

Wprowadzenie

- Krótki opis firmy i jej działalności: Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich posiada jednostkę organizacyjną Pracownię Hodowli Komórek i Tkanek, w której wytwarzane są produkty lecznicze terapii zaawansowanej - wyjątki szpitalne (ATMP-HE) przeznaczone dla ludzi, tj. produkty inżynierii tkankowej.
- Data poprzedniej inspekcji: **12-16.07.2021 r.**
- Nazwiska inspektorów uczestniczących w poprzedniej inspekcji: **Magdalena Odachowska**
- Poważniejsze zmiany od poprzedniej inspekcji: **Nie dotyczy**

Krótki opis działań inspekcyjnych**Zakres inspekcji**

Inspekcja ogólna dotycząca spełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne.

Działalność objęta inspekcją

Wytwarzanie badanych produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi

Produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne

1. Operacje wytwórcze
 - 1.1 Wytwarzanie
 - 1.2 Kompletowanie i pakowanie
 - 1.3 Certyfikacja serii
 - 1.4 Badania w kontroli jakości
 - 1.4.1 Badania mikrobiologiczne: produkty sterylne
 - 1.4.3 Badania fizykochemiczne
 - 1.4.4 Badania biologiczne
 - 1.5 Przechowywanie i dostarczanie

Rodzaj wytwarzanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych

- 2.3 Produkty inżynierii tkankowe

Działalność nieobjęta inspekcją

Nie dotyczy

Personel biorący udział w inspekcji

1. dr n. med. Mariusz Nowak – Dyrektor Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich;
2. dr n. med. Agnieszka Klama-Baryła – Kierownik ds. Merytorycznych, Osoba Odpowiedzialna i Osoba Kompetentna Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich;
3. mgr Marzena Dyhdalewicz – Kierownik Kontroli Jakości, Osoba Odpowiedzialna za Jakość Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich;
4. mgr Małgorzata Kraut – Kierownik Produkcji Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich;
5. dr n. med. Anna Sitkowska – Młodszy Asystent Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich;
6. dr hab. n. med. i n. o zdr. Wojciech Łabuś - Młodszy Asystent Banku Tkanek i Pracowni

Hodowli Komórek i Tkanek Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich.

Podstawy prawne

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
2. Ustawa z dnia 6 marca 2018 r. Prawo przedsiębiorców (Dz.U. 2024 poz. 236)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz.U. z 2022 r. poz. 1273)
4. Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Tekst mający znaczenie dla EOG) (OJ L 324 10.12.2007, p. 121)
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 lutego 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego oraz wniosku o zmianę tej zgody (Dz.U. z 2019 r. poz. 313)
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2018 r. w sprawie wysokości opłaty za złożenie wniosku o wydanie lub zmianę zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego (Dz.U. z 2018 r. poz. 2291)
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz.U. z 2019 r. poz. 830)
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych z dnia 29 kwietnia 2019 r. (Dz.U. z 2019 r. poz. 829)
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2015 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz.U. z 2015 r. poz. 368)
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2015 r. w sprawie wysokości oraz sposobu pobierania opłat za złożenie wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego albo o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego. (Dz.U. z 2015 r. poz. 986)
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 19 września 2014 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego. (Dz.U. z 2014 r. poz. 1313)
12. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.Urz. UE nr L 334 z 12.12.2008 r., str. 7-24)
13. Rozporządzenie Komisji (UE) NR 712/2012 z dnia 3 sierpnia 2012 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1234/2008 dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych. (Dz.Urz. UE nr L 209 z 4.8.2012 r., str. 4-14)
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2008 r. w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz.U. z 2008 r. nr 57, poz. 347)
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 listopada 2020 r. w sprawie określenia wzorów dokumentów związanych z przeprowadzaniem kontroli i inspekcji przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną oraz wzoru orzeczenia o wyniku badań jakościowych pobranych próbek (Dz.U. z 2020 r. poz. 2230)
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2015 r. w sprawie wysokości i sposobu pokrywania kosztów przeprowadzenia inspekcji u wytwórcy lub importera produktów leczniczych przez inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego (Dz.U. z 2015 r. poz. 393)
17. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Annexes, Annex 1

Obserwacje zespołu inspektorów i spostrzeżenia dokonane podczas inspekcji i niezgodności

Sprawdzenie działań korygujących przeprowadzonych po ostatniej inspekcji

ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

Działania korygujące uchybienia stwierdzone podczas inspekcji numer IWPS.41.46.2021.MAO zostały zrealizowane.

Dokumentacja (Pozwolenia, CAT, Opinie Komisji Bioetycznej)

Zostały przedstawione następujące pozwolenia:

- Decyzja Ministra Zdrowia numer DLT.4041.12.2024.AS z dnia 01.07.2024 r. o udzieleniu pozwolenia na 5 lat w zakresie m.in. pobierania od żywych dawców naskórka z częścią skóry właściwej w celu wytworzenia produktu leczniczego terapii zaawansowanej wyjątku szpitalnego.
- Decyzja Ministra Zdrowia numer OIT.4041.22.2021.NM z dnia 29.06.2021 r. – pozwolenie na okres 5 lat dla Banku Tkanek na m.in. gromadzenie, dopuszczenie do obiegu tkanek powłok (naskórka z częścią skóry właściwej) pobranych od żywego dawcy w celu wytworzenia produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego.

Wszystkie produkty lecznicze ATMP-HE były skwalifikowane jako produkty inżynierii tkankowej. W zgodzie nr 03/0418/2019 wydanej w dniu 30.12.2019 r. widnieją nie aktualne już pozwolenia. W związku z tym zaleca się aktualizację ww. zgody.

Została przedstawiona dokumentacja:

- CAT nr EMA/CAT/58297/2016 z dnia 29.01.2016 dla „Human aminotic membrane mesenchymal stem cells”
- CAT nr EMA/CAT/850456/2015 z dnia 21.12.2015 r. dla „Autologous fibroblasts keratinocytes co-culture in a sheet”
- CAT nr EMA/CAT/850455/2015 z dnia 21.12.2015 r. dla „Autologous fibroblasts keratinocytes co-culture in suspension”

Zostały przedstawione opinie Komisji Bioetycznej:

- Uchwała Nr 31/2021 z dnia 22.09.2022 r. z pozytywnym zaopiniowaniem wniosku o projekcie eksperymentu medycznego pt. „Wykorzystanie autologicznych keranocytów lub/i fibroblastów w leczeniu oparzeń i ran przewlekłych”.
- Uchwała numer 30/2021 z dnia 22.09.2022 r. z pozytywnym zaopiniowaniem wniosku o projekcie eksperymentu medycznego pt. „Wykorzystanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej w wyjątku szpitalnym (ang. Advanced Therapy Medicinal Product – Hospital Exemption ATMP-HE) – ludzkich komórek mezenchymalnych izolowanych z tkanek płodu w leczeniu oparzeń, ran przewlekłych”.

Zakres wytwarzania był zgodny z udzieloną Zgodą na Wytwarzanie Produktu Leczniczego Terapii Zaawansowanej Wyjątku Szpitalnego nr 03/0418/2019 wydaną w dniu 30.12.2019 r. W trakcie inspekcji Wytwórca poinformował inspektorów ds. wytwarzania, że nie wytwarza jednego z produktów wymienionych w ww. zgodzie a mianowicie „Allogenicznych mezenchymalnych komórek izolowanych z owodni S2501 (Kod ISBT-128) zawieszina do rozpylania/ostrzyknięcia”.

Odchylenia

Została przedstawiona procedura numer QP/BT_P/ nr 2.11 „Procedura postępowania z odchyleniami (CAPA)”, wydanie 4 obowiązujące od 01.12.2021 r. Na przykładzie odchylenia numer 2/2024 z dnia 09.01.2023 r. sprawdzono sposób postępowania. Odchylenie dotyczyło przekroczeń dolnego limitu wilgotności w pomieszczeniach

czystych w okresie 08.12.2023 r. do 09.01.2024 r. podczas gdy prowadzona była hodowla serii numer Z4209 23000155. Kontrolowany ocenił brak wpływu odchylenia na bezpieczeństwo pacjenta. Jako najbardziej prawdopodobną przyczynę wskazano niewydolność pompy nawilżacza. W ramach działania korygującego dokonano wymiany pompy oraz wprowadzono działania zapobiegawcze w postaci ograniczenia czasu, w którym naczynia hodowlane znajdują się poza inkubatorem. Jednakże kontrolowany nie zaplanował weryfikacji skuteczności podjętych działań CAPA.

Kontrola zmian

Sposób postępowania został opisany w procedurze nr QP/BT_P nr 2.12 „System zarządzania zmianami”, wydanie 5 obowiązujące od 29.10.2021 r. Zweryfikowano rejestr zmian od 2020 r. na przykładzie zmiany numer 1/2021 z dnia 20.01.2021 r., sprawdzono sposób postępowania. Zmiana dotyczyła zmiany systemu zarządzania odczynnikami i materiałami opakowaniowymi. Zmiana została wprowadzona w lutym 2021 r., potwierdzono skuteczność wprowadzonej zmiany. Nie stwierdzono niezgodności.

Kwalifikacja dostawców

Sposób postępowania został sprawdzony na przykładzie Medium do hodowli keratynocytów chemicznie zdefiniowanego BT-OD-001. Od dostawcy BIOLIKE Jarosław Gaudyn, producent Axol. W Centrum Leczenia Oparzeń obowiązuje procedura zamówień publicznych, do której opracowuje się specyfikację zamówieniową. Zweryfikowano dokumentację:

- QP/BT_P/nr 4.10 „Zarządzanie materiałami, odczynnikami, przygotowanie i zabezpieczenie materiałów i odczynników i postępowania w przypadku przeterminowania” wydanie 5 obowiązujące od 26.01.2021 r.
- QP/BT_P/nr 4.9 „Specyfikacje materiałów/ odczynników/ wyrobów medycznych i dopuszczenie ich do użytku” wydanie 6 obowiązujące od 11.01.2023 r.
- Certificate of Analysis – Keratinocyte Cell Culture Medium, seria 2306286, z dnia 10.11.2023 r.
- “Karta specyfikacji odczynnika wykorzystywanego w procesach wytwarzania lub kontroli jakości” data zatwierdzenia 29.07.2024 r.
- Karta odczynnikowa dla Medium do hodowli keratynocytów chemicznie zdefiniowane, numer serii 2306286, data zatwierdzenia 05.08.2024 r.
- Dopuszczenie odczynników/wyrobów medycznych/materiałów do użytku, data warunkowego dopuszczenia 5.08.2024 r. oraz data końcowego dopuszczenia 22.08.2024 r. po badaniu jałowości.
- Unload Raport (z badania jałowości) z dnia 22.08.2024 r.
- Karta stabilności odczynników/materiałów opakowaniowych/ wyrobów medycznych wykorzystywanych w procesach wytwarzania lub kontroli jakości ATMP-HE, dla medium do hodowli numer serii 2306286.
- „Raport z realizacji umowy numer 111/ZP/2023”. Kontrolowany ocenił, że zamówienia zostały wykonane zgodnie z zapisami umowy.
- „Lista dostawców produktów krytycznych w procesie wytwarzania 2024/2025 roku” Brak daty zatwierdzenia listy oraz numeru wersji.
- „Wykaz zatwierdzonych dostawców”. Brak daty zatwierdzenia wykazu oraz numeru wersji.

PRACOWNICY**Zakresy obowiązków**

Zweryfikowano następujące zakresy obowiązków dla personelu kluczowego:

- Pani Agnieszki Klama-Baryła – Kierownik ds. Merytorycznych, Osoba Odpowiedzialna i Osoba Kompetentna Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek
- Pani Marzeny Dyhdalewicz – Kierownik Kontroli Jakości, Osoba Odpowiedzialna za Jakość Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek
- Pani Małgorzaty Kraut – Kierownik Produkcji Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek
- Pani Anny Sitkowskiej – Młodszy Asystent Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek
- Pana Wojciecha Łabuś - Młodszy Asystent Banku Tkanek i Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek

Nie stwierdzono niezgodności.

Schemat organizacyjny

Schematy organizacyjne zostały przedstawione w:

- QP/BT_P/ nr 1.1 „Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności”, wydanie 6 obowiązujące od 13.09.2024 r.
- QP/BT_P/nr 1.3. „Personel kluczowy I Schemat Organizacyjny Banku Tkanek i Pracownia Hodowli Komórek i Tkanek” wydanie 6 obowiązujące od 31.01.2022 r.
- QP/BT_P/ nr 1.5. „Organizacja pracy pracowników Banku Tkanek podczas preparatyki przeszczepów i produkcji produktów leczniczych terapii zaawansowanej”, wydanie 3 obowiązujące od 28.01.2021 r.

Nie stwierdzono niezgodności.

Szkolenia

Została przedstawiona procedura nr QP/ST_P/ nr 2.3 „Procedura szkolenia dla personelu kluczowego i pozostałych pracowników banku tkanek oraz personelu zewnętrznego zaangażowanego w pobieranie, wytwarzanie lub dystrybucję przeszczepów lub rzutującego na jakość przeszczepów”, wydanie 5 obowiązujące od 21.01.2022 r. Zostały przedstawione rejestry szkoleń i kongresów na lata 2023-2024 r., Wszystkie zaplanowane szkolenia zostały zrealizowane. Zweryfikowano także przykładowe „Indywidualne karty rozwoju pracownika”. Nie stwierdzono niezgodności.

Kwalifikacje

Przedstawiono:

- „Ocena kompetencji personelu pracującego w Wytwórni ATMP-HE oraz personelu sprzątającego, ze szczególnym uwzględnieniem wymagań dotyczących przebierania się tego personelu”. Przedstawiono tutaj wymagania dotyczące wykształcenia i doświadczenia personelu na poszczególnych stanowiskach m.in. Kierownika Produkcji, Osoba Kompetentna. Dokument był niesystemowy, stwierdzono brak daty opracowania i zatwierdzenia.

- „Protokół kwalifikacji pracowników, druk nr QP/BT_D/2.25, dotyczy kwalifikacji pod względem spełnienia wymagań dotyczących mycia i dezynfekcji i przebierania się personelu.” Pobrano odciski za pomocą płytek z podłożem mikrobiologicznym od szkolonych pracowników w dniu 17.08.2022 r. Uzyskano wyniki zgodne z kryteriami

akceptacji. Dokument sporządzono w dniu 20.09.2023 r. Dostępne były wyniki badań czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej kwalifikowanych osób.

Przegląd Jakości

Zweryfikowano przegląd za 2023 r dla 19 donacji, Dla wszystkich serii stwierdzono zgodność ze specyfikacją, zdefiniowana w procedurze QP/BT_P/nr 2.7.1. „Specyfikacja autologiczne keratynocytów”. Przegląd został wykonany 09.01.2024 r. Został także przedstawiony „Formularz analizy ryzyka u wytwórcy” z dnia 06.06.2024 r. Nie stwierdzono niezgodności.

Certyfikacja serii

Sposób postępowania został opisany w procedurze QP/BT_P/ nr 3.6.1 „Certyfikowanie i zwolnienie serii/ donacji do dystrybucji”, wydanie 3 obowiązujące od 28.10.2021 r. Na przykładzie serii numer Z420924000045, produktu fibroblasty skóry, autologiczne biowalentne sprawdzono podejście do certyfikacji. Zweryfikowano dokumentację:

- Certyfikat zwolnienia serii produktu leczniczego terapii zaawansowanej ATMP-HE, data certyfikacji wstępnej 11.04.2024 r., data certyfikacji ostatecznej 19.04.2024 r.
- Raport produkcji serii – data rozpoczęcia produkcji 28.03.2024 r.
- „Protokół wykonania przeszczepu autologicznych hodowlanych komórek skóry” numer 06/2024.
- Zamówienie numer 6/2024 z dnia 26.03.2024 r.
- „Raport z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w klasie czystości A

Produkt ATMP-HE został wykonany dla indywidualnego klienta. Podczas wytwarzania wystąpiło odchylenie, zarejestrowane pod numerem 11/2024, odchylenie dotyczyło wystąpienia przekroczenia dolnego limitu wilgotności w pomieszczeniach czystych. Kontrolowany ocenił, że odchylenie nie miało istotnego wpływu na jakość produktu ATMP-HE. Nie stwierdzono niezgodności w sposobie postępowania.

POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

Pomieszczenia

Inspekcji poddano pomieszczenia zgodnie z Rysunkiem nr TECH.01, 12.2018 r. „Rzut I piętra, - Układ ciśnień”, stanowiącym Załącznik nr 6 do DGMPD nr QP/BT_P/1.1, wydanie 6, obowiązujące od dnia 13.09.2024 r., były to:

- Śluza osobowa nr A3/25 strefy szarej,
- Śluza nr A3/17b strefy szarej, wspólna dla obszaru wytwórni i Banku Tkanek,
- Rejestracja nr A3/06 kl. D, gdzie zlokalizowane było stanowisko komputerowe z dostępem do systemu skomputeryzowanego RMS, wykorzystywanego do nadzoru nad warunkami fizycznymi w pomieszczeniach wytwórni. Pracownicy używali indywidualnych loginów i haseł do ww. systemu. W trakcie inspekcji stwierdzono, że wskazania różnicy ciśnień pomiędzy okienkiem podawczym nr A3/07 kl. C a pomieszczeniem A3/09 kl. C/B, wahały się od kilku Pa do kilkunastu, powodując przekroczenie dopuszczalnego limitu, nie wyjaśniono przyczyny tak niestabilnych wskazań.

W systemie RMS sprawdzono wyniki pomiaru temperatury w inkubatorze nr 60 zlokalizowanym w pomieszczeniu A3/01a, w dniach od 01.10.2024 r. do 08.10.2024 r. Nie stwierdzono odchyień. W pomieszczeniu Rejestracja nr A3/06, posadowiono aparat Tali™ Image-Based Cytometer nr seryjny T120603-012, służący do badania żywotności komórek hodowli. Wyniki badań nie były drukowane, ale przepisywane do raportu serii. Dostępny był Tali™ Viability Kit - Dead Cell Red s: 2911382, gotowy do użycia roztwór jodku propidyny (PI),

używany z cytometrem Tali™ Image-Based Cytometer. PI to nieprzepuszczalny dla żywych komórek barwnik wiążący DNA, oznaczony był datą otwarcia i datą ważności tj. 05.02.2025 r. W trakcie testów używano pipety automatycznej nr 3203486, która nie podlegała kalibracji. Na regale umieszczono materiały stosowane w wytwarzaniu takie jak: TrypLE™ Express Enzyme (1X) s: 2785288 ważny do 30.11.2025 r., opisane na opakowaniu zewnętrznym odręcznie „jałowe”, bez daty, podpisu, określenia statusu materiału/zwolnienia do wytwarzania, płynne podłoże hodowlane BACT/ALERT/1 FA PLUS, s: 0004102393, data ważności 31.01.2025 r. opisane odręcznie „jałowe, ok” oraz roztwór Gentamycyny w butelkach, ważny do 30. 08.2025 r. bez daty i podpisu, statusu, zwolnienia do wytwarzania.

- A3/11 śluza kl. D,
- A3/08 śluza kl. C,
- A3/09 kl. C/B, w spoczynku kwalifikowane jako kl. B,
- A3/02 Przygotownia kl. B,
- A3/01 a oraz A3/03 pomieszczenia kl. B, Laboratorium Hodowli, w każdym z nich posadowiono komorę laminarną kl. A oraz 2 inkubatory, w pomieszczeniu A3/03 były to inkubatory o numerach 30 i 28 C, w pomieszczeniu A3/01 a były to inkubatory nr 60 i 26 C, prowadzono tam operacje związane z hodowlą fibroblastów i keratynocytów. W trakcie inspekcji prowadzono hodowlę o numerach donacji Z420924000129, Z420924000131, Z420924000132. Rejestracja donacji odbywała się w systemie Bank Tkanek. W trakcie inspekcji potwierdzono, że śluzy osobowe były wyposażone w odzież ochronną jednorazową oraz środki dezynfekujące, dostępne były instrukcje przebierania. Obowiązywała procedura Banku Tkanek nr QP/BT_P/ nr 3.4 wydanie 5 z dnia 25.10.2021 r. „Odzież ochronna obowiązująca w pomieszczeniach czystych, zasady przebierania się, zasady mycia i dezynfekcji rąk i skóry pracowników”.

Transport sprzętu jednorazowego, tkanek i materiałów stosowanych w procesie produkcji w wytwórni opisano w procedurze Banku Tkanek QP/BT_P/3.3 wydanie 6 z dnia 31.01.2020 r. „Transport materiału komórkowego i tkanek oraz sposoby ich identyfikacji i zabezpieczenia podczas transportu”. W procedurze stosowano nieaktualną nazwę wytwórni tj. Bank Tkanek. Brak jasnego określenia zasad transportu materiałów, odczynników, podłoży mikrobiologicznych do krytycznych pomieszczeń wytwarzania, określenia elementów transportowanych poprzez śluzy materiałowe, część z nich zgodnie z informacją przekazaną na inspekcji transportowana jest poprzez śluzy osobowe. Brak określenia środków redukcji zanieczyszczeń podczas transportu materiałów.

Magazyn

- Pomieszczenia magazynowe nr A3/27 było wspólne dla Banku Tkanek i Wytwórni, fizycznie brak podziału na te dwa obszary, stwierdzono, że sprzęt jak np. dewary do przechowywania prób w ciekłym azocie, był nieużywany, materiały, które znajdowały się w pudłach nie posiadały informacji o statusie np. sterylne, apyrogenne próbki używane podczas wirowania prób, s:052322CH02, data ważności: 04.2025 r. , brak informacji czy stosowane były w Wytwórni czy w Banku Tkanek. W zamrażarce (odczyt -39°C) nr inwentarzowy 002673, opisanej „Strefa przechowywania prób gotowych produktów” - brak informacji jakich produktów są to próby, zgodnie z informacją otrzymaną na inspekcji – jest to obszar Banku Tkanek. W pomieszczeniu znajdowała się zamrażarka nr seryjny 16090363, odczyt

wskazany na wyświetlaczu to -78°C, godzina 20:24, co nie było zgodne z rzeczywistą godziną w dniu 08.10.2024 r. i wskazuje na brak możliwości prawidłowego zapisu danych wyników pomiaru temperatury w czasie rzeczywistym, w urządzeniu przechowywano podłoże KERATINOCYTE MEDIUM 500 ml, stosowane w Wytwórni, pozostałe odczynniki przechowywane w urządzeniu stosowano w Banku Tkanek, brak rozdziału i jednoznacznego opisu dwóch obszarów.

Laboratorium Kontroli Jakości

W pomieszczeniu nr E3/42 znajdował się aparat do badania jałowości Bact Alert 3D Select nr seryjny SN 804CL3901, oznakowany etykietą z informacjami o przeglądzie technicznym urządzenia wykonanym przez firmę zewnętrzną w dniu 16.07.2024 r., ważnym do 16.07.2025 r. Inkubację prób w ramach badania jałowości prowadzono w temperaturze ustawionej zgodnie z Tabelą nr 2.6.27 -3 (Farmakopea Polska) *Możliwe ustawienia temperatury w zautomatyzowanych systemach hodowli stosowanych samodzielnie lub w połączeniu z metodą manualną*. Wariant nr 3, Hodowla tlenowa i beztlenowa w zakresie 30-32°C.

Kwalifikacja urządzeń

Przedstawiono:

- Kwalifikację procesową PQ Inkubatora nr seryjny 40884102, wykonaną w dniu 27.08.2024 r. zgodnie z procedurą QP/BT/D nr 4.3 wydanie 6 z dnia 13.08.2021 r. Urządzenie służy do utrzymywania temperatury w wymaganym zakresie, wymaganego stężenia CO₂ i wilgotności, posadowione było w pomieszczeniu kl. B nr 3.01 a, Hodowla Tkanek. W dokumencie brak wyspecyfikowania i zestawienia krytycznych parametrów pracy, brak wyników pomiarów wykonanych za pomocą zewnętrznego, poddanego kalibracji miernika temperatury, wilgotności i stężenia CO₂. Zgodność z wymaganiami dla temperatury potwierdzono na podstawie odczytu z wyświetlacza urządzenia. W raporcie kwalifikacji PQ z dnia 04.09.2024 r. nie zaznaczono czy urządzenie zostało pozytywnie skwalifikowane, pozostawiono zapis „kwalifikacja/dyskwalifikacja”.
- Protokół sprawdzenia parametrów Inkubatora nr seryjny 40884102 z dnia 09.07.2024 r., zgodnie z którym sprawdzono wskazania temperatury w górnej, środkowej i dolnej części komory oraz stężenie CO₂ z użyciem elektronicznego, wzorcowanego termometru nr fabryczny 1505273, świadectwo wzorcowania nr 59846/2019 oraz Gas Analyser Geotech typ G 100, nr fabr. IN09149. W protokole pozostawiono puste miejsca: „urządzenie użytkowane przez...”, „ oraz „Potwierdzenie użytkownika ...” Puste pola uzupełniono podczas inspekcji. Brak określenia błędu pomiaru – wartość wyświetlana w przypadku wyniku dla temperatury różniła się od tej zmierzonej zewnętrznym miernikiem.

Kwalifikacja pomieszczeń czystych

Sprawdzono dokumentację: Protokół OQ nr POQ.2022.00.HAVAC-CR, data zatwierdzenia 12.07.2022 r. oraz Raport końcowy OQ ROQ.2022.00.HVAC-CR, data zatwierdzenia 16.08.2022 r. W raporcie zapisano, że nie stwierdzono niezgodności oraz, że wymagania zostały spełnione. Zweryfikowano m.in. test różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami czystymi. Stwierdzono następujące nieprawidłowości:

- Brak spełnienia założonych wymagań, brak utrzymania różnicy ciśnień min. 5 Pa pomiędzy pomieszczeniami A3.11 i A3.17d. Otrzymano wyniki różnicy 3 Pa, 3 Pa i 4 Pa, (Średnia 3 Pa). Nie zarejestrowano z tego powodu odchylenia, a

wyniki zostały uznane za prawidłowe.

- Brak spełnienia założonych wymagań dla pojedynczego wyniku podczas pomiarów różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami A3.02 i A3.09, otrzymano wynik 9 Pa przy kryterium min. 10 Pa oraz pomiędzy pomieszczeniami A3.06 i A3.15, otrzymano wynik 4 Pa przy kryterium akceptacji min. 5 Pa.
- Brak wyznaczenia górnej granicy różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami czystymi.

Kwalifikacja systemu gazów

Zweryfikowano dokumentację dotyczącą kwalifikacji instalacji dwutlenku węgla:

- Raport Końcowy OQ numer ROQ.2024.00.CO2 „Pracownia Hodowli Komórek i Tkanek (Bank Tkanek) instalacja dwutlenku węgla”, data zatwierdzenia 16.08.2024 r.
- Protokół OQ numer POQ.2024.00.CO2 „Rekwalifikacja operacyjna instalacji dwutlenku węgla” data zatwierdzenia 16.08.2024 r.
- QP/BT_P/ nr 4.1. „Główny Plan Walidacji GWP Sprawozdanie techniczne z walidacji sprzętu krytycznego w procesie wytwarzania”, wydanie 2, obowiązujące od 08.07.2019 r.
- Deklaracja zgodności EC z Dyrektywą 93/42/EEC o wyrobach medycznych z dnia 28.06.2023 r.

Kwalifikacja zakończyła się wynikiem pozytywnym. Zgodnie z deklaracją kontrolowanego rekwalifikacja jest wykonywana co roku, jednak nie przedstawiono planu ani zapisów świadczących o zadeklarowanej częstotliwości tej rekwalifikacji.

DOKUMENTACJA

Zarządzenia dokumentacją

Zasady postępowania z dokumentacją zostały opisane w procedurach:

- QP/BT_P/nr 1.4. „Zasady dotyczące opracowania i wprowadzania dokumentacji w Banku Tkanek” wydanie 4 obowiązująca od 28.01.2021 r.
- QP/BT_P/nr 1.2. „Dokumentacja: rodzaje sposób ich prowadzenia i obieg dokumentów zapewnienie poufności danych zawartych w dokumentacji” wydanie 6 obowiązująca od 31.01.2022 r.

Nie stwierdzono niezgodności.

Systemy skomputeryzowane

Zweryfikowano procedurę nr QP/BT_P/ nr 4.8 „Walidacja oprogramowania i systemów skomputeryzowanych”, wydanie 4 obowiązujące od 31.01.2020 r. Sprawdzone oprogramowanie „Dokumentacja hodowli Wersja 2.4.1”. Zweryfikowano dokumentację:

- QP/BT_P/ nr 5.1 „Instrukcja obsługi programu Dokumentacja hodowli”, wydanie 2 obowiązujące od 13.09.2029 r.
- „Protokół walidacji systemu skomputeryzowanego”, data wypełnienia karty 30.06.2020 r.

Kontrolowany nie wykonał oceny krytyczności systemów skomputeryzowanych.

Plan higieny

Opracowano procedurę utrzymania czystości nr QP/ZUCz nr 22 wydanie 8 z dnia 20.05.2024 r. „Dezynfekcja pomieszczeń Banku Tkanek”, zakres dokumentu: „Pomieszczenia Banku Tkanek”, dokument przedstawiono w zakresie pomieszczeń Wytwórni. Stosowano rotację środków dezynfekujących, również 1 x miesiąc stosowała

środek sporobójczy, zgodnie z harmonogramem na okres od 01.09.2022 r. do 31.12.2024 r., dokument nie zawierał daty zatwierdzenia. Realizację planu higieny potwierdzano w „Kartach utrzymania czystości fizycznej i bakteriologicznej Bank Tkanek i Pracownia Hodowli Komórek i Tkanek”, Załącznik nr 2 do procedury nr QP/ZUCZ nr 22, przedstawiono kartę dotyczącą Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek, klasa czystości B, C, D, październik 2024 r. oraz strefy szarej. Zapisy prowadzono na bieżąco. Wytwórca stosował w pomieszczeniach czystych odzież ochronną jednorazowego użytku.

PRODUKCJA

Dokumentacja związana z wytwarzaniem

Przedstawiono:

- procedurę Banku Tkanek nr 3.5.1 „Przygotowanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej” wydanie 3, obowiązuje od dnia 30.01.2020 r.
- Raport produkcji serii, (wytwarzanej w trakcie inspekcji) produkty lecznicze terapii zaawansowanej ATMP-HE, nr donacji Z4209 24000129, nazwa produktu: autologiczna hodowla komórek skóry. Hodowlę autologicznych keratynocytów i fibroblastów założono w dniu 23.09.2024 r. Na poszczególnych etapach hodowli, m.in. zmiany pożywki hodowlanej, pobierano próby do badań mikrobiologicznych, co było odnotowywane w zapisie serii. Odnotowywane były serie stosowanych odczynników, podłoży, sprzętu jednorazowego. Raport uzupełniano na bieżąco.

Do raportu załączono również:

- Wyniki badań jałowości dla donacji Z4209 24000129, keratynocyty fibroblasty, raport z dnia 04.10.2024 r. Nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów.
- Raport z codziennej oceny podłoży pod kątem wzrostu mikroorganizmów – wyniki z urządzenia Bact/Alert 3D firmy Biomerieux, będący załącznikiem do procedury QP/BT_P nr 3.5.1.4, ocena od dnia 25.09.2024 r. do 04.10.2024 r. uzyskano wynik ujemny.
- Certyfikat analizy czystości mikrobiologicznej, wydany przez Laboratorium Badań Produktów Leczniczych i Weterynaryjnych w systemie GMP, Karta odczytu wyników badania czystości mikrobiologicznej nr analizy CLO/BT/01/2024, badania powietrza metoda sedymentacyjną w kl. czystości A w pomieszczeniu A3.03, powierzchni rękawiczek pobranych od personelu oraz badanie próbek medium transportowego. Uzyskano wyniki zgodne z wymaganiami. W zapisach serii stwierdzono brak wyników i analizy wyników pomiaru ilości cząstek mechanicznych w klasie A i B w czasie aseptycznego wytwarzania, poboru prób, pasaży, zmiany podłoży.
- Raport produkcji serii, produkty lecznicze terapii zaawansowanej ATMP-HE, nr donacji Z4209 24000045, nazwa produktu: autologiczna hodowla komórek skóry, Hodowlę autologicznych keratynocytów i fibroblastów założono w dniu 28.03.2024 r. Na poszczególnych etapach hodowli, m.in. zmiany pożywki hodowlanej, pobierano próby do badań mikrobiologicznych, co było odnotowywane w zapisie serii, próby pobrano w dniach 28.03.2024 r., 02.04.2024 r. oraz przed wydaniem produktu w dniu 11.04.2024 r. w kierunku badania jałowości. Żywotność komórek przeznaczonych do przeszczepu oznaczono na poziomie 90 %. Odnotowywane były serie stosowanych odczynników, podłoży, sprzętu jednorazowego, nr i nazwy urządzeń procesowych. Certyfikację ostateczną przeprowadzono w dniu 19.04.2024 r. Do raportu wytwarzania serii załączono również:
- Raport z badań mikrobiologicznych powietrza środowiska wytwarzania, metodą sedymentacyjną oraz odciskową w przypadku prób pobranych z

rękawiczek operatora, w czasie pracy z produktem, w klasie czystości A, wykonanych w laboratorium zewnętrznym Centrum Badań Mikrobiologicznych i autoszczepionek im. dr Jana Bobra Sp. z o.o. Ostatnią próbę pobrano w dniu 11.04.2024 r. Nie stwierdzono wzrostu w klasie A w czasie wytwarzania produktu nr donacji Z4209 24000045.

- Wyniki badań jałowości dla donacji Z4209 24000045, keratynocyty fibroblasty, wydanie produktu, raport z dnia 19.04.2024 r. Nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów.
- Badanie czystości mikrobiologicznej próby medium transportowego CLO/HKT/36/24, nr donacji Z4209 24000045, pobranego w siedzibie Zleceniodawcy, wykonane zgodnie z Ph. Eur. 11.0 metodą filtracji membranowej, w laboratorium zewnętrznym w dniu 28.03.2024r. metodą filtracji membranowej. Uzyskano wynik zgodny z wymaganiami w zakresie TAMC oraz TYMC, potwierdzono że bakterie z rodzaju Clostridium oraz inne bakterie beztlenowe są nieobecne w badanej próbce. Badania zakończono w dniu 05.04.2024 r.
- Druk nr QP/BT_D/ nr 3.2 wydanie 2, dotyczy procedury QP/BT_P/ nr 3.6.1 , Certyfikat zwolnienia serii produktu leczniczego terapii zaawansowanej ATMP-HE, fibroblasty skóry, autologiczne, biowitalne nr donacji Z4209 24000045, postać produktu – zawiesina komórek, opakowanie: sterylny pojemnik do transportu tkanek, data certyfikacji wstępnej 11.04.2024 r., certyfikacja ostateczna miała miejsce w dniu 19.04.2024 r.

Media Fill Test

Opracowano procedurę nr QP/BT_P/ nr 2.18, wydanie 3, obowiązującą od dnia 14.09.2021 r. „Procedura walidacji procesu aseptycznego hodowli keratynocytów i fibroblastów”, zgodnie z którą symulacji podlegał również proces transportu medium do poboru tkanki na bloku operacyjnym, następnie etap wytwarzania – izolacji komórek i hodowla, napełnienia pojemników końcowych i obserwacji wzrostu drobnoustrojów. Przedstawiono zapisy z przeprowadzenia:

- MFT s: 8#Media Fill, po przerwie technicznej spowodowanej podwyższoną ilością drobnoustrojów niepożądanych w pomieszczeniach czystych, a przed ponownym uruchomieniem obszaru wytwarzania:
- Raport z wykonania badania 8#Media Fill dla produktów: Autologiczne biowitalne keratynocyty, Autologiczne biowitalne fibroblasty, badanie prowadzono od 22.09.2023 r. do 06.10.2023 r. Zgodnie z zapisami prowadzono obserwacje „produktu końcowego dla keratynocytów i fibroblastów, pojemniki napełnione placebo, po 4 h inkubacji w śluzie nie wykazują zmętnienia”, co wskazuje na brak inkubacji prób w pojemnikach końcowych w ramach badania jałowości.
- Raport z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w kl. A, wykonawcą badań było laboratorium zewnętrzne, nr donacji: 8#Media Fill. Próbki pobierano od dnia 22.09.2023 r. do 06.10.2023 r. Nie stwierdzono wzrostu w pobranych próbach.
- Zestawianie wszystkich alarmów, w obszarze A3.03, od 22.09.2023 r. do 06.10.2023 r., generowanych przez system RMS, nie wystąpiły alarmy mające wpływ na jakość serii Media Fill.
- Wyniki badań jałowości dla serii 8#Media Fill, raport z dnia 13.10.2023 r. Nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów.
- Raport z codziennej oceny podłoży mikrobiologicznych pod kątem wzrostu drobnoustrojów – wyniki z urządzenia Bact/Alert 3D firmy BioMerieux, zgodnie z procedurą QP/BT_P/ nr 3.5.1.4., obserwację prowadzono od dnia 06.10.2023

r do 13.10.2023 r. Uzyskano wyniki ujemne.

- MFT s: 9#Media Fill, wynikającego z rutynowej procedury prowadzenia testów z częstotliwością 1 x 6 miesięcy:
- Raport z wykonania badania 9#Media Fill dla produktów: Autologiczne biowitalne keratynocyty, Autologiczne biowitalne fibroblasty, badanie prowadzono od 04.09.2024 r. do 18.09.2024 r. Zgodnie z zapisami prowadzono obserwacje „ produktu końcowego dla keratynocytów i fibroblastów, pojemniki napełnione placebo, po 4 h inkubacji w służbie nie wykazują zmętnienia”, co wskazuje na brak inkubacji prób w pojemnikach końcowych w ramach badania jałowości.
- Raport z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w kl. A, wykonawcą badań było laboratorium zewnętrzne, nr donacji: 9#Media Fill. Próbki pobierano od dnia 04.09.2024 r. do 18.09.2024 r. Nie stwierdzono wzrostu w pobranych próbach. W dokumencie nieprawidłowo określono jednostki/ zestawiono w tej samej kolumnie z wynikami próbek powietrza, dla prób pobranych z rękawiczek operatorów tj. ilość cfu/m³.
- Zestawianie wszystkich alarmów, w obszarze A3.03, od 04.09.2024 r. do 18.09.2024 r., generowanych przez system RMS, nie wystąpiły alarmy mające wpływ na jakość serii 9#Media Fill.
- Wyniki badań jałowości dla serii 9#Media Fill, raport z dnia 25.09.2024 r., próba pobrana przed wydaniem produktu. Nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów.
- Ocena wpływu odczynników na test Media Fill z dnia 28.08.2024 r. Media hodowlane KCCM i DMEM, podłoża do badania jałowości oraz enzymy, zostały zbadane w zakresie żywności i wpływu hamującego na wzrost drobnoustrojów. Uzyskano wyniki zgodne z kryteriami akceptacji.
- Badanie czystości mikrobiologicznej próby medium transportowego CLO/HKT/65/24, s: 9#Media Fill, pobranego w siedzibie Zleceniodawcy, wykonane zgodnie z Ph. Eur. 11.0 metodą filtracji membranowej, w laboratorium zewnętrznym w dniu 06.09.2024r. (próbę pobrano w dniu 04.09.2024 r.) metodą filtracji membranowej. Uzyskano wynik zgodny z wymaganiami w zakresie TAMC oraz TYMC, potwierdzono, że bakterie z rodzaju Clostridium oraz inne bakterie beztlenowe są nieobecne w badanej próbce. Badania zakończono w dniu 13.09.2024 r.

Walidacja czyszczenia

Proces wytwarzania produktu ATMP – HE oparty jest głównie na wykorzystaniu jednorazowego sprzętu. Przedstawiono „Analizę ryzyka pod kątem zagrożenia wprowadzenia do obszaru wytwarzania nowego produktu ATMP- HE: allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste izolowane z owodni. Zakażenia krzyżowe, potencjalne przyczyny wad i zdarzeń niepożądanych związanych z wytwarzaniem różnych produktów”. Brak daty zatwierdzenia/opracowania dokumentu. Wymieniony produkt, nie jest wytwarzany przez kontrolowanego, brak oceny aktualnych ryzyk m.in. inkubacja hodowli komórek pochodzących z różnych donacji w tym samym urządzeniu, możliwość zakażenia drobnoustrojem patogennym.

Obowiązywała procedura QP/BT_P/nr 2.5 wydanie 3 z dnia 03.02.2021 r., „Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz zakażeniom przenoszonym przez potencjalnie zakaźny materiał komórkowy i tkankowy” zgodnie z określonym zakresem stosowania , dotyczyła Banku Tkanek. Brak daty zapoznania się personelu z treścią procedury.

Monitoring czystości mikrobiologicznej i ilości cząstek mechanicznych w środowisku

wytwarzania

Obowiązywała procedura Banku Tkanek QP/BT_P/ nr 4.4 wydanie 6 z dnia 11.12.2022 r. „Monitoring czystości mikrobiologicznej powierzchni oraz mikrobiologicznej i cząstkowej czystości powietrza w pomieszczeniach czystych”. W dokumencie opisany sposób wykonania pomiaru ilości cząstek dotyczył obszaru Banku Tkanek, z zastosowaniem liczników przenośnych. Brak określenia metody i sposobu postępowania w zakresie prowadzenia monitoringu cząstek w pomieszczeniach krytycznych klasy czystości A i B wytwórni, gdzie stosowano system ciągły monitoringu cząstek, współdziałający z systemem RMS. W Tabeli nr V i VI, gdzie określono limity czystości mikrobiologicznej zapisano niezrozumiały skrót określający w domyśle jednostki tworzące kolonie tj. JKT, zamiast prawidłowego jtk.

Częstotliwość badań czystości mikrobiologicznej środowiska określono w „Harmonogramie wykonywanych badań mikrobiologicznych” nr QP/BT_P/ nr 4.4.1 wydanie 2, obowiązująca od dnia 25.08.2021 r. W dokumencie widniały pieczętki i podpisy osób, które zapoznały się z treścią dokumentu, ale stwierdzono brak określenia daty zapoznania się z harmonogramem, co budzi wątpliwości czy personel został przeszkolony w odpowiednim czasie. Data zatwierdzenia dokumentu była taka sama jak data opracowania. W zakresie wyników badania czystości mikrobiologicznej środowiska przedstawiono:

- „Badanie czystości mikrobiologicznej powietrza metodą sedymentacyjną (CBM SOP/F/509) w pomieszczeniach firmy Centrum Leczenia Oparzeń im. dr St. Sakiela ul. Jana Pawła II 2, 41-100 Siemianowice Śląskie, Bank Tkanek, z dnia 26.09.2024 r. Próby pobrano w pomieszczeniach kl. A/B, C, D Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek, w dniu 20.09.2024 r. w działaniu.
- „Badanie czystości mikrobiologicznej powierzchni metodą odciskową (CBM SOP/F/508) w pomieszczeniach firmy Centrum Leczenia Oparzeń im. dr St. Sakiela ul. Jana Pawła II 2, 41-100 Siemianowice Śląskie, Bank Tkanek”, z dnia 26.09.2024 r. Próby pobrano w pomieszczeniach kl. A/B, C, D Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek, w dniu 20.09.2024 r., w działaniu.
- „Badanie czystości mikrobiologicznej powietrza metodą aspiracyjną (CBM SOP/F/510) w pomieszczeniach firmy Centrum Leczenia Oparzeń im. dr St. Sakiela ul. Jana Pawła II 2, 41-100 Siemianowice Śląskie, Bank Tkanek”, z dnia 26.09.2024 r. Wyniki podano jako liczbę CFU w 1 m³. Próby pobrano w pomieszczeniach kl. A/B, C, D Pracowni Hodowli Komórek i Tkanek, w dniu 20.09.2024 r., w działaniu.

Badania zostały wykonane w laboratorium zewnętrznym Nie stwierdzono przekroczeń limitów czystości mikrobiologicznej.

W zakresie analizy trendów czystości mikrobiologicznej środowiska wytwarzania przedstawiono następujące zestawienia z 2023 r.:

- Analiza trendów hodowla, odciski mikrobiologiczne kl. B, analizowano okres czasu: od 02.01.2023 r. do 27.12.2023 r. W dniu 14.06.2023 r. stwierdzono przekroczenie w ilości 11 cfu, w punkcie oznaczonym „licznik cząstek A3.03”, kl. B., jak wynika z przedstawionego zestawienia tabelarycznego wyników wykonano mycie i dezynfekcję pracowni, w dniu 28.06.2023 r. wymieniono filtry HEPA w pracowni, 06.09.2023 r. miało miejsce czyszczenie, dezynfekcja i zamgławianie pracowni. W okresie kiedy miały miejsce ww. działania nie prowadzono procesu wytwarzania.
- Analiza trendów: hodowla, badanie powietrza metodami aspiracyjną i sedymentacyjną w klasach czystości B, C, D. Przeanalizowano okres: od 02.01.2023 r. do 27.12.2023 r. Jak wynika z zestawienia, po wykonaniu

dezynfekcji oraz zamgławiania pomieszczeń pracowni, od dnia 20.09.2023 r. nie izolowano już wzrostu drobnoustrojów w powietrzu kl. B. W powyższych zestawieniach brak jest analizy i podsumowania uzyskanych wyników mikrobiologicznych.

KONTROLA JAKOŚCI

Specyfikacje

Przedstawiono:

- Specyfikację – keratynocyty skóry, autologiczne biowitalne, nr QP/BT_P/ nr 2.7.1 wydanie 2 z dnia 31.01.2022 r.,
- Karta specyfikacji materiałów opakowaniowych wyrobów medycznych wykorzystywanych w procesach wytwarzania lub kontroli jakości, dotyczy procedury QP/BT_P/nr 4.9, obowiązuje od dnia 30.11.2023 r. , Butelka do hodowli komórek adherentnych o powierzchni 75 cm², wykorzystywane w procesie wytwarzania ATMP-HE, dostawca Googlab Scientific sp. z o.o.

Zwolnienie materiałów do produkcji, przedstawiono:

- Druk nr QP/BT_D/ nr 1.18 Dopuszczenie odczynników/wyrobów medycznych/materiałów do użytku, dotyczy procedur: QP/BT_P/ nr 1.2 i QP/BT_P/ nr 4.9, nr wewnętrzny materiału BT- PL-001, Zestaw pojemników do transportu i mrożenia tkanek, producent Macopharma, dostawca Maco Pharma POLONIA sp. z o.o., nr serii 146490, dostawę przyjęto 10.08.2022 r. potwierdzono zgodność materiałów z zamówieniem w dniu 10.08.202 r. i warunkowo dopuszczono do wytwarzania. W dniu 26.10.2022 r. wykonano badanie jałowości pojemników. Uzyskano wynik pozytywny. Dostępny był raport badania jałowości.
- „Kartę odczynnikowa/wyrobu medycznego/materiału wykorzystywanego w procesach wytwarzania produktu ATMP-HE, biowitalne, biostatyczne lub kontroli jakości, dotyczy procedur QP/BT_P/ nr 1.2, QP/BT_P/ nr 3.6.1, QP/BT_P/ nr 4.10”, Zestaw pojemników do transportu i mrożenia tkanek, nr wewnętrzny materiału BT-PL-001, nr serii 146490, data przydatności do użycia 03.2025 r. w skład zestawu wchodzi dwa pojemniki 50 ml, 100 ml, umieszczone jeden w drugim. Wykonano badanie jałowości pojemnika – uzyskano wynik pozytywny, dostępny był raport badania z dnia 26.10.2022 r. Prowadzono ewidencję zużycia pojemników.

Wyniki OOS

Opracowano procedurę nr QP/BT_P/nr 2.11.1 wydanie 1 z dnia 01.12.2021 r. „Procedura postępowania z wynikami poza specyfikacją i poza trendem (OOS, OOT)”. Nie uzyskano wyniku poza specyfikacją od ostatniej inspekcji. Stwierdzono brak wyspecyfikowania badań, w których wyniki OOS mogą się pojawić i sposobu postępowania w przypadku uzyskania takich wyników, braki te dotyczą badania jałowości, czystości mikrobiologicznej, żywotności.

Walidacja metod analitycznych, mikrobiologicznych

Analizie poddano dokumentację dotyczącą walidacji metody badania jałowości zgodnie z monografią Ph. Eur. nr 2.6.27, z zastosowaniem aparatu Bact Alert 3D Select. Przedstawiono:

- Raport zbiorczy: „Walidacja procesu badania jałowości przy zastosowaniu metody alternatywnej”, proces zakończono w dniu 12.09.2024 r. Stwierdzono, że podczas badania równoważności metod nie ujęto próbki badanego

produktu.

WYTWARZANIE I ANALIZY NA ZLECENIE	Sposób postępowania sprawdzono na przykładzie laboratorium kontraktowanego Centrum Badań Mikrobiologicznych imienia dr Jana Bobra, Sp. z o.o. w Krakowie. Nie stwierdzono niezgodności.
REKLAMACJE I WYCOFANIE PRODUKTU	Sposób postępowania został opisany w procedurze nr QP/BT_P/nr 2.17 „Reklamacje i zwroty”, wydanie 3 obowiązujące od 27.09.2024 r. Nie stwierdzono niezgodności.
INSPEKCJE WEWNĘTRZNE	Postępowanie zostało opisane w procedurze nr „Procedura inspekcji/ audytów wewnętrznych i zewnętrznych”, wydanie 5 obowiązujące od 30.01.2020 r. Został przedstawiony plan audytów na 2024 r. Zaplanowano 5 audytów, wszystkie zostały zrealizowane. Nie stwierdzono niezgodności.
Dystrybucja i transport	<p>Sprawdzono dokumentację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Walidacja stabilności i transportu na blok” z dnia 31.03.2021 r. We wnioskach zapisano m.in., że keratynocyty mogą być przechowywane jedynie przez 1h w temperaturze 4°C lub 37°C natomiast fibroblasty do 4h w temperaturze 4°C, temp. pokojowej i 37°C. • Procedura QP/BT_P/nr 4.11 „Walidacja transportu materiału komórkowego i tkankowego”, wydanie 4 obowiązujące od 01.03.2021 r. • QP/BT_P/nr 3.6.2 „Dystrybucja przeszczepów tkankowych i wydawanie produktów ATMP-HE”, wydanie 4 obowiązujące od 31.01.2022 r. • QP/BT_P/nr 3.3. „Transport materiału komórkowego i tkanek oraz sposoby identyfikacji i zabezpieczania podczas transportu”, wydanie 4 obowiązujące od 31.01.2020 r. <p>Nie jest jednoznacznie określony zakres obowiązków Wytwórcy związany z transportem produktów ATMP-HE na salę operacyjną. W związku z tym zaleca się ustanowienie formalnego podziału obowiązków oraz aktualizację procedur.</p>
Ocena dokumentów związanych z prowadzoną działalnością	Nie dotyczy
Inne specyficzne zagadnienia	Nie dotyczy
Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności (DGM)	Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności, wydanie 6 obowiązujące od 13.09.2024 r., była dostępna przed inspekcją.
Różne	Nie dotyczy
Pobrane próby	Nie dotyczy
Załączniki	Nie dotyczy

Lista niezgodności wg następującego podziału krytyczne, ważne, inne

Niezgodności, z odniesieniem do:

(1) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. 2024, poz. 1323),

Niezgodności krytyczne:

Nie stwierdzono

Niezgodności ważne:

1. Kwalifikacja wyposażenia

- a) Brak spełnienia wymagań podczas kwalifikacji pomieszczeń czystych dla różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami A3.11 i A3.17d, A3.02 i A3.09 oraz A3.06 i A3.15. Brak rejestracji odchylenia. [Załącznik 6, pkt 1.10, pkt 4.62, pkt 10.10, 10.23]
- b) Brak wyznaczenia górnej granicy różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami czystymi. [Zał. 6, pkt 1.10, pkt 4.62]

2. Projekt i konserwacja pomieszczeń

- a) Stwierdzono, że pomieszczenie magazynowe nr A3/27 nie zostało podzielone funkcjonalnie, znajdujące się tam materiały nie były oznaczone statusem lub informacją czy są zwolnione do wytwarzania, w pomieszczeniu znajdował się nieopisany sprzęt, który nie był używany w wytwarzaniu. [Zał. 6, pkt 1.24, ppkt 2, 4.10. 4.66]

Niezgodności inne:

1. Dokumentacja związana z wytwarzaniem

- a) W procedurze dotyczącej OOS, stwierdzono brak wyspecyfikowania badań, w których wyniki OOS mogą się pojawić i sposobu postępowania w przypadku uzyskania takich wyników, braki te dotyczą badania jałowości, czystości mikrobiologicznej, żywotności. [Zał. 6, pkt 12.10]

2. Metody analityczne

- a) Podczas walidacji metody badania jałowości, w badaniu równoważności metod nie ujęto próbki badanego produktu. [Zał. 6, pkt 2.40]

3. Dokumentacja związana z wytwarzaniem

- a) W procedurze nr QP/BT_P/ nr 4.4 wydanie 6 z dnia 11.12.2022 r. brak określenia metody i sposobu postępowania w zakresie prowadzenia monitoringu cząstek w pomieszczeniach krytycznych klasy czystości A i B wytwórni, gdzie stosowano system ciągły monitoringu cząstek, współdziałający z systemem RMS. W Tabeli nr V i VI, zapisano niezrozumiały skrót określający w domyśle jednostki tworzące kolonie tj. JKT, zamiast prawidłowego j.t.k. [Zał. 6, pkt. 4.46, 4.59]
- b) W Raporcie z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w kl. A, nieprawidłowo określono jednostki/zestawiono w tej samej kolumnie z wynikami próbek powietrza, dla prób pobranych z rękawiczek operatorów tj. ilość cfu/m³. [Zał. 6, pkt 4.59]
- c) W zapisach serii stwierdzono brak wyników i analizy wyników pomiaru ilości cząstek mechanicznych w czasie wytwarzania, poboru prób, pasaży, zmiany podłoża. [Zał. 6, pkt 4.55]
- d) W dokumentacji Farmaceutycznego Systemu Jakości, brak jasnego określenia zasad transportu materiałów, odczynników, podłoża mikrobiologicznych do krytycznych pomieszczeń wytwarzania, określenia elementów transportowanych

poprzez śluzy materiałowe, część z nich zgodnie z informacją przekazaną na inspekcji transportowana jest poprzez śluzy osobowe. Brak określenia środków redukcji zanieczyszczeń podczas transportu materiałów. [Załącznik 6, pkt 1.24, ppkt 3]]

4. Zarządzanie jakością

a) Brak zaplanowania weryfikacji skuteczności podjętych działań CAPA w ramach odchylenia numer 2/2024. [Załącznik 6, pkt 1.10, pkt 6.27, pkt 11.52]

b) Brak daty zatwierdzenia dokumentów oraz numerów wersji: „Lista dostawców produktów krytycznych w procesie wytwarzania 2024/2025 roku” oraz „Wykaz zatwierdzonych dostawców”. [Załącznik 6, pkt 1.10, pkt 6.10, pkt 6.13]

5. Systemy komputerowe – dokumentacja i kontrola

a) Brak oceny krytyczności systemów skomputeryzowanych. [Załącznik 6, pkt 10.13; Załącznik 5, Aneks 11, pkt 1., pkt 4.1, pkt 4.3, pkt 4.4, pkt 4.6]

6. Kwalifikacja wyposażenia

a) Brak planu rekwalifikacji instalacji dwutlenku węgla. [Załącznik 6, pkt 10.11, pkt 9.27 pkt 9.29]

b) W protokole przeglądu inkubatora, brak określenia błędu pomiaru – wartość z wyświetlacza urządzenia, w przypadku wyniku dla temperatury, różniła się od tej zmierzonej zewnętrznym miernikiem. W dokumentacji kwalifikacji PQ brak wyspecyfikowania i zestawienia krytycznych parametrów pracy, brak wyników pomiarów wykonanych za pomocą zewnętrznego, poddanego kalibracji miernika temperatury, wilgotności i stężenia CO₂., brak wniosku końcowego czy urządzenie zostało skwalifikowane i może być użytkowane. [Załącznik 6, pkt 6.10]

c) W pomieszczeniu magazynu A3.27 znajdowała się zamrażarka nr seryjny 16090363, odczyt wskazany na wyświetlaczu to -78°C, godzina 20:24, co nie było zgodne z rzeczywistą godziną w dniu 08.10.2024 r. i wskazuje na brak możliwości prawidłowego zapisu danych wyników pomiaru temperatury w czasie rzeczywistym. [Załącznik 6, pkt 5.17, ppkt 1]

d) Pipety automatyczne nie były kalibrowane. [Załącznik 6, pkt 5.17, ppkt 1]

7. Dokumentacja Zapewnienia Jakości

a) W „Harmonogramie wykonywanych badań mikrobiologicznych” nr QP/BT_P/ nr 4.4.1 wydanie 2, obowiązująca od dnia 25.08.2021 r., stwierdzono brak określenia daty zapoznania się z harmonogramem, co budzi wątpliwości czy personel został przeszkolony w odpowiednim czasie. [Załącznik 6, pkt 3.12].

b) Przedstawiona Analiza ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych była nieaktualna w zakresie stosowania i oceny ryzyk. [Załącznik 6, pkt 2.14, 2.16, 2.17, 4.18, 9.33]

8. Walidacja procesu

a) W czasie Media Fill Testu dla produktów: Autologiczne biowitalne keratynocyty, Autologiczne biowitalne fibroblasty, prowadzono obserwacje „ produktu końcowego dla keratynocytów i fibroblastów, pojemniki napelnione placebo, po 4 h inkubacji w śluzie”, co wskazuje na brak inkubacji prób w pojemnikach końcowych w ramach badania jałowości. [Załącznik 6, 9.59]

9. Projekt i konserwacja pomieszczeń

a) Stwierdzono, że wskazania różnicy ciśnień pomiędzy okienkiem podawczym nr A3/07 kl. C a pomieszczeniem A3/09 kl. C/B, wahały się od kilku Pa do kilkunastu,

powodując przekroczenie dopuszczalnego limitu, nie wyjaśniono przyczyny tak niestabilnych wskazań. [Zał. 6, pkt 4.49].

10. Zwalnianie materiałów

a) W obszarze wytwarzania znajdowały się materiały nie oznakowane statusem zwolnienia. [Zał. 6, pkt 7.10, 7.21]

Kontrolowany zobowiązany jest do opracowania harmonogramu działań naprawczych w terminie 20 dni od daty otrzymania raportu z inspekcji.

W przypadku, gdy kontrolowany nie przedstawi harmonogramu działań naprawczych w wyżej wymienionym terminie, Główny Inspektor Farmaceutyczny zobowiąże go w drodze decyzji do usunięcia niezgodności stwierdzonych w niniejszym raporcie, w wyznaczonych tą decyzją terminach.

Harmonogram wraz z opisem sposobu planowanej realizacji należy przesłać do Głównego Inspektora Farmaceutycznego na adres: *Główny Inspektorat Farmaceutyczny, Departament Inspekcji, ul. Senatorska 12, 00-082 Warszawa, lub poprzez platformę ePUAP: /GIFarm/SkrytkaESP.*

Zalecenia

1. Zaleca się ustanowienie formalnego podziału obowiązków za transport produktu leczniczego ATMP-HE oraz aktualizację procedur w tym zakresie.
2. Zaleca się analizę dokumentacji FSJ w zakresie aktualności i jednolitości stosowania nazwy miejsca wytwarzania z uwagi na stwierdzone stosowanie w większości analizowanych w czasie inspekcji dokumentów nazwy „Bank Tkanek”, natomiast zgodnie z Dokumentacją Główną Miejsca Prowadzenia Działalności, zgodnie z punktem „1.1 Informacje ogólne nazwa wytwórcy to : *Bank Tkanek i Pracownia Hodowli Komórek i Tkanek*”.
3. Zaleca się wprowadzenie do zestawień wyników mikrobiologicznych (trendy) analizy i podsumowania uzyskanych wyników mikrobiologicznych w analizowanym okresie.
4. Zaleca się aktualizację zgody nr 03/0418/2019 wydanej w dniu 30.12.2019 r.

Podsumowanie i wnioski

Dowody zebrane podczas przeprowadzonej inspekcji pozwalają stwierdzić, że wytwórca produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych w dniu jej przeprowadzania zapewniał spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w całym kontrolowanym obszarze

Rozdzielnik raportu

Niniejszy raport został sporządzony w dwóch jednobrzmiących egzemplarzach, z których pierwszy otrzymuje wytwórca, drugi otrzymuje Główny Inspektor Farmaceutyczny.

Zgodnie z art. 122g ust. 5 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686) kontrolowany, który nie zgadza się z ustaleniami raportu z inspekcji, może, w terminie 7 dni od dnia jego doręczenia, złożyć zastrzeżenia lub wyjaśnienia, wskazując jednocześnie stosowne wnioski dowodowe.

Warszawa, 03.12.2024 r.

Inspektorzy:

(data, podpis)

Jakub Szumiło

Elektronicznie podpisany przez
Jakub Szumiło
Data: 2024.12.03 12:35:05 +01'00'

Alicja Bak

Elektronicznie podpisany
przez Alicja Bak
Data: 2024.12.03 12:56:57
+01'00'

Potwierdzam zgodność kopii wydruku z dokumentem elektronicznym:

Identyfikator dokumentu	351950.1467373.1970575
Nazwa dokumentu	Raport z Inspekcji Siemianowice Śląskie AB.pdf
Tytuł dokumentu	Raport z Inspekcji Siemianowice Śląskie AB.pdf
Sygnatura dokumentu	
Data dokumentu	
Skrót dokumentu	1282ACEA88C5F9881BAFF4851F603594A4E4C43E
Wersja dokumentu	1.0
Data podpisu	2024-12-03 12:35:05
Podpisane przez	Jakub Szumiło
Rodzaj certyfikatu	Certyfikat kwalifikowany podpisu elektronicznego
Data podpisu	2024-12-03 12:56:57
Podpisane przez	Alicja Bak
Rodzaj certyfikatu	Certyfikat kwalifikowany podpisu elektronicznego

EZD 3.124.96.96.

Data wydruku: 2024-12-03

Autor wydruku: Szumiło Jakub (główny specjalista – inspektor ds. wytwarzania)

