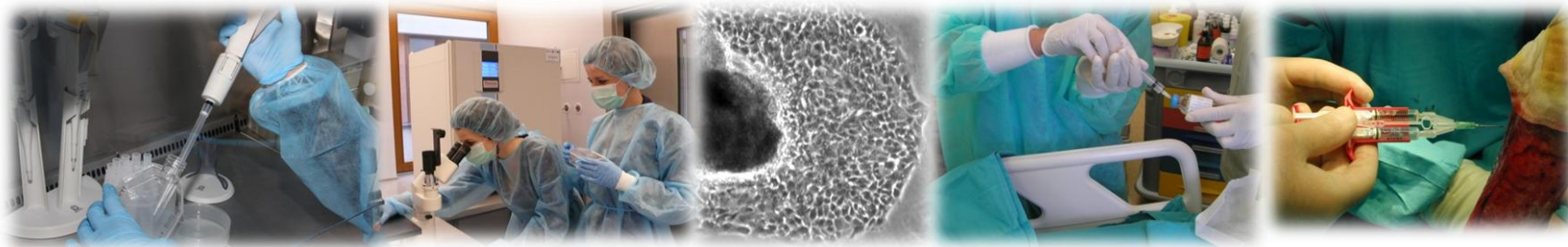


Laboratoria jako miejsce powstawania innowacji



Pracownia Inżynierii Komórkowej i Tkankowej

Zakład Biologii Komórki Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego



**INNOWACYJNA
GOSPODARKA**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

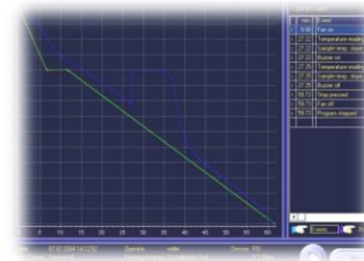


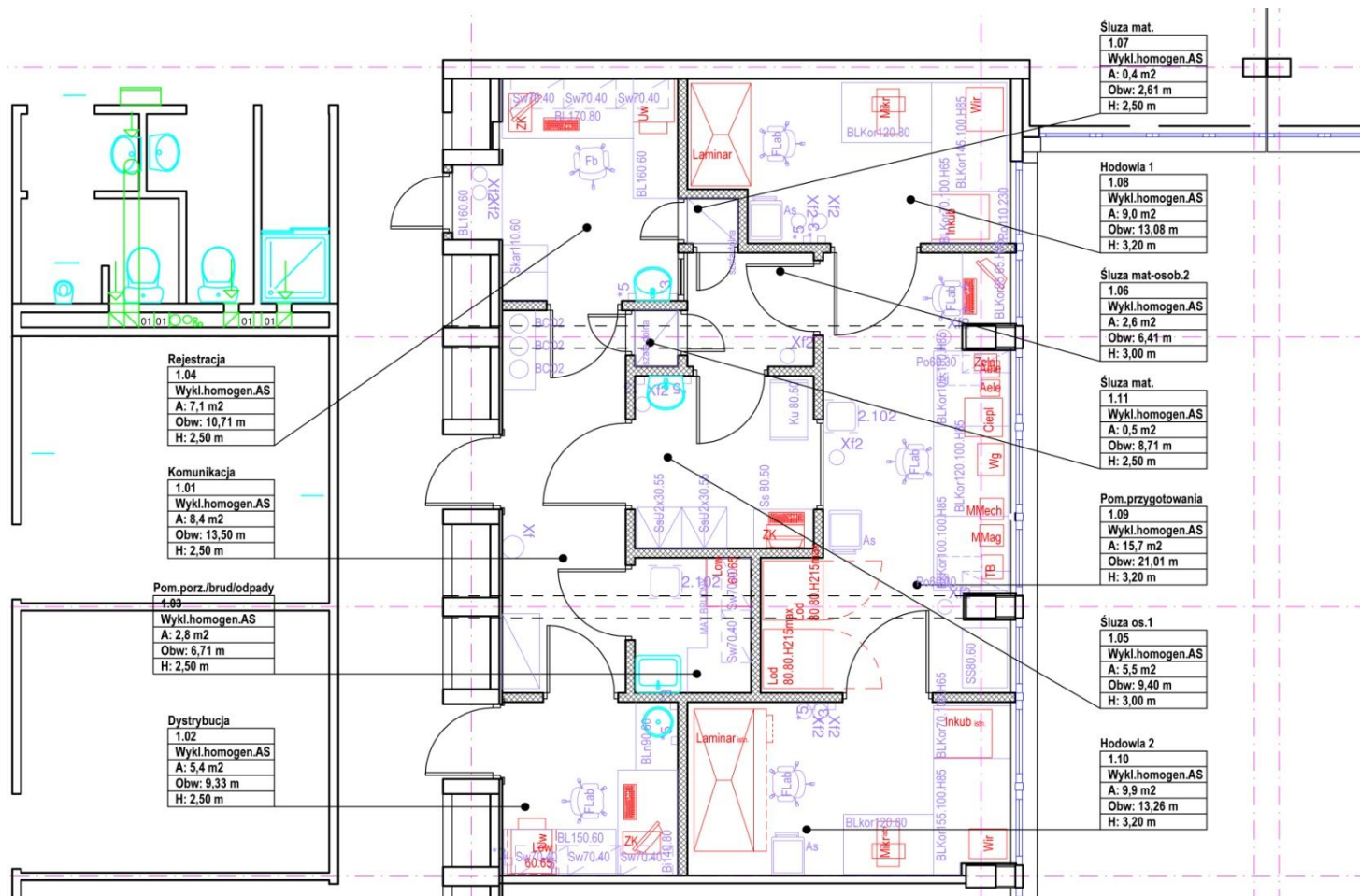
**MINISTERSTWO
ROZWOJU
REGIONALNEGO**

**UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO**



BANK KOMÓREK





System Zapewnienia Jakości

- **Dobra Praktyka Wytwarzania**, która gwarantuje, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania, i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacji produktu leczniczego.
- **Kontrola Jakości** jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub przekazania, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca.
- **Zarządzanie Ryzykiem Jakości** systematyczny proces oceny, kontroli, wymiany informacji oraz na przeglądzie ryzyka, które może zagrażać jakości produktu leczniczego.

System zarządzania jakością

PROCEDURY SYSTEMOWE

- System zarządzania jakością / zapewnienie jakości
- Personel / szkolenia
- Nadzór nad dokumentami
- Nadzór nad zapisami
- Program kwalifikacji
- Procedura nadzoru nad wyposażeniem / sprzętem pomiarowym / instalacje

- **Program walidacji / ponownej walidacji**
- **Program sanitarny**
- **Kwalifikacja dostawców** (*odczynniki, wyposażenie, materiały, wyroby medyczne, usługi*)
- **Procedury / procesy wytwarzania**
- **Kontrola jakości**
- **Monitorowanie stanu komórek / tkanek między biorcą i dawcą**
- **Zgłaszanie reakcji i działań niepożądanych do Krajowego Centrum Bankowania Komórek i Tkanek drogą elektroniczną**

Dokumentacja systemowa w ramach systemu QA banku komórek obowiązująca poza bankiem

- Kryteria selekcji dawcy, kwalifikacja dawcy przez pracowników szpitala
- Procedura opracowania kart dawcy
 - Niezbędne informacje znajdujące się w karcie dawcy (Dz. U. 2008 Nr 190 Poz. 1169, & 14 punkt 1-7)
- Procedura pobrania tkanek / komórek przez pracowników szpitala – pobranie, pakowanie, oznakowanie, przechowywanie (rejestr pobieranych, przechowywanych i przeszczepianych komórek / tkanek) - niezbędne materiały, sprzęt, odczynniki, środki – specyfikacje jakościowe
- Transport do banku tkanek / komórek – specyfikacja warunków transportowych
- Procedura przyjęcia tkanek / komórek do przeszczepienia; przeniesienie niepowtarzalnego oznakowania do dokumentacji medycznej biorcy
- Specyfikacja kwalifikacji lekarzy pobierających tkanki
- Procedura zgłaszania reakcji i działań niepożądanych – formularze
 - Dla szpitala pobierającego i stosującego tkanki / komórki

ROZPORZĄDZENIEMINISTRA ZDROWIA

z dnia 1 października 2008 r.

w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

- *hodowla komórek - rezultat namnażania in vitro komórek wyizolowanych z organizmu wielokomórkowego;*

Ustawa

o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek , tkanek i narządów z dnia 1 lipca 2005r.

Ustawa z dnia 17 lipca 2009r. O zmianie ustawy (z 1 lipca 2005r.)

Rozdział 6

Banki tkanek i komórek

Art. 25.

W celu gromadzenia, przetwarzania, sterylizacji, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek przeznaczonych do przeszczepienia są tworzone banki tkanek i komórek.

Art. 26. 1.

1. Czynności, o których mowa w art. 25, są wykonywane przez bank tkanek i komórek po uzyskaniu pozwolenia ministra właściwego do spraw zdrowia na wykonywanie tych czynności.
2. Wniosek o uzyskanie pozwolenia, o którym mowa w ust. 1, bank tkanek i komórek składa do Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek.
4. Pozwolenia, o którym mowa w ust. 1, udziela minister właściwy do spraw zdrowia na wniosek Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek, po zaopiniowaniu przez Krajową Radę Transplantacyjną.

Bank tkanek i komórek uzyskuje pozwolenie, jeżeli łącznie spełnia następujące warunki:

- 1) zatrudnia osoby posiadające odpowiednie kwalifikacje, w tym osobę odpowiedzialną za przestrzeganie przez ten bank przepisów ustawy, a także zasad określonych w systemie zapewnienia jakości, o którym mowa w art. 29;
- 2) posiada pomieszczenia i urządzenia odpowiadające wymaganiom fachowym i sanitarnym określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 7;
- 3) przedstawi projekt systemu zapewnienia jakości, o którym mowa w art. 29.

DYREKTYWA 2004/23/WE PARLAMENTU
EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 31 marca 2004 r.

w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego
oddawania, pobierania, testowania,
przetwarzania, konserwowania,
przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek
ludzkich

DYREKTYWA KOMISJI 2006/17/WE z dnia 8
lutego 2006 r.

wprowadzająca w życie dyrektywę 2004/23/WE
Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu
do niektórych wymagań technicznych
dotyczących dawstwa, pobierania i badania
tkanek i komórek ludzkich

DYREKTYWA KOMISJI 2006/86/WE

z dnia 24 października 2006 r.

wykonująca dyrektywę 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymagań dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich

Rozporządzenie (WE) Nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady *z dnia 13 listopada 2007*

w sprawie produktów leczniczych i terapii zaawansowanej i zmieniające Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28 listopada 2001)

Próby kliniczne z przeszczepami zostały zawieszone w związku z Komunikatem Ministra Zdrowia w sprawie działalności Banków tkanek i komórek jedynie na podstawie zgody Komisji Bioetycznej (lipiec 2014)

Mając na uwadze powyższe regulacje, stwierdzić należy, że jeżeli podmiot zamierza wykonywać czynności obejmujące gromadzenie, przetwarzanie, sterylizację, przechowywanie i dystrybucję tkanek i komórek, to ma on obowiązek uzyskać pozwolenie Ministra Zdrowia jako bank tkanek i komórek na podstawie art. 25 i następnych ustawy. Jeżeli z kolei podmiot zamierza dokonywać czynności w zakresie pobierania komórek, tkanek, ma obowiązek uzyskać pozwolenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 36 ustawy.

Wymogiem proceduralnym przewidzianym przez ustawę w toku postępowania zmierzającego do wydania ww. pozwoleń przez Ministra Zdrowia jest uzyskanie opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej.

Jednocześnie czynności wykonywane w ramach eksperymentów badawczych/leczniczych (projektów naukowych) dotyczące komórek, tkanek i narządów, a których celem jest niewątpliwie zastosowania/stosowanie u ludzi, winny być wykonywane według jednolitego systemu zapewnienia jakości oraz standardowych procedur operacyjnych, wynikających z regulacji ustawy oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2008 r. w sprawie wymagań, jakie powinien spełniać system zapewnienia jakości w bankach tkanek i komórek (Dz. U. Nr 190, poz. 1169).

Ustawa penalizuje w art. 45 prowadzenie bez wymaganego pozwolenia, działalności przewidzianej przepisami ustawy dla banku tkanek i komórek, przewidując w takiej sytuacji karę ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do roku.



Próby kliniczne z przeszczepami zostały zawieszone w związku z Komunikatem Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Dyrektora Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek w sprawie zasad uzyskania zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej ATMP

Zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007/EC Parlamentu Europejskiego i Rady 1394/2007/EC z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej zmieniającego Dyrektywę 2001/83/WE oraz Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 produkty, które spełniają definicję produktu leczniczego terapii zaawansowanej (terapii genowej, terapii komórkowej lub produktu inżynierii tkankowej), jak określono w dyrektywie 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, są regulowane w ramach Scentralizowanej Europejskiej Procedury dopuszczenia do obrotu prowadzonej przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia nr 1394/2007/EC oraz na podstawie art. 38a ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2008.45.271), każdy wytwórca działający na terenie RP ma obowiązek uzyskania zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

Główny Inspektor Farmaceutyczny informuje, iż jest organem właściwym do udzielenia zgody na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej w zakresie przypadków wyłączenia szpitalnego zastosowania produktów leczniczych terapii zaawansowanej (HE-ATMP).

Obowiązek uzyskania zgody zgodnie z Art. 29 punkt 1 i 2 Rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 miał następujące okresy przejściowe:

- **Produkty lecznicze terapii zaawansowanej inne niż produkty inżynierii tkankowej**, które znajdowały się w legalnym obrocie na rynku Wspólnoty zgodnie z przepisami krajowymi lub wspólnotowymi w dniu 30 grudnia 2008 r., muszą być zgodne z niniejszym rozporządzeniem najpóźniej **do dnia 30 grudnia 2011 r.**
- **Produkty inżynierii tkankowej**, które znajdowały się w legalnym obrocie na rynku Wspólnoty zgodnie z przepisami krajowymi lub wspólnotowymi w dniu 30 grudnia 2008 r., muszą być zgodne z niniejszym rozporządzeniem najpóźniej **do dnia 30 grudnia 2012 r.**

System Zapewnienia Jakości

- **Dobra Praktyka Wytwarzania**
- **Kontrola Jakości**
- **Zarządzanie Ryzykiem Jakości**

System Zapewnienia Jakości

- produkty lecznicze są zaprojektowane i opracowane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
- są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych;
- są przeprowadzane wszystkie niezbędne kontrole produktów pośrednich, kontrole procesów i walidacje;
- produkt końcowy jest prawidłowo wytwarzany oraz kontrolowany, zgodnie z ustalonymi procedurami;
- produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie poświadczy, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi przepisami dotyczącymi produkcji, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
- istnieją zadowalające warunki zapewniające, na ile to możliwe, aby produkty lecznicze były przechowywane, rozprowadzane i następnie traktowane w taki sposób, aby zachowały one odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
- jest stosowana procedura inspekcji wewnętrznych i/lub audytów jakości, służąca do regularnej oceny skuteczności i możliwości stosowania systemu Zapewnienia Jakości w praktyce.

System Zapewnienia Jakości

- **Kompetencje i szkolenie pracowników**
- **Organizacja, jakość pomieszczeń i urządzeń**
- **System dokumentacji – specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania, procedury i zapisy dotyczące wykonywania operacji związanych z wytwarzaniem**

GMP (Good Manufacturing Practice) – Dobra Praktyka Wytwarzania

Rozporządzenie Ministra Zdrowia – 1 października 2008r. (Dz.U. z dnia 17.10.2008r.)

Rozporządzenie określa:

- **Ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania**
- **Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, których spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych**

Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (1)

- wszystkie procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami w sposób powtarzalny musi być udowodniona;
- krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
- są zapewnione wszystkie niezbędne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, a w szczególności:
 - odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
 - odpowiednie, wystarczająco duże pomieszczenia,
 - odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
 - właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
 - zatwierdzone procedury i instrukcje,
 - odpowiednie warunki magazynowania i transportu

Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (2)

- instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
- pracownicy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
- przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących,
- w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami; przy czym każde istotne odchylenie jest szczegółowo opisane i wyjaśnione;
- przechowywane są wyczerpujące i dostępne zapisy dotyczące wytwarzania obejmujące dystrybucję i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
- dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości;

Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (3)

- istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;
- reklamacje dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w obrocie, są badane;
- przyczyny wad jakościowych wyjaśniane, są podejmowane odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad.

Kontrola Jakości (1)

- dostępne są odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz sprawdzania i badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania , monitorowania warunków otoczenia;
- próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez pracowników i przy zastosowaniu metod zatwierdzonych przez Kontrolę Jakości;
- metody badań są zwalidowane;
- dokonywane są zapisy, ręcznie i/lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wszystkie wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a każde odchylenie szczegółowo opisane i wyjaśnione;
- produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych pojemnikach oraz są prawidłowo oznakowane;

Kontrola Jakości (2)

- prowadzone są zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyłeń od określonych procedur;
- żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniego poświadczenia przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- muszą być przechowywane w wystarczającej liczbie próby archiwalne materiałów wyjściowych oraz produktów, aby w razie potrzeby umożliwić powtórzenie pełnego badania produktu w przyszłości; produkt jest przechowywany w swoim opakowaniu końcowym, chyba że produkowane są wyjątkowo duże opakowania.

System zarządzania ryzykiem jakości

powinien uwzględniać:

- poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta;
- wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomowi ryzyka

procedura

**udokumentowany opis działań, które mają być dokonane,
środków ostrożności, które mają być podjęte,
oraz pomiarów, które mają być wykonane będących w
bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem
produktu pośredniego lub substancji czynnej**

podstawowa dokumentacja produktu

dokumentacja referencyjna zawierająca wszystkie informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji danego produktu leczniczego

bezpośrednia ochrona produktu

ochrona zapobiegająca wydostawaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagająca stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma tymi urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych

walidacja

**udokumentowany program dający wysoki stopień
pewności, że określony proces, metoda lub system
będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania
wyników spełniających określone kryteria akceptacji**

Rodzaje walidacji

walidacja procesu (process validation - PV) – udokumentowany dowód, że proces, prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone wymagania specyfikacji i kryteria jakościowe.

walidacja czyszczenia (cleaning validation - CV) – udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, że urządzenie nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych.

walidacja powtórna (re-validation - RV) – wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu.