovana oprema sertifikovana za namjeravanu upotrebu u skladu sa zakonodavstvom EU o medicinskim sredstvima (CE znak), naglašava se da CE znak možda nije relevantan (tj. automatizovana oprema koja se ne kvalifikuje kao medicinsko sredstvo) i da, u svakom slučaju, CE znak nije dovoljan za dokazivanje da je automatizovana oprema odgovarajuća u skladu sa ovim smjernicama.

17.14. Od posebne važnosti su sljedeće obveze proizvođača ATMP:

17.15. - Kvalifikacija opreme: Primjenjuje se proces kvalifikacije kako je opisano u odjeljku 10.1. Specifikacije korisničkih zahtjeva treba da budu jasne, nedvosmislene i dovoljno detaljne kako bi se obezbijedila da je automatizovana oprema odgovarajuća za predviđene operacije.

17.16. S druge strane, količina informacija primljenih od proizvođača automatizovane opreme treba da bude dovoljna da proizvođač ATMP u potpunosti razumije funkcionisanje automatizovane opreme i da identifikuje korake ključne za kvalitet, bezbjednost i efikasnost proizvoda. Dodatna ispitivanja i operativni postupci treba da se razviju od

strane proizvođača ATMP gdje je to odgovarajuće (npr. u slučaju propusta u informacijama koje je dostavio proizvođač automatizovane opreme ili odstupanja od isporučenih uputstava za upotrebu).

- 17.17. Automatizovana oprema ne smije da se koristiti van preporuka njenog proizvođača/dobavljača, osim ako novi način rada nije u potpunosti validiran.
- 17.18. - Treba razviti standardne operativne procedure. SOP trebaju da budu jasne i dovoljno detaljne kako bi se obezbijedilo da operateri razumiju proces proizvodnje i povezane rizike. SOP takođe treba da obezbijede da se svako odstupanje može brzo identifikovati i da se preduzmu odgovarajuće mjere.
- 17.19. - Odgovarajuće održavanje: Održavanje automatizovane opreme radi obezbjeđivanja optimalnih uslova korišćenja i izbjegavanja nenamjernih odstupanja/slučajeva kvara je bitno.
- 17.20. Program servisiranja/kalibracije u redovnim intervalima potrebnim za obezbjeđivanje dobrih performansi automatizovane opreme treba da opiše njen proizvođač. Sa druge strane, proizvođač ATMP treba da obezbijedi da se program održavanja sprovodi. Kako je odgovarajuće, podjela odgovornosti između proizvođača automatizovane opreme i proizvođača ATMP treba da bude utvrđena u pisanom obliku.
- 17.21. - Aseptična obrada: Automatizovana oprema smije da se koristi samo pod uslovima koji obezbjeđuju aseptičnu obradu (npr. validacija procesa čišćenja, sterilizacija materijala za višekratnu upotrebu koji su u kontaktu sa proizvodom, odgovarajuće provjere integriteta opreme, na primjer, pomoću ispitivanja držanja pritiska ili ispitivanja nepropusnosti itd.).
- 17.22. - Treba voditi evidenciju o serijama i sljedivosti.

17.3. Osoblje

17.23. Osoblje uključeno u proizvodnju treba da bude odgovarajuće obučeno, a povezani rizici procesa treba da budu propisno shvaćeni (uključujući rizike za efikasnost proizvoda).

17.4. Prostorije

17.24. Kao što je objašnjeno u odjeljku 9.5.1, prostorija u kojoj se koristi zatvoreni sistem treba da bude najmanje klase D. Prenos materijala u/iz opreme ključni je korak i treba da se uspostavi validirani postupak kako bi se proizvod zaštitio od rizika od kontaminacije.

17.25. Odjeljak 9.5.1 takođe objašnjava uslove pod kojima se, izuzetno, zatvoreni sistemi mogu smjestiti u kontrolisano, ali neklasifikovano okruženje.

17.5. Proizvodnja i validacija procesa

17.26. Treba definisati trenutak kada proces proizvodnje počinje i završava se, te jasno utvrditi ulogu i odgovornosti svih uključenih aktera u različitim vremenskim tačkama.

17.27. Mogućnosti za kontrole tokom procesa mogu biti ograničene kontinuiranom zatvorenom obradom. U takvim slučajevima, kontinuirano praćenje kritičnih parametara procesa i drugih ulaznih parametara koji utiču na kvalitet proizvoda (kako je navedeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/dozvoli za sprovođenje kliničkog ispitivanja) treba da se sprovodi ako je tehnički moguće. Kada kontinuirano praćenje nije tehnički moguće, potrebno je praćenje u odgovarajućim intervalima uzimajući u obzir kritičnost parametra i rizike. Podaci o parametrima procesa treba da se čuvaju kao dio evidencije serije.

17.28. Takođe treba da se sprovede validacija aseptične obrade simulacijom punjenja medija. Preporučuje se dvogodišnja učestalost, ali se može prilagoditi s obzirom na rizike (vidjeti odjeljak 9.5.2).

17.6. Kvalifikovano lice i sertifikacija serije

17.29. Sertifikacija serije je osnovni zahtjev za sve lijekove, uključujući ATMP koji se proizvode pomoću automatizovane opreme.

Glosar

1. **Lijek za naprednu terapiju (ATMP):** Ljekovi za gensku terapiju, lijekovi za somatsku ćelijsku terapiju i proizvodi tkivnog inženjeringa kako je definisano u član 2 Regulative o ATMP.
2. **Životinje**
 - **Životinja osnivač:** životinje od kojih su izvorne/donorske životinje inicijalno uzgojene.
 - **Životinja bez specifičnih patogena (SPF):** Životinjski materijali (npr. pileći embrion ili ćelijske kulture) koji se koriste za proizvodnju ili kontrolu kvaliteta ATMP, a koji potiču od grupa (npr. jata ili krda) životinja slobodnih od specifičnih patogena. Takva jata ili krda definisana su kao životinje koje dijele zajedničko okruženje i imaju vlastite njegovatelje koji nemaju kontakt sa grupama koje nisu SPF.
3. **Vazдушna komora:** Zatvoreni prostor sa dvoje ili više vrata, koji se nalazi između dvije ili više prostorija, npr. različitih klasa čistoće, u svrhu kontrole protoka vazduha između tih prostorija kada je u njih potrebno ući. Vazдушna komora je dizajnirana za ljude ili robu i koriste je ljudi.
4. **Područje:** Područje je prostor. Specifičan skup prostorija u zgradi povezan sa proizvodnjom jednog ili više proizvoda koji ima zajedničku jedinicu za obradu vazduha, smatra se jednim područjem.
 - **Čisto područje:** Područje dizajnirano, održavano i kontrolisano kako bi se spriječila kontaminacija česticama i mikrobiološka kontaminacija. Referenca za kvalifikaciju čistih prostorija i uređaja za čisti vazduh može se pronaći u seriji standarda ISO 14644.

- *Kritično čisto područje:* područje u kom je proizvod izložen uslovima okruženja.
- *Pozadinsko čisto područje:* okruženje u neposrednoj blizini kritičnog čistog područja.

- **Zatvoreno područje:** Područje izgrađeno i kojim se upravlja na takav način (i opremljeno odgovarajućim sistemom za obradu vazduha i filtriranje) da se spriječi kontaminacija spoljašnjeg okruženja biološkim agensima iz područja.

- **Odvojeni prostor:** odvojeni prostor u proizvodnom pogonu zahtijeva posebno krioskladištenje, poseban proizvodni prostor sa odvojenim HVAC sistemom, ograničenja kretanja osoblja i opreme (bez odgovarajućih mjera dekontaminacije) i namjensku opremu rezervisanu isključivo za proizvodnju jedne vrste proizvoda sa specifičnim profilom rizika.

5. **Bulk:** bilo koji proizvod koji je završio sve faze obrade do, ali ne uključujući, konačno pakovanje.
6. **Kampanjska proizvodnja:** Proizvodnja niza serija istog proizvoda u nizu u određenom vremenskom periodu, nakon čega slijedi strogo pridržavanje unaprijed utvrđenih kontrolnih mjera prije prenosa na drugi proizvod. Korišćenje iste opreme za različite proizvode moguće je pod uslovom da se primjenjuju odgovarajuće kontrolne mjere.
7. **Banka ćelija**
 - **Sistem banaka ćelija:** Sistem banaka ćelija je sistem u kom se uzastopne serije proizvoda proizvode kulturom u ćelijama dobijenim iz iste glavne banke ćelija. Određeni broj kontejnera iz glavne banke ćelija koristi se za pripremu radne banke ćelija. Sistem ćelijskih banaka treba da se validira za nivo pasaže ili broj udvostručenja populacije iznad onog postignutog tokom rutinske proizvodnje.
 - **Glavna ćelijska banka:** Kultura (potpuno karakterizovanih) ćelija raspoređenih u kontejnere u jednoj operaciji, obrađenih zajedno na način koji obezbjeđuje ujednačenost i skladištenih na način koji obezbjeđuje stabilnost. Glavna ćelijska banka koristi se za dobijanje svih radnih ćelijskih banaka.
 - **Radna ćelijska banka:** Kultura ćelija dobijena iz glavne ćelijske banke i namijenjena za upotrebu u pripremi proizvodnih ćelijskih kultura.
8. **Ćelijska zaliha:** primarne ćelije proširene na određeni broj ćelija koje se dijele i koriste kao početni materijal za proizvodnju ograničenog broja serija ATMP na bazi ćelija.
9. **Čista soba:** Prostorija projektovana, održavana i kontrolisana kako bi se spriječila čestična i mikrobiološka kontaminacija proizvoda. Takva soba je dodijeljena i reproducibilno zadovoljava odgovarajuću klasifikaciju čistoće zraka.
10. **Validacija čišćenja:** Vidjeti odjeljak 10.2

11. **Provjera čišćenja:** prikupljanje dokaza putem odgovarajuće analize nakon svake serije/kampanje kako bi se pokazalo da su kontaminanti, ostaci prethodnog proizvoda ili sredstva za čišćenje smanjeni ispod unaprijed definisanog praga.
12. **Zatvoreni sistem:** Procesni sistem dizajniran i kojim se upravlja tako da se izbjegne izloženost proizvoda ili materijala okolišu prostorije. Materijali se mogu uvesti u zatvoreni sistem, ali dodavanje se mora obaviti na način da se izbjegne izloženost proizvoda okolišu prostorije (npr. pomoću sterilnih konektora ili fuzijskih sistema). Zatvoreni sistem možda će se trebati otvoriti (npr. za ugradnju filtera ili uspostavljanje veze), ali se vraća u zatvoreno stanje korakom sanitizacije ili sterilizacije prije upotrebe u procesu.
13. **Izolator:** Dekontaminirana jedinica opremljena zrakom razreda A (ISO 5) ili višeg kvaliteta koja obezbjeđuje beskompromisnu, kontinuiranu izolaciju svoje unutrašnjosti od spoljašnjeg okruženja (tj. okolnog čistača) prostor, vazduh i osoblje).
14. **Međuproizvod:** Djelimično obrađeni materijal koji mora da prođe dalje proizvodne korake prije nego što postane bulk proizvod.
15. **Nalog za proizvodnju:** dokument koji sadrži zahtjev sponzora za proizvodnju određenog proizvoda. Dokument treba da bude nedvosmislen i treba da se pozove na Dosije specifikacija proizvoda i relevantni protokol kliničkog ispitivanja, kako je odgovarajuće.
16. **Dosije specifikacija proizvoda:** dosije koji sadrži ili se poziva na fajlove koji sadrže specifikacije, uputstva i druge informacije potrebne za proizvodnju ispitivanog lijeka i za sprovođenje sertifikacije serije. Specifičan sadržaj objašnjen je u odjeljku 6.2.
17. **Kvalifikacija prostora i opreme:** vidjeti odjeljak 10.1.
18. **Kvalifikacija dobavljača:** Postupak dizajniran kako bi se obezbijedilo da su dobavljači odgovarajući. Kvalifikacija dobavljača može da se sprovede na različite načine, npr. putem upitnika o kvalitetu, revizija itd.).
19. **Sirovine:** Definicija sirovina navedena je u dijelu IV Aneksa Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice u vezi sa lijekovima za ljudsku upotrebu.
20. **Status prostorije:**
 - **U mirovanju:** Stanje mirovanja je stanje u kojem svi HVAC sistemi i instalacije funkcionišu, ali bez osoblja i sa opremom koja je statična. Ograničenja čestica treba da se postignu nakon kratkog perioda čišćenja od približno 15-20 minuta nakon završetka rada.
 - **U radu:** stanje u radu je stanje kada sva oprema i instalacije funkcionišu i osoblje radi u skladu sa procesom proizvodnje.
21. **Lot sjemena**
 - **Sistem lota sjemena:** Sistem lota sjemena je sistem prema kom se uzastopne serije proizvoda dobijaju iz istog glavnog lota sjemena na određenom nivou prolaza. Za rutinsku proizvodnju, radni lot sjemena priprema se iz glavnog lota sjemena. Konačni

proizvod je dobijen iz radne serije sjemena i nije prošao više pasaža iz glavne serije sjemena nego što je u kliničkim studijama pokazano zadovoljavajućim u pogledu bezbjednosti i efikasnosti. Evidentirano je porijeklo i povijest pasaža glavne serije sjemena i radne serije sjemena.

- **Glavna serija sjemena:** Kultura mikroorganizma (virusa ili bakterije) raspoređena iz jedne količine u kontejnere u jednom postupku na način koji obezbjeđuje ujednačenost, sprječava kontaminaciju i obezbjeđuje stabilnost.

- **Radna serija sjemena:** Kultura mikroorganizma (virusa ili bakterije) dobijena iz glavne serije sjemena i namijenjena za upotrebu u proizvodnji.

22. **Značajna manipulacija:** Kriterijum značajne manipulacije utvrđen je u članu 2 stav 1 Regulative (EC) broj 1394/2007. Dodatne smjernice o primjeni mogu se pronaći u dokumentu CAT Refleksija o klasifikaciji lijekova za naprednu terapiju (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp).
23. **Početni materijali:** Definicija početnih materijala navedena je u dijelu IV Aneksa Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu upotrebu.