
GMP DEEL IV:

**GOEDE MANIER VAN PRODUCEREN VAN GENEESMIDDELEN VOOR
GEAVANCEERDE THERAPIE**

Inhoud

| | |
|---|--|
| 1. Inleiding | |
| 1.1. Toepassingsgebied | |
| 1.2. Algemene beginselen | |
| 2. Risicogebaseerde benadering | |
| 2.1. Inleiding | |
| 2.2. Toepassing van de risicogebaseerde benadering door ATMP-fabrikanten.... | |
| 2.3. Voorbeelden van de toepassing van de risicogebaseerde benadering | |
| 2.3.1. De risicogebaseerde benadering in verband met grondstoffen | |
| 2.3.2. De risicogebaseerde benadering in verband met de teststrategie | |
| 2.3.3. Aanvullende overwegingen die specifiek relevant zijn voor ATMP's die niet wezenlijk worden gemanipuleerd | |
| 2.3.4. Aanvullende overwegingen die specifiek relevant zijn voor ATMP's voor klinische studies | |
| 3. Personeel | |
| 3.1. Algemene beginselen | |
| 3.2. Opleiding | |
| 3.3. Hygiëne | |
| 3.4. Sleutelpersoneel | |
| 4. Lokalen | |
| 4.1. Algemene beginselen | |
| 4.2. Faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd..... | |
| 4.2.1. Scheiding in plaats:..... | |
| 4.2.2. Scheiding in tijd: | |
| 4.3. Productieruimten..... | |
| 4.3.1. Ontwerp en bouw | |
| 4.3.2. Aseptische omgeving | |
| 4.3.3. Omgevingsmonitoring..... | |
| 4.3.4. Afvoerputten | |
| 4.4. Opslagruimten | |
| 4.5. Kwaliteitscontrole-ruimten | |
| 4.6. Bijkomende ruimten | |
| 5. Apparatuur | |
| 5.1. Algemene beginselen | |

| | |
|---|----|
| 5.2. Onderhoud, reiniging, reparatie | |
| 6. Documentatie | 34 |
| 6.1. Algemene beginselen | |
| 6.2. Specificaties en instructies | |
| 6.3. Verslagen/rapporten | |
| 6.4. Overige documentatie | |
| 6.5. Bewaring van documenten | |
| 6.6. Traceerbaarheidsgegevens..... | |
| 7. Startmateriaal en grondstoffen | |
| 7.1. Algemene beginselen | |
| 7.2. Grondstoffen | |
| 7.3. Startmateriaal | |
| 8. Zaailot- en celbanksysteem..... | |
| 9. Productie..... | |
| 9.1. Algemene beginselen | |
| 9.2. Behandeling van inkomende materialen en producten | |
| 9.3. Nutsvoorzieningen..... | |
| 9.3.1. Water | |
| 9.3.2. Medische gassen..... | |
| 9.3.3. Schone stoom | |
| 9.4. Preventie van kruiscontaminatie bij de productie | |
| 9.5. Aseptische fabricage | |
| 9.5.1. Algemene beginselen..... | |
| 9.5.2. Validatie van aseptische verwerking..... | |
| 9.5.3. Sterilisatie | |
| 9.6. Andere operationele beginselen | |
| 9.7. Verpakking..... | |
| 9.8. Eindproducten | |
| 9.9. Afgekeurde, teruggewonnen en geretourneerde materialen | |
| 10. Kwalificatie en validatie..... | |
| 10.1. Kwalificatie van gebouwen en apparatuur | |
| 10.1.1 Algemene beginselen | |
| 10.1.2. Stappen van het kwalificatieproces | |

| | | |
|---------|---|--|
| 10.2. | Reinigingsvalidatie | |
| 10.3. | Procesvalidatie | |
| 10.4. | Validatie van testmethoden. | |
| 10.5 | Validatie van vervoersvoorwaarden | |
| 11. | Bevoegde persoon en vrijgave van partijen | |
| 11.1. | Algemene beginselen | |
| 11.2. | Bevoegde persoon | |
| 11.3. | Lotvrijgave | |
| 11.4. | Omgaan met onvoorziene afwijkingen | |
| 11.5. | Toediening van niet-conforme producten | |
| 12. | Kwaliteitscontrole..... | |
| 12.1. | Algemene beginselen | |
| 12.2. | Bemonstering | |
| 12.2.1. | Algemene beginselen | |
| 12.2.2. | Bewaring van monsters..... | |
| 12.3. | Testen | |
| 12.4. | Doorlopend stabiliteitsprogramma | |
| 13. | Uitbestede activiteiten | |
| 13.1. | Algemene beginselen | |
| 13.2. | Verplichtingen van de opdrachtgever | |
| 13.3. | Verplichtingen van de opdrachtnemer | |
| 14. | Kwaliteitsgebreken en terugroepingen | |
| 14.1. | Kwaliteitsgebreken | |
| 14.2. | Terugroepingen en andere risicobeperkende maatregelen | |
| 15. | Milieubeheersingsmaatregelen voor ATMP's die geheel of gedeeltelijk uit GGO's bestaan | |
| 16. | Productrestitutie na vrijgave van de partij | |
| 16.1. | Restitutieactiviteiten..... | |
| 16.2. | Verplichtingen van de ATMP-fabrikant in verband met reconstitutieactiviteiten | |
| 17. | Geautomatiseerde productie van ATMP's..... | |
| 17.1. | Algemene beginselen | |
| 17.2. | Geautomatiseerde apparatuur | |
| 17.3. | Personeel | |

17.4. Het gebouw
17.5. Productie en procesvalidatie
17.6. Bevoegde persoon en partijcertificering
Glossarium/verklarende woordenlijst

1. Inleiding

1.1. Toepassingsgebied

- 1.10. De naleving van de Goede Manier van Produceren (hierna „GMP” genoemd) is verplicht voor alle geneesmiddelen waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend. Ook de fabricage van geneesmiddelen voor onderzoek moet in overeenstemming zijn met de GMP-voorschriften. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die overeenkomstig artikel 3, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG¹ aan patiënten worden toegediend (de zogenaamde „ziekenhuisvrijstelling”), dienen te worden gefabriceerd volgens kwaliteitsnormen die gelijkwaardig zijn aan die voor de fabricage van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.
- 1.11. Artikel 5 van Verordening (EG) nr. 1394/2007² machtigt de Commissie richtsnoeren op te stellen voor de Goede Manier van Produceren van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (Advanced therapy medicinal products: „ATMP's”). Artikel 63, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014³ verleent de Commissie ook de bevoegdheid om gedetailleerde richtsnoeren inzake Goede Manier van Produceren van geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen en bekend te maken.
- 1.12. Deze richtsnoeren zetten de GMP-voorschriften uiteen die dienen te worden toegepast bij de fabricage van ATMP's waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend en ATMP's die in een klinische proef worden gebruikt. Deze richtsnoeren zijn niet van toepassing op andere geneesmiddelen dan ATMP's. De gedetailleerde richtsnoeren als bedoeld in artikel 47, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG⁴ en artikel 63, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 zijn op hun beurt niet van toepassing op ATMP's, tenzij in deze richtsnoeren hiernaar uitdrukkelijk wordt verwezen.

¹ Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67), als gewijzigd.

² Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

³ Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1).

⁴ Richtsnoeren gepubliceerd in deel 4 van EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en). https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

- 1.13. In deze richtsnoeren moet de term „ATMP” worden opgevat als een verwijzing naar zowel geneesmiddelen voor geavanceerde therapie waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend als geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in een klinische proef worden getest of als referentie

worden gebruikt (d.w.z. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie voor klinische studies). Wanneer specifieke bepalingen alleen relevant zijn voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wordt de term „vergunde ATMP's” gebruikt. Wanneer specifieke bepalingen alleen relevant zijn voor geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie, wordt de term „ATMP's voor klinische studies” gebruikt.

- 1.14. Geen enkele bepaling in deze richtsnoeren (met inbegrip van de risicogebaseerde benadering) kan worden beschouwd als een afwijking van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of de toelating voor klinische proeven.

Er wordt echter op gewezen dat niet-substantiële wijzigingen van de procedures en informatie in het dossier betreffende geneesmiddelen voor onderzoek kunnen worden aangebracht zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde autoriteiten ⁵.

In dit document omvat de term „toelating voor klinische proeven” ook niet-substantiële wijzigingen die in het dossier van het geneesmiddel voor onderzoek zijn aangebracht.

- 1.15. Deze richtsnoeren zijn niet bedoeld om de ontwikkeling van nieuwe concepten voor nieuwe technologieën tegen te houden. Hoewel dit document de standaardverwachtingen beschrijft, kunnen fabrikanten alternatieve benaderingen toepassen als zij aantonen dat ze met de alternatieve benadering hetzelfde doel kunnen bereiken. Elke aanpassing moet verenigbaar zijn met de noodzaak om de kwaliteit, de veiligheid, de werkzaamheid en de traceerbaarheid van het product te waarborgen. Bovendien wordt benadrukt dat de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/klinische proeven dienen te worden nageleefd.

⁵ Verordening (EU) nr. 536/2014.

Rol van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of van de sponsor sponsor

- 1.16. Om ervoor te zorgen dat de fabrikant aan de GMP-voorschriften kan voldoen, is samenwerking tussen de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (of, in het geval van ATMP's voor klinische studies, de fabrikant en de sponsor) noodzakelijk.
- 1.17. De fabrikant moet zich houden aan de specificaties en instructies die door de sponsor/de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verstrekt. Het is de verantwoordelijkheid van de sponsor/houder van de vergunning voor het in de handel brengen ervoor te zorgen dat de bij de fabrikant ingediende specificaties/instructies in overeenstemming zijn met de

voorwaarden van de toelating voor klinische proeven/vergunning voor het in de handel brengen. Wijzigingen daaraan dienen onmiddellijk worden gemeld.

- 1.18. Het is belangrijk dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen/sponsors de fabrikant snel alle informatie die relevant is voor het fabricageproces en alle informatie die van invloed kan zijn op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel (bijv. de geschiedenis van de cellijn) meedelen. De mededeling van de relevante informatie moet volledig zijn.
- 1.19. De fabrikanten dienen op hun beurt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen/opdrachtgever informeren over alle informatie die in het kader van de fabricage wordt verzameld en die relevant is voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel.
- 1.20. De verplichtingen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen/sponsor en de fabrikant en ten opzichte van elkaar dienen schriftelijk worden vastgelegd.

In het geval van producten voor klinische studies moet de overeenkomst tussen de sponsor en de fabrikant specifiek voorzien in de uitwisseling van inspectieverslagen en de uitwisseling van informatie over kwaliteitsproblemen.

1.2. Algemene beginselen

- 1.21. Kwaliteit speelt een belangrijke rol in het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van ATMP's. Het is de verantwoordelijkheid van de ATMP-fabrikant ervoor te zorgen dat passende maatregelen worden genomen om de kwaliteit van het product te waarborgen (het „farmaceutisch kwaliteitssysteem“).

Farmaceutisch kwaliteitssysteem

- 1.22. Onder „farmaceutisch kwaliteitssysteem“ wordt verstaan de som van de regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de vereiste kwaliteit hebben voor het beoogde gebruik.
- 1.23. Bij het ontwerpen van een farmaceutisch kwaliteitssysteem moet rekening worden gehouden met de omvang van het bedrijf en de complexiteit van de activiteiten. De directie moet actief worden betrokken om de doeltreffendheid van het farmaceutisch kwaliteitssysteem te waarborgen. Hoewel sommige aspecten op het hele bedrijf betrekking kunnen hebben, wordt de doeltreffendheid van het farmaceutisch kwaliteitssysteem gewoonlijk op locatieniveau aangetoond.
- 1.24. Naleving van de Goede Manier van Producteren richtsnoeren („GMP“) is een essentieel onderdeel van het farmaceutisch kwaliteitssysteem. Er moet met name via het farmaceutisch kwaliteitssysteem worden gewaarborgd dat:
 - (i) het personeel adequaat is opgeleid en de verantwoordelijkheden duidelijk zijn toegewezen;

- (ii) de lokalen en apparatuur geschikt zijn voor het beoogde gebruik en dat ze naar behoren worden onderhouden;
- (iii) er een adequaat documentatiesysteem is dat ervoor zorgt dat passende specificaties worden vastgesteld voor materialen en tussen- en onverpakte producten en afgewerkte producten, dat het productieproces duidelijk wordt begrepen en dat passende verslagen worden bijgehouden;
- (iv) het fabricageproces geschikt is om een consistente productie (naar gelang van het ontwikkelingsstadium), de kwaliteit van het product en de overeenstemming ervan met de desbetreffende specificaties te waarborgen;
- (v) er een systeem voor kwaliteitscontrole is dat operationeel onafhankelijk is van de productie;
- (vi) er regelingen zijn voor de toekomstige evaluatie van voorgenomen wijzigingen en hun goedkeuring vóór de tenuitvoerlegging ervan, waarbij rekening wordt gehouden met de wettelijke voorschriften (d.w.z. de procedure voor wijzigingen in het geval van vergunde ATMP's, of de vergunningsprocedure voor een substantiële wijziging van een klinische proef in het geval van ATMP's voor klinische studies) en voor de evaluatie van de uitgevoerde wijzigingen;
- (vii) kwaliteitsgebreken en procesafwijkingen zo snel mogelijk worden geïdentificeerd, de oorzaken worden onderzocht en passende corrigerende en/of preventieve maatregelen worden genomen; en
- (viii) adequate systemen worden ingevoerd om de traceerbaarheid van de ATMP's en van hun startmateriaal en kritische grondstoffen te waarborgen.

1.25. Een continue beoordeling van de doeltreffendheid van het kwaliteitsborgingsysteem is belangrijk. Om ervoor te zorgen dat de resultaten van parameters die als kwaliteitskenmerk of als kritiek zijn geïdentificeerd, consistent zijn, dienen deze worden gecontroleerd en moet de trend ervan worden gevolgd. De fabrikant moet in het kader van het farmaceutisch kwaliteitssysteem zelf inspecties uitvoeren om de toepassing en naleving van de Goede Manier van Produceren te controleren en de nodige corrigerende en/of preventieve maatregelen voor te stellen. Van deze zelf-inspecties en alle corrigerende maatregelen die daarop worden genomen, dienen verslagen te worden bijgehouden.

1.26. In het geval van vergunde ATMP's dienen jaarlijks kwaliteitsbeoordelingen worden uitgevoerd om de geschiktheid en consistentie van de bestaande processen te controleren, trends te signaleren en mogelijkheden voor product- en/of procesverbeteringen vast te stellen.

De mate van de kwaliteitsbeoordelingen moet worden bepaald aan de hand van het aantal gefabriceerde producten en of er veranderingen in het fabricageproces zijn aangebracht (d.w.z. dat de kwaliteitsbeoordeling

uitgebreider moet zijn wanneer een groot aantal partijen/hoge producthoeveelheid is geproduceerd dan in het geval van een klein aantal partijen/lage producthoeveelheid; de kwaliteitsbeoordeling moet ook uitgebreider zijn wanneer in een bepaald jaar veranderingen in het fabricageproces zijn aangebracht dan wanneer er geen wijzigingen zijn aangebracht).

Kwaliteitsbeoordelingen kunnen per productsoort worden gegroepeerd indien dit wetenschappelijk gerechtvaardigd is.

- 1.27. De fabrikant en - wanneer het een andere rechtspersoon betreft - de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dienen de resultaten van de beoordeling te evalueren en te beoordelen of corrigerende en/of preventieve maatregelen vereist zijn.

2. Risicogebaseerde benadering

2.1. Inleiding

- 2.10. ATMP's zijn complexe producten en de risico's kunnen verschillen afhankelijk van het type product, de aard en de kenmerken van het startmateriaal en de complexiteit van het fabricageproces. Ook wordt erkend dat het eindproduct in zekere mate variabel kan zijn als gevolg van het gebruik van biologisch materiaal en/of complexe manipulatiestappen (bijv. het kweken van cellen, manipulaties die de functie van de cellen veranderen enz.). Bovendien brengt de fabricage en het testen van autologe ATMP's (en allogene producten in een donor-match scenario) specifieke uitdagingen met zich mee, en de strategieën die worden toegepast om een hoog kwaliteitsniveau te waarborgen, dienen te worden afgestemd op de beperkingen van het fabricageproces, de beperkte partijomvang en de inherente variabiliteit van het startmateriaal.
- 2.11. ATMP's zijn wetenschappelijke innovatief en ondergaan snelle technologische veranderingen met gevolgen voor de fabricageprocessen. Zo ontstaan er bijvoorbeeld nieuwe fabricagemodellen die een oplossing bieden voor de specifieke uitdagingen van ATMP's (bijv. gedecentraliseerde fabricage van autologe producten). Bovendien worden ATMP's vaak ook ontwikkeld in een academische of ziekenhuisomgeving, waarin met andere kwaliteitssystemen wordt gewerkt dan die welke gewoonlijk vereist zijn voor de fabricage van conventionele geneesmiddelen.
- 2.12. Hieruit volgt dat bij het vaststellen van de GMP-voorschriften voor ATMP's een zekere mate van flexibiliteit moet worden erkend, zodat de ATMP-fabrikant de maatregelen kan nemen die het meest geschikt zijn gezien de specifieke kenmerken van het fabricageproces en het product. Dit is met name van belang in het geval van ATMP's voor klinische studies, vooral in vroege fasen van klinische proeven (fase I en fase I/II), vanwege de vaak onvolledige kennis over het product (bijv. werkzaamheid) en de veranderende aard van de

routines (om het fabricageproces aan te passen aan de toegenomen kennis van het product).

2.2. Toepassing van de risicogebaseerde benadering door ATMP-fabrikanten

- 2.13. De risicogebaseerde benadering ("Risk Based Approach"=RBA) is van toepassing op alle soorten ATMP's. Het geldt op gelijke wijze voor alle soorten opstellingen. De kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de ATMP's en de naleving van de GMP-voorschriften dienen voor alle ATMP's worden gewaarborgd, ongeacht of zij in een ziekenhuis, academische of industriële omgeving worden ontwikkeld.
- 2.14. De fabrikanten zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van de ATMP's die zij fabriceren. De risicogebaseerde benadering stelt de fabrikant in staat om, in overeenstemming met de specifieke risico's van het product en het fabricageproces, de organisatorische, technische en structurele maatregelen te ontwerpen om aan de GMP-voorschriften te voldoen en zo de kwaliteit te waarborgen. De risicogebaseerde benadering biedt weliswaar flexibiliteit, maar houdt ook in dat de fabrikant verantwoordelijk is voor het nemen van de controle-/beperkende maatregelen die nodig zijn om de specifieke risico's van het product en het fabricageproces aan te pakken.
- 2.15. De aan een ATMP verbonden kwaliteitsrisico's hangen in grote mate af van de biologische kenmerken en oorsprong van de cellen/weefsels, de biologische kenmerken van de vectoren (bijv. replicatiecapaciteit of reverse-transcriptie) en transgenen, het niveau en de kenmerken van het tot expressie gebrachte proteïne (voor producten voor gentherapie), de eigenschappen van andere niet-cellulaire bestanddelen (grondstoffen, matrices) en het fabricageproces.
- 2.16. Bij het identificeren van de controle- en beperkende maatregelen die in elk afzonderlijk geval het meest geschikt zijn, moet de ATMP-fabrikant alle potentiële risico's in verband met het product of het fabricageproces in aanmerking nemen op basis van alle beschikbare informatie, inclusief een beoordeling van de potentiële gevolgen voor de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het product, alsmede andere daarmee verband houdende risico's voor de menselijke gezondheid of het milieu. Wanneer nieuwe informatie bekend raakt die van invloed kan zijn op de risico's, moet worden beoordeeld of de controlestrategie (d.w.z. alle toegepaste controle- en beperkende maatregelen) nog steeds adequaat is.
- 2.17. De beoordeling van de risico's en de doeltreffendheid van de controle- en beperkende maatregelen moet worden gebaseerd op de huidige wetenschappelijke kennis en de opgebouwde ervaring. Deze beoordeling is tenslotte van belang voor de bescherming van patiënten.
- 2.18. Het niveau van inspanning en documentatie moet in verhouding staan tot het risiconiveau.

Het is niet altijd passend of noodzakelijk om een formele risicobeheersingsproces toe te passen (met erkende instrumenten en/of interne procedures, zoals standaardwerkvoorschriften).

Het gebruik van informele risicobeheersingsprocessen (met empirische instrumenten en/of interne procedures) kan ook aanvaardbaar zijn.

- 2.19. De toepassing van een op risico's gebaseerde benadering kan de naleving van de voorschriften faciliteren, maar neemt niet weg dat de fabrikant verplicht is aan de relevante wettelijke voorschriften te voldoen en moet aantonen dat hij in staat is de risico's van het product/het fabricageproces op een passende manier te beheren. Het vervangt evenmin passende communicatie met de autoriteiten.

ATMP's voor klinische studies

- 2.20. GMP-voorschriften dienen te worden toegepast op ATMP's voor klinische studies om de proefpersonen van de klinische proef te beschermen. In het bijzonder om een consistent product te verzekeren zodat de betrouwbaarheid van de resultaten van de klinische proef niet worden beïnvloed door ontoereikende fabricage en de veranderingen van het product gedurende de ontwikkeling naar behoren worden gedocumenteerd.

- 2.21. Het is van belang ervoor te zorgen dat gegevens uit de vroege fasen van een klinische proef in latere ontwikkelingsfasen kunnen worden gebruikt. Daarom moet er een functioneel kwaliteitssysteem aanwezig zijn voor de fabricage van ATMP's voor klinische studies.

- 2.22. De kwaliteit en veiligheid van het product dienen vanaf de eerste ontwikkelingsfasen te worden gewaarborgd. Niettemin wordt erkend dat de kennis van het product geleidelijk toeneemt en dat het niveau van de inspanningen voor het ontwerpen en uitvoeren van de strategie om de kwaliteit te waarborgen geleidelijk zal toenemen. Bijgevolg wordt verwacht dat de fabricageprocedures en controlemethoden tijdens de verdere fasen van de klinische proef gedetailleerder en verfijnder zullen worden.

- 2.23. De verantwoordelijkheid voor de toepassing van de risicogebaseerde benadering ligt weliswaar bij de fabrikant, maar er wordt aangemoedigd het advies van de bevoegde autoriteiten in te winnen in verband met de toepassing van de risicogebaseerde benadering voor ATMP's voor klinische studies en met name met betrekking tot de vroege fasen van klinische proeven. De risicogebaseerde benadering moet in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de toelating voor de klinische proef. In de beschrijving van het fabricageproces en de procescontroles in de toelating voor de klinische

proef moet, waar nodig en wanneer de risicogebaseerde benadering is toegepast, de kwaliteitsstrategie van de fabrikant worden toegelicht.

- 2.24. Voor aspecten die niet specifiek onder de toelating voor de klinische proef vallen, is het aan de fabrikant om de redenen voor de gevolgde benadering te documenteren en aan te tonen dat alle toegepaste maatregelen volstaan om de kwaliteit van het product te waarborgen. In dit verband wordt eraan herinnerd dat alternatieve benaderingen voor de in deze richtsnoeren uiteengezette vereisten slechts aanvaardbaar zijn indien zij aan dezelfde doelstelling kunnen voldoen.

Vergunde ATMP's

- 2.25. Voor vergunde ATMP's moet de toepassing van de risicogebaseerde benadering in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Bij de beschrijving van het fabricageproces en de procescontroles in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen (of, in voorkomend geval, in het kader van de indiening van een wijziging) kan rekening worden gehouden met de specifieke kenmerken van het product/het fabricageproces om een aanpassing aan/afwijking van standaardverwachtingen te rechtvaardigen.

Er moet dus in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen overeenstemming worden bereikt over de strategie om eventuele specifieke beperkingen in verband met het fabricageproces aan te pakken, met inbegrip van de controle van grondstoffen en startmaterialen, de fabricagefaciliteiten en -apparatuur, tests en aanvaardingscriteria, procesvalidatie, specificaties voor vrijgave of stabiliteitsgegevens.

- 2.26. Voor aspecten die niet specifiek onder de vergunning voor het in de handel brengen vallen, is het aan de fabrikant om, wanneer de risicogebaseerde benadering wordt toegepast, de redenen voor de gevolgde benadering te documenteren en aan te tonen dat alle toegepaste maatregelen volstaan om de kwaliteit van het product te waarborgen. In dit verband wordt eraan herinnerd dat alternatieve benaderingen voor de in deze richtsnoeren uiteengezette vereisten slechts aanvaardbaar zijn indien zij aan dezelfde doelstelling kunnen voldoen.

2.3. Voorbeelden van de toepassing van de risicogebaseerde benadering

- 2.27. Dit deel bevat een niet-limitatieve lijst van voorbeelden om enkele mogelijkheden en beperkingen van de risicogebaseerde benadering te illustreren.

2.3.1. De risicogebaseerde benadering in verband met grondstoffen

- 2.28. De toepassing van de risicogebaseerde benadering bij het bepalen van de strategie om de kwaliteit van de grondstoffen te waarborgen wordt toegelicht in punt 7.2.
- 2.29. De toepassing van de risicogebaseerde benadering vereist dat de fabrikant een goed inzicht heeft in de rol van de grondstof in het fabricageproces en met name in de kenmerken van de grondstoffen die van essentieel belang zijn voor het fabricageproces en de uiteindelijke kwaliteit van het product.
- 2.30. Daarnaast is het belangrijk rekening te houden met het risico van de grondstof vanwege de intrinsieke kenmerken ervan (bijv. groeifactoren v. basismedia, kweekmedia die cytokines bevatten v. basale media zonder cytokines, grondstoffen van dierlijke oorsprong v. autoloog plasma enz.), of het gebruik ervan in het fabricageproces (hoger risico indien de grondstof in contact komt met het startmateriaal).
- 2.31. Ten slotte moet worden beoordeeld of de controlestrategie (bijv. kwalificatie van leveranciers, uitvoering van geschikte functionele tests enz.) voldoende is om de risico's weg te nemen of tot een aanvaardbaar niveau te beperken.

2.3.2. De risicogebaseerde benadering in verband met de teststrategie

- 2.32. Erkend wordt dat het in sommige gevallen niet mogelijk is de vrijgavetests op de werkzame stof of het eindproduct uit te voeren, bijvoorbeeld om technische redenen (vrijgavetests kunnen bijv. niet worden uitgevoerd op de samengestelde bestanddelen van bepaalde samengestelde producten of er zijn tijdsbeperkingen (bvb. het product moet onmiddellijk na de fabricage worden toegediend)) of wanneer de hoeveelheid beschikbaar product beperkt is tot de klinische dosis.
- 2.33. In deze gevallen moet een adequate controlestrategie worden ontwikkeld. Zo kunnen bijvoorbeeld de volgende opties in overweging worden genomen:
- het testen van belangrijke tussenproducten (in plaats van het eindproduct) of in-proces controles (in plaats van het testen van de vrij te geven partij) indien de relevantie van de resultaten van deze tests voor de kritische kwaliteitskenmerken van het eindproduct kan worden aangetoond; reallimetesten bij materialen/producten met een korte houdbaarheid;
 - Verhoogd vertrouwen op procesvalidatie. Wanneer de schaarsheid van materialen of de zeer korte houdbaarheid de mogelijkheden voor vrijgavecontroles beperkt, moet dit worden gecompenseerd door een versterkte procesvalidatie (bijv. aanvullende tests, zoals werkzaamheidstests of proliferatietests, kunnen na de vrijgave van de partij worden uitgevoerd om ondersteunende gegevens voor procesvalidatie te bekomen). Dit kan ook relevant zijn voor ATMP's voor klinische studies: hoewel procesvalidatie niet wordt verwacht voor geneesmiddelen voor onderzoek (zie punt 10.3), kan dit

belangrijk zijn wanneer routinematige in proces tests of vrijgavetests beperkt of onmogelijk zijn.

2.37. De strategie voor vrijgavetests moet worden uitgevoerd overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen/toelating voor de klinische proeven.

2.38. De volgende voorbeelden kunnen ook in overweging worden genomen:

Het is misschien niet altijd mogelijk om de steriliteitstest op het eindproduct toe te passen in overeenstemming met de Europese Farmacopee (Ph. Eur. 2.6.1) vanwege de schaarste aan beschikbare materialen, of er kan niet altijd worden gewacht op het eindresultaat van de test om het product vrij te geven vanwege de korte houdbaarheid of medische noodzaak. In deze gevallen moet de strategie inzake steriliteitsborging worden aangepast. Zo zou bijvoorbeeld het gebruik van alternatieve methoden voor voorlopige resultaten kunnen worden overwogen, in combinatie met steriliteitstests van media of tussenproducten op latere (relevante) tijdstippen.

- Ook het gebruik van gevalideerde alternatieve snelle microbiologische methoden kan worden overwogen. Het kan bijvoorbeeld aanvaardbaar zijn om alleen alternatieve microbiologische methoden in overeenstemming met Ph. Eur. 2.6.27 toe te passen indien de specifieke kenmerken van het product en de daaraan verbonden risico's dit rechtvaardigen en op voorwaarde dat de geschiktheid van de methode voor het specifieke product is aangetoond.
- Als de resultaten van de steriliteitstest van het product niet beschikbaar zijn bij de vrijgave, dienen passende beperkende maatregelen worden genomen, waaronder het informeren van de behandelend arts (zie punt 11.3.2).

Aangezien cellen in suspensie geen duidelijke oplossingen zijn, is het aanvaardbaar om de deeltjesproef te vervangen door een onderzoek op uiterlijk (bijv. kleur), op voorwaarde dat er alternatieve maatregelen worden genomen, zoals controles van deeltjes uit materialen (bijv. filtratie van grondstoffenoplossingen) en apparatuur die tijdens de fabricage wordt gebruikt, of de controle van het vermogen van het fabricageproces om producten met lage deeltjes te produceren met gesimuleerde monsters (zonder cellen).

- Het kan gerechtvaardigd zijn af te zien van het lopende stabiliteitsprogramma voor producten met een kortere houdbaarheidstermijn.

2.3.3. Aanvullende overwegingen die specifiek relevant zijn voor ATMP's die niet wezenlijk worden gemanipuleerd

2.44. Bij fabricageprocessen van ATMP's waarbij de cellen/weefsels niet wezenlijk worden gemanipuleerd, zijn de risico's doorgaans geringer dan bij de fabricage van ATMP's waarvoor complexe, wezenlijke manipulaties nodig zijn. Er kan echter niet worden geconcludeerd dat processen die niet als „wezenlijke manipulatie” worden gekwalificeerd, risicovrij zijn, met name wanneer de verwerking van de cellen een lange blootstelling van de cellen/weefsels aan de omgeving met zich meebrengt. Daarom dienen de risico's van het specifieke

fabricageproces worden geanalyseerd om vast te stellen welke maatregelen nodig zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen.

- 2.45. Om de administratieve lasten te verminderen, kan bij de toepassing van de GMP-voorschriften op ATMP's waarvan het fabricageproces geen wezenlijke manipulatie met zich meebrengt, rekening worden gehouden met gelijkwaardige normen die door ATMP-fabrikanten overeenkomstig andere wetgevingskaders worden toegepast. Zo hoeven bijvoorbeeld de lokalen en apparatuur die naar behoren zijn gevalideerd om cellen/weefsels voor transplantatiedoeleinden te verwerken overeenkomstig normen die vergelijkbaar kunnen worden geacht met de in deze Richtsnoeren⁶ vastgestelde normen, niet opnieuw te worden gevalideerd (voor hetzelfde soort fabricagehandelingen).

⁶Zo wordt bijvoorbeeld de validatie van lokalen/apparatuur die worden gebruikt voor de verwerking van cellen/weefsels in het kader van chirurgische ingrepen waarvoor in artikel 2, lid 2, van Richtlijn 2004/23 een afwijking is vastgesteld of voor onderzoeksdoeleinden, niet vergelijkbaar geacht met de normen waarin dit richtsnoer voorziet. Alvorens ATMP's in dergelijke lokalen worden gefabriceerd, dienen dus de lokalen en apparatuur overeenkomstig deze richtsnoeren te worden gevalideerd.

- 2.46. Er zijn echter bepaalde elementen van de GMP-voorschriften die bedoeld zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de ATMP's te waarborgen en die niet specifiek aan bod komen in andere wetgevingskaders en die derhalve aan de eisen van deze richtsnoeren dienen voldoen, ook wanneer het fabricageproces geen wezenlijke manipulatie met zich meebrengt. Er moet met name moet worden voldaan aan de eisen inzake productkarakterisering (door het vastleggen van adequate specificaties), procesvalidatie (de verwachtingen voor ATMP's voor klinische studies worden beschreven in punt 10.3), kwaliteitscontroles (overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/toelating voor de klinische proef) en certificering door de bevoegde persoon.
- 2.47. ATMP's die tijdens dezelfde chirurgische ingreep worden gefabriceerd en toegepast, zijn niet vrijgesteld van de ATMP-verordening (en dienen dus aan de GMP-voorschriften voldoen).

2.3.4. Aanvullende overwegingen die specifiek relevant zijn voor ATMP's voor klinische studies

- 2.48. Naast de eventuele gerechtvaardigde aanvullende aanpassingen bij de toepassing van de GMP-voorschriften in het geval van ATMP's voor klinische studies, wordt benadrukt dat de kwaliteit, veiligheid en traceerbaarheid van het product ook bij klinische proeven dienen te worden gewaarborgd.
- 2.49. Hieronder volgen voorbeelden van aanvullende mogelijke aanpassingen die aanvaardbaar kunnen zijn in het geval van ATMP's voor klinische studies:
- Terwijl de ATMP's voor klinische studies dienen te worden gefabriceerd in een faciliteit met luchtkwaliteitseisen overeenkomstig de eisen in de punten 4.3.2 en 9.5, kan het in het geval van ATMP's voor klinische studies bij proeven in

zeer vroege fasen of „proof of concept“-proeven bij wijze van uitzondering mogelijk zijn het product in een open systeem te fabriceren in een kritische schone ruimte van klasse A met een schone achtergrondruimte van klasse C, indien aan de volgende (cumulatieve) voorwaarden is voldaan:

- (i) er is een risicobeoordeling uitgevoerd en er is aangetoond dat de toegepaste controlemaatregelen toereikend zijn om te waarborgen dat een product van behoorlijke kwaliteit wordt gefabriceerd. Bovendien moet de controlestrategie worden beschreven in het dossier van het onderzochte geneesmiddel;
 - (ii) het product is bedoeld om een levensbedreigende aandoening te behandelen waarvoor geen therapeutische alternatieven bestaan;
 - (iii) de betreffende bevoegde autoriteiten gaan ermee akkoord (akkoord van beide beoordelaars van de klinische proef en de inspecteurs van de locatie).
- In vroege fasen van klinisch onderzoek (fasen I en I/II van klinische proeven), wanneer er zeer weinig wordt gefabriceerd, dienen kalibratie-, onderhouds-, inspectie- of controlewerkzaamheden aan installaties en apparatuur met passende tussenpozen worden uitgevoerd, eventueel op basis van een risicoanalyse. De geschiktheid voor gebruik van alle apparatuur moet worden gecontroleerd voordat deze wordt gebruikt.
 - De mate van formaliteit en gedetailleerdheid van de documentatie kan worden aangepast aan het ontwikkelingsstadium. De traceerbaarheidseisen dienen echter volledig te worden geïmplementeerd.
 - Tijdens de vroege fasen van de klinische ontwikkeling (fasen I en I/II van klinische proeven) kunnen de specificaties worden gebaseerd op bredere aanvaardingscriteria, waarbij naar behoren rekening wordt gehouden met de huidige kennis van de risico's en die worden goedgekeurd door de bevoegde autoriteit die de klinische proef goedkeurt.
 - De mogelijke aanpassingen met betrekking tot de kwalificatie van lokalen en apparatuur, reinigingsvalidatie, procesvalidatie en validatie van analysemethoden worden beschreven in punt 10.

3. Personeel

3.1. Algemene beginselen

- 3.10. De ATMP-fabrikant moet beschikken over een voldoende aantal personeelsleden met de vereiste kwalificaties en praktische ervaring die passend en relevant zijn voor de beoogde handelingen.
- 3.11. Alle personeelsleden die betrokken zijn bij de fabricage of het testen van een ATMP dienen een duidelijk inzicht hebben in hun taken en verantwoordelijkheden, met inbegrip van kennis van het product waarop de toegewezen taken betrekking hebben.

3.2. Opleiding

- 3.12. Alle personeelsleden dienen een opleiding te krijgen over de GMP-beginselen die van invloed zijn op hen en dienen een initiële - en periodiekeopleiding te krijgen die relevant is voor hun taken.
- 3.13. Er moet een passende (en periodieke) opleiding worden gegeven in de eisen die specifiek zijn voor de fabricage, het testen en de traceerbaarheid van het product.
- 3.14. Personeel dat in schone ruimten werkt, moet een specifieke opleiding krijgen over aseptische fabricage, met inbegrip van de fundamentele aspecten van de microbiologie.
- 3.15. Alvorens routinematige aseptische fabricagehandelingen uit te voeren, moet het personeel met deelnemen aan een succesvolle processimulatietest (zie punt 9.5.2). Er moet ook een opleiding worden gegeven in de in punt 3.3 beschreven eisen betreffende het omkleden. De bekwaamheid van het personeel dat werkzaam is in de klasse A/B-ruimten om te voldoen aan de kledingvoorschriften moet ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld.
- 3.16. Microbiële monitoring van personeel dat in klasse A/B-ruimten werkt, moet worden uitgevoerd na kritische handelingen en bij het verlaten van de klasse A/B-ruimte. Op basis van de resultaten van het monitoringprogramma en andere relevante parameters moet een systeem van diskwalificatie van personeel worden ingesteld. Zodra een werknemer is gediskwalificeerd, moet hij opnieuw worden opgeleid/gerekwalificeerd voordat hij bij aseptische handelingen kan worden betrokken. Het is aangewezen dat de hertraining/rekwalificatie ookt de succesvolle uitvoering van een processimulatietest omvat.
- 3.17. Bovendien moet er een passende opleiding worden gegeven om de overdracht van overdraagbare ziekten van biologische grondstoffen en startmaterialen naar de werknemer en omgekeerd te voorkomen. Personeel dat met genetisch gemodificeerde organismen („ggo's”) omgaat, heeft aanvullende opleiding nodig om kruiscontaminatiesrisico's en mogelijke milieueffecten te voorkomen.
- 3.18. Schoonmaak- en onderhoudspersoneel moet ook een opleiding krijgen die relevant is voor de uitgevoerde taken, met name over maatregelen ter voorkoming van risico's voor het product, het milieu en de gezondheid.
- 3.19. Opleiding kan intern worden verzorgd. De doeltreffendheid van de opleiding moet periodiek worden beoordeeld. De opleidingsverslagen dienen te worden bijgehouden.

3.3. Hygiëne

- 3.20. Hoge normen op het gebied van persoonlijke hygiëne en netheid zijn essentieel. Er dienen hygiëneprogramma's worden opgesteld.

- 3.21. Eten, drinken, kauwen of roken, alsook de opslag van voedsel of persoonlijke medicatie dienen te worden verboden in de productie- en opslagruimte.
- 3.22. De werknemer die de handelingen verricht, moet vermijden dat hij met zijn handen het blootgestelde product of om het even welk onderdeel van de apparatuur die in contact komt met de producten rechtstreeks aanraakt.
- 3.23. Elke persoon die de fabricageruimten betreedt, dient schone kleding te dragen die geschikt is voor de fabricageactiviteit waarbij hij is betrokken, en deze kleding dient indien nodig te worden vervangen. Indien nodig dienen aanvullende beschermende kledingstukken te worden gedragen die aangepast zijn aan de uit te voeren handelingen (bijv. hoofd-, gelaats-, hand- en/of armbedekking).
- 3.24. De kleding en de kwaliteit ervan dienen geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. De kleding dient zodanig te worden gedragen dat de werknemer en het product tegen het risico van contaminatie zijn beschermd.
- 3.25. De beschrijving van de kleding die nodig is voor schone ruimten is als volgt:
- Klasse D:
haar en, in voorkomend geval, baard en snor dienen te worden bedekt. Een algemeen beschermend pak en geschikte schoenen of overschoenen zijn verplicht. Passende maatregelen dienen te worden getroffen om contaminatie te voorkomen die van buiten de schone ruimte afkomstig is.
 - Klasse C:
haar en, in voorkomend geval, baard en snor dienen te worden bedekt. Er moet een overall worden gedragen bestaande uit een of twee delen, dat aansluitend is aan de polsen en met hoge hals, in combinatie met passende schoenen of overschoenen.
Ze mogen vrijwel geen vezels of deeltjes afgeven.
 - Klasse A/B:
steriele hoofddeksels dienen het haar en, indien van toepassing, baard en snor volledig omsluiten; ze dienen in de hals van het pak worden gestopt; er moet een steriel gezichtsmasker en steriele oogafdekkingen⁷ worden gedragen om het loslaten van druppels en deeltjes te voorkomen. Er dienen geschikte gesteriliseerde, poedervrije, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel worden gedragen. De broekspijpen dienen in het schoeisel worden gestopt en de mouwen in de handschoenen. De beschermende kleding mag nagenoeg geen vezels of deeltjes afgeven, en moet deeltjes vasthouden die door het lichaam worden afgegeven.

⁷ Oogafdekkingen zijn niet vereist wanneer het gebruik ervan afbreuk doet aan het vermogen van het personeel om de toegewezen taak uit te voeren (bijv. visualisatie via de microscoop).

- 3.26. Stadskleding mag niet worden meegenomen in kleedkamers die toegang verschaffen tot ruimten van klassen B en C. Voor iedere werknemer in een klasse A/B-ruimte moet elke keer wanneer hij de schone ruimte betreedt, schone (gesteriliseerde) beschermende kledingstukken (met inbegrip van gezichtsmaskers en oogbedekkingen⁷) worden verstrekt; de noodzaak om de schone ruimte voor een andere stap in het fabricageproces/verschillende partij te verlaten en opnieuw te betreden, moet worden bepaald door het risico van de activiteit. Handschoenen dienen tijdens de handelingen regelmatig worden ontsmet. Bij het verlaten van een schone ruimte moet de integriteit van de kledij visueel worden gecontroleerd.
- 3.27. Kleding voor schone ruimten moet zo worden gereinigd en behandeld dat er geen extra contaminanten op terechtkomen die later kunnen worden afgegeven. Wanneer een werknemer in een ingeperkte ruimte werkt, moet hij beschermende kleding weggooien voordat hij de ingeperkte ruimte verlaat.
- 3.28. Polshorloges, make-up en sieraden mogen niet gedragen worden in schone ruimten.
- 3.29. Wanneer dit nodig is om het risico van kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, dienen de verplaatsingen van al het personeel worden beperkt. In het algemeen mag personeel (of enige andere persoon) niet rechtstreeks van ruimten waar blootstelling aan levende micro-organismen, ggo' s, toxinen of dieren plaatsvindt, naar ruimten gaan waar andere producten, geïnactiveerde producten of verschillende organismen worden gehanteerd. Indien een dergelijke verplaatsing onvermijdelijk is, dienen passende controlematregelen worden genomen (rekening houdend met de risico' s). Wanneer een persoon zich van de ene cleanroom naar een andere verplaatst (hogere klasse naar lagere of lagere klasse naar hogere) dienen passende ontsmettingsmaatregelen worden genomen. De voor de desbetreffende klasse vereiste kledingvoorschriften dienen te worden nageleefd.
- 3.30. Activiteiten in schone ruimten, met name wanneer aseptische handelingen aan de gang zijn, dienen tot een minimum beperkt te worden. Overmatige verspreiding van deeltjes en organismen als gevolg van te snelle bewegingen activiteit moet worden vermeden.
- 3.31. Alleen het minimum aantal personeelsleden mag in schone ruimten aanwezig zijn. Inspecties en controles dienen zo veel mogelijk buiten de schone ruimten worden uitgevoerd.
- 3.32. Er dienen maatregelen worden genomen om ervoor te zorgen dat voor de kwaliteit van het ATMP relevante gezondheidstoestanden van het personeel worden aangegeven en dat personen die lijden aan een besmettelijke ziekte die de kwaliteit van het product nadelig kan beïnvloeden of die open wonden hebben op het blootgestelde oppervlak van het lichaam, niet betrokken zijn bij de fabricage van ATMP's.

3.33. De gezondheidsmonitoring van het personeel moet in verhouding staan tot de risico's. Waar nodig moet, gelet op de specifieke risico's van het product, personeel dat zich bezighoudt met productie, onderhoud, tests en interne controles of met dierverzorging worden gevaccineerd. Het kan nodig zijn andere maatregelen te treffen om het personeel te beschermen tegen de gekende risico's van het product en de bij de fabricage daarvan gebruikte materialen.

3.4. Sleutelpersoneel

3.34. Vanwege hun essentiële rol in het kwaliteitssysteem dienen de persoon die verantwoordelijk is voor de productie, de persoon verantwoordelijk voor de kwaliteitscontrole en de bevoegde persoon worden aangesteld door de directie. In het geval van ATMP's die geheel of gedeeltelijk uit ggo's bestaan, moet de voor de bioveiligheid verantwoordelijke persoon ook door de directie worden aangesteld.

3.35. De rollen en verantwoordelijkheden van het sleutelpersoneel dienen duidelijk gedefinieerd te worden en gecommuniceerd te worden binnen de organisatie.

3.36. De voor de productie verantwoordelijke persoon moet ten minste de verantwoordelijkheid op zich nemen om ervoor te zorgen dat de fabricage wordt gedaan in overeenstemming met de desbetreffende specificaties/instructies, dat de bij de fabricage gebruikte ruimten en apparatuur worden gekwalificeerd en onderhouden en dat passende validaties worden uitgevoerd. De verantwoordelijkheden van de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole worden beschreven in punt 12.1, en de verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon worden toegelicht in punt 11.2.

3.37. Daarnaast kan, afhankelijk van de omvang en organisatiestructuur van de onderneming, een aparte eenheid worden opgericht die verantwoordelijk is voor kwaliteitsborging. In dat geval worden de verantwoordelijkheden van de voor de productie verantwoordelijke persoon en de voor de kwaliteitscontrole verantwoordelijke persoon gedeeld met de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitsborging.

3.38. De persoon die verantwoordelijk is voor de productie, de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole en - in voorkomend geval - de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitsborging, delen bepaalde verantwoordelijkheden met betrekking tot het ontwerp en de uitvoering van het farmaceutisch kwaliteitssysteem en met name wat betreft opleiding, documentatie vereisten, procesvalidatie, validatie van de vervoersomstandigheden en het reconstitutieproces (indien van toepassing), controle van de fabricageomgeving, controle van uitbestede activiteiten en kwaliteitsonderzoeken.

- 3.39. Hoewel de taken van het sleutelpersoneel kunnen worden gedelegeerd aan personen met een passende kwalificatie, mogen er geen leemten of onverklaarbare overlappingsen zijn in de verantwoordelijkheden van het sleutelpersoneel.
- 3.40. Dezelfde persoon kan de rol van verantwoordelijke voor kwaliteitscontrole en bevoegde persoon vervullen. Het is ook mogelijk dat de bevoegde persoon verantwoordelijk is voor de productie. Maar, de verantwoordelijkheid voor de productie en voor de kwaliteitscontrole kan niet door eenzelfde persoon worden waargenomen. In kleine organisaties, waar polyvalente teams zijn opgeleid in zowel kwaliteitscontrole als productieactiviteiten, is het aanvaardbaar dat eenzelfde persoon verantwoordelijk is voor beide rollen (productie en kwaliteitscontrole) met betrekking tot verschillende partijen. Voor elke partij moet de verantwoordelijkheid voor de productie en de kwaliteitscontrole van de partij berusten bij twee verschillende personen. Het is dan ook van bijzonder belang dat de onafhankelijkheid van de kwaliteitscontroleactiviteiten ten opzichte van de productieactiviteiten voor dezelfde partij duidelijk via passende schriftelijke procedures wordt vastgesteld.

4. Lokalen

4.1. Algemene beginselen

- 4.10. De lokalen dienen geschikt zijn voor de uit te voeren handelingen. Zij dienen met name zo zijn ontworpen dat de kans op externe contaminatie, op kruiscontaminatie, het risico van fouten en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van de producten tot een minimum worden beperkt.
- 4.11. Het is belangrijk dat de volgende algemene beginselen worden toegepast:
- (i) Lokalen dienen schoon te worden gehouden (desinfectie moet indien nodig worden toegepast).
 - (ii) Lokalen dienen zorgvuldig worden onderhouden ervoor zorgend dat reparatie- en onderhoudswerkzaamheden geen gevaar vormen voor de kwaliteit van producten.
 - (iii) Verlichting, temperatuur, vochtigheid en ventilatie dienen geschikt te zijn voor te verrichten activiteiten en mogen de ATMP's of de werking van de apparatuur niet nadelig beïnvloeden.
 - (iv) Er dienen passende maatregelen te worden genomen om de belangrijke omgevingsparameters te monitoren.
 - (v) De lokalen dienen zo te worden ontworpen en uitgerust dat ze maximale bescherming bieden tegen het binnendringen van insecten of andere dieren.
 - (vi) Er dienen maatregelen te worden genomen om de toegang van onbevoegde personen te voorkomen. De ruimten voor productie, opslag en kwaliteitscontrole mogen niet als doorgang worden gebruikt door

personeel dat er niet in werkt. Wanneer dit onvermijdelijk is, dienen passende controlemaatregelen worden toegepast.

(vii) De fabricage van technische giften, zoals bestrijdingsmiddelen en herbiciden, mag niet worden toegestaan in ruimten die voor de fabricage van ATMP's worden gebruikt.

4.12. Lokalen die worden gebruikt voor de fabricage van ATMP's dienen te worden gekwalificeerd (zie punt 10.1).

4.2. Faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd

4.13. De fabricage van ATMP's in een faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd, is aanvaardbaar wanneer passende risicobeperkende maatregelen worden genomen die in verhouding staan tot de risico's en bedoeld zijn om verwisseling en kruiscontaminatie te voorkomen. Punt 9.4. bevat meer informatie.

4.14. Indien in de fabricagelocatie andere geneesmiddelen dan ATMP's worden geproduceerd, kan het nodig zijn dat op basis van een risicobeoordeling ATMP's in een specifieke ruimte van de faciliteit worden gefabriceerd.

4.15. Afgescheiden productieruimten dienen te worden gebruikt voor de fabricage van ATMP's die een risico inhouden dat niet afdoende kan worden beheerst door operationele en/of technische maatregelen. Wanneer er geen afzonderlijke productieruimten zijn, moet een grondige reinigings- en ontsmettingsprocedure met gevalideerde doeltreffendheid plaatsvinden voordat in dezelfde ruimte een volgend product kan worden gefabriceerd (scheiding in de tijd).

4.16. Speciale voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij fabricageactiviteiten met infectieuze virale vectoren (bijv. oncolytische virussen): deze activiteiten dienen plaatsvinden in een afgescheiden ruimte.

Gelijktijdige fabricage van verschillende loten/producten

4.17. De fabricageactiviteiten met betrekking tot verschillende startmaterialen en/of eindproducten dienen van elkaar te worden gescheiden in plaats en/of in tijd.

4.2.1. Scheiding in plaats:

4.18. Gelijktijdige productie van twee verschillende ATMP's/loten in dezelfde ruimte is niet aanvaardbaar. Gesloten en ingeperkte systemen kunnen echter worden gebruikt om de activiteiten als volgt van elkaar te scheiden:

(a) Het gelijktijdig gebruik van meer dan één gesloten isolator (of andere gesloten systemen) in dezelfde ruimte is aanvaardbaar, mits passende beperkende maatregelen worden genomen om kruiscontaminatie of verwisseling van materialen te voorkomen, met inbegrip van gescheiden verwijdering van de afgevoerde lucht uit de isolatoren en regelmatige integriteitscontroles van de isolator.

Wanneer twee isolatoren worden gebruikt voor de verwerking van verschillende virale vectoren in dezelfde ruimte, dient er 100 % luchtafvoer uit de ruimte en de faciliteit te zijn (d.w.z. geen recirculatie). In andere gevallen kan luchtfiltratie aanvaardbaar zijn. Bovendien is het in geval van gelijktijdige productie van virale vectoren noodzakelijk in een gesloten en gescheiden afvalverwerking in één richting te voorzien.

- (b) De mogelijkheid om meer dan een bioveiligheidskabinet in dezelfde ruimte te gebruiken is alleen aanvaardbaar als er doeltreffende technische en organisatorische maatregelen worden genomen om de activiteiten te scheiden (bijv. strikte vastgelegde materiaalstromen en stromen van het personeel, geen kruisende lijnen bij het gebruik van apparatuur in dezelfde ruimte enz.). Er wordt benadrukt dat het gelijktijdige gebruik van meer dan een bioveiligheidskabinet extra risico's met zich meebrengt en daarom dient te worden aangetoond dat de genomen maatregelen doeltreffend zijn om risico's voor de kwaliteit van het product en verwisseling te voorkomen.
- (c) Het is aanvaardbaar om een fabricageactiviteit uit te voeren in een cleanroom waarin een incubator is opgesteld die voor een andere lot of een ander product wordt gebruikt, indien de lucht van de incubator gescheiden wordt afgevoerd. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het voorkomen van verwisseling.
- (d) Gelijktijdige incubatie/opslag van verschillende partijen in dezelfde incubator is alleen aanvaardbaar indien zij fysiek gescheiden zijn (bijv. afzonderlijke celculturen in gesloten recipiënten). Wanneer gelijktijdige incubatie/opslag van verschillende loten plaatsvindt zoals hierboven is beschreven, moet de fabrikant de mogelijke risico's evalueren en passende maatregelen treffen om te voorkomen dat materialen worden vermengd.
Gelijktijdige incubatie/opslag van replicatiecompetente vectoren of producten op basis daarvan, of geïnfecteerd materiaal of producten op basis daarvan met andere materialen/producten is echter niet aanvaardbaar.
- (e) De gelijktijdige productie van niet-virale vectoren in afzonderlijke afzuigkappen met laminaire stroming die in dezelfde ruimte worden opgesteld, kan, gezien hun lager risicoprofiel, aanvaardbaar zijn indien passende maatregelen worden genomen om verwisseling te voorkomen.

4.2.2. Scheiding in tijd:

- 4.26. De gehele fabricagefaciliteit of een ingeperkte productieruimte kan worden gebruikt voor de fabricage van een specifiek product op campagnebasis, indien de fabricage wordt gevolgd door een reinigingsproces met gevalideerde doeltreffendheid (zie punt 10.2).

4.3. Productieruimten

4.3.1. Ontwerp en bouw

- 4.27. Aanbevolen wordt dat de lokalen zodanig worden ontworpen dat de productie kan plaatsvinden in ruimten die met elkaar zijn verbonden in een logische volgorde die overeenkomt met de volgorde van de handelingen en de vereiste mate van netheid. Evenzo, moet de opstelling van de werkomgeving en de apparatuur en materialen geschikt zijn dat het risico op verwisseling tussen de verschillende producten of componenten ervan tot een minimum wordt beperkt, kruiscontaminatie wordt voorkomen en het risico van weglating of verkeerde toepassing van een fabricage- of controlestep tot een minimum wordt beperkt.
- 4.28. De inrichting van de lokalen dient het mogelijk maken de stromen van niet-steriele en gebruikte materialen en apparatuur te scheiden zijn van de steriele. Wanneer dit niet mogelijk is, dient het gebruik van niet-steriele en gebruikte materialen/apparatuur in tijd te worden gescheiden en dienen passende reinigingsmaatregelen te worden toegepast.
- 4.29. De productieruimten dienen doeltreffend te worden geventileerd met luchtcontrolesystemen (met inbegrip van temperatuurregeling en, waar nodig, controle van de vochtigheidsgraad en filtratie van lucht) die geschikt zijn voor zowel de behandelde producten als voor de handelingen die in deze ruimten worden uitgevoerd en voor de externe omgeving.
- 4.30. Luchtbehandelingsunits dienen zodanig te worden ontworpen, gebouwd en onderhouden dat het risico van kruiscontaminatie tussen verschillende ruimten op de fabricagelocatie wordt voorkomen en kunnen specifiek zijn voor een bepaalde ruimte. Afhankelijk van de specifieke risico's van het product dient het gebruik van eenrichtingsluchtstromingsystemen te worden overwogen.
- 4.31. In schone ruimten dienen alle blootgestelde oppervlakken glad, ondoordringbaar en ononderbroken te zijn om het verlies of de ophoping van deeltjes of micro-organismen tot een minimum te beperken en het herhaaldelijk aanbrengen van reinigings- en ontsmettingsmiddelen bij gebruik mogelijk te maken.
- 4.32. Om stofophoping tegen te gaan en de reiniging te vergemakkelijken, mogen er geen onmogelijk te reinigen uitsparingen aanwezig zijn en dienen uitstekende richels, legplanken, kasten en apparatuur tot een minimum te worden beperkt. Deuren dienen zodanig te zijn ontworpen dat onmogelijk te reinigen uitsparingen worden vermeden; schuifdeuren kunnen om deze reden ongewenst zijn.
- 4.33. Valse plafonds dienen te worden afgedicht om contaminatie vanuit de ruimte erboven te voorkomen.

- 4.34. Buizen en leidingen alsook andere voorzieningen dienen zodanig te worden geïnstalleerd dat ze geen moeilijk te reinigen uitsparingen, onverzegelde openingen en oppervlakken creëren.
- 4.35. Schone/ingeperkte ruimten dienen toegankelijk te zijn via een luchtsluis met vergrendelde deuren of door middel van passende procedurele controles om ervoor te zorgen dat beide deuren niet tegelijkertijd zijn geopend. De laatste fase van de luchtsluis moet, in rusttoestand, van dezelfde klasse zijn als de ruimte waartoe de luchtsluis toegang verschaft.
- 4.36. Kleedkamers dienen als luchtsluizen te zijn ontworpen en worden gebruikt om de verschillende fasen van het omkleden fysiek te scheiden en zo de microbiële en deeltjescontaminatie van beschermende kleding tot een minimum te beperken. Ze dienen op doeltreffende wijze met gefilterde lucht worden gespoeld. Het gebruik van aparte kleedkamers voor het betreden en verlaten van schone ruimten is soms wenselijk. In het algemeen dienen de voorzieningen voor het wassen van de handen alleen in de eerste fase van de kleedkamers aanwezig zijn.

4.3.2. Aseptische omgeving

- 4.37. De lokalen dienen geschikt te zijn voor de beoogde handelingen en adequaat te worden gecontroleerd om een aseptische omgeving te waarborgen. De maatregelen die worden genomen om een aseptische omgeving te waarborgen, dienen passend te zijn en rekening te houden met alle specifieke risico's van het product en het fabricageproces. Speciale aandacht dient te worden besteed wanneer het eindproduct geen finale sterilisatie krijgt.

Schone ruimten

- 4.38. Een kritische schone ruimte is een ruimte waar het product wordt blootgesteld aan omgevingsomstandigheden en dat bijgevolg zodanig is ontworpen dat aseptische omstandigheden worden gegarandeerd. De lucht in de directe omgeving van de kritische schone ruimte dient ook adequaat te worden gecontroleerd (schone achtergrondruimte). Schone ruimten dienen te worden voorzien van lucht die door filters met een passende efficiëntie is gegaan. Bij de vaststelling van het passende luchtclassificatieniveau moet rekening worden gehouden met de specifieke risico's waarmee de aard van het product en het fabricageproces gepaard gaan, met name of de verwerking plaatsvindt in een open of gesloten systeem (zie punt 9.5.1).
- 4.39. De classificatie van cleanrooms/luchtreinigers dient te gebeuren volgens ISO-norm 14644-1. Met het oog op kwalificatie dienen de deeltjes in de lucht van 0,5 µm of meer te worden gemeten. Deze meting moet in rust en in activiteit worden uitgevoerd. De maximaal toelaatbare deeltjesconcentratie in de lucht per klasse is als volgt:

| | Maximaal toelaatbaar aantal deeltjes van 0,5 µm of meer | | |
|--------|---|---|--|
| | In rust (ruststatus) (per m ³) | In activiteit (operationele status) (per m ³) | ISO-classificatie (In rust/in activiteit) |
| Klasse | | | |
| 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 | Not defined | 8 |

4.40. Als onderdeel van de kwalificatie van cleanrooms dient de microbiële belasting van de cleanroom in activiteit te worden gemeten. De grenswaarden voor microbiële contaminatie voor elke klasse zijn de volgende (aanbevolen waarden):

| Klasse | Luchtmonster kve/m ³ | Kweekplaatjes (diameter 90 mm) kve/4 uur* | Afdrukplaatjes (diameter 55 mm) kve/plaatjes |
|--------|------------------------------------|---|--|
| A** | < 1 | < 1 | < 1 |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

*Afzonderlijke kweekplaatjes mogen minder dan 4 uur worden blootgesteld. Wanneer de kweekplaatjes minder dan 4 uur worden blootgesteld, dienen de grenswaarden in de tabel nog steeds te worden toegepast. De kweekplaatjes dienen te worden blootgesteld voor de duur van de cruciale handelingen en dienen zoals vereist na 4 uur te worden vervangen.

** Er dient op gewezen te worden dat het verwachte resultaat voor klasse A 0 kve na kweek moet zijn; een eventuele kweek van 1 kve of meer moet resulteren in een onderzoek.

4.41. De aanwezigheid van recipiënten en/of materialen die deeltjes kunnen produceren in de schone ruimten dient tot een minimum te worden beperkt.

4.42. Adequate reiniging/ sanitisatie van schone ruimten is essentieel, met inbegrip van het verwijderen van residuen van reinigingsmiddelen/ontsmettingsmiddelen. Begassing kan nuttig zijn om microbiologische contaminatie op ontoegankelijke plaatsen te beperken. Wanneer ontsmettingsmiddelen worden gebruikt dient de doeltreffendheid ervan te worden gecontroleerd. Bijkomend is het raadzaam meer dan één type te gebruiken om de ontwikkeling van resistente stammen te voorkomen en een breder scala van biologische decontaminatiewerkin/activiteit te bekomen. Ontsmettingsmiddelen, detergents en reinigingsmiddelen die worden gebruikt in schone ruimten van de klassen A en B dienen steriel te zijn.

4.3.3. Omgevingsmonitoring

4.43. Omgevingsmonitoringsprogramma's zijn een belangrijk instrument waarmee de doeltreffendheid van de controlemaatregelen van contaminatie kan worden

beoordeeld en specifieke bedreigingen voor de zuiverheid van de producten kunnen worden geïdentificeerd. Het omgevingsmonitoringsprogramma dient de volgende parameters te omvatten: niet-levende/levende contaminatie, luchtdrukverschillen en - voor zover passende controle nodig is voor het proces - de temperatuur en de relatieve vochtigheid. De resultaten hiervan dienen te worden opgevolgd (trended).

- 4.44. De monitoringslocaties dienen te worden bepaald op basis van de risico's (bijv. op locaties met het hoogste risico op contaminatie) en de resultaten die bij de kwalificatie van de lokalen worden verkregen.
- 4.45. Het aantal monsters, het volume, de frequentie van de bewaking en de waarschuwings- en actiedrempels dienen passend te zijn en gebaseerd zijn op de risico's en de algemene controlestrategie voor de locatie. De bemonsteringsmethoden mogen geen risico van contaminatie van de fabricagehandelingen inhouden.

Niet-levende deeltjesmonitoring

- 4.46. Er dienen systemen voor de monitoring van deeltjes in lucht te worden opgezet om gegevens te verkrijgen voor het beoordelen van potentiële risico's op contaminatie en om een aseptische omgeving in de cleanroom te waarborgen. Omgevingsmonitoring wordt ook verwacht voor isolatoren en bioveiligheidskabinetten.
- 4.47. De mate van omgevingscontrole van niet-levende deeltjes en de selectie van het monitoringsysteem dienen te worden afgestemd op de specifieke risico's van het product en het fabricageproces (bijv. levende organismen). De frequentie, het volume of de duur van de bemonstering, waarschuwingsgrenzen en corrigerende maatregelen dienen geval per geval worden vastgesteld, rekening houdend met de risico's. Het monstervolume hoeft niet hetzelfde te zijn als het volume dat wordt gebruikt voor de classificatie van de cleanroom.
- 4.48. Er dienen passende waarschuwings- en actielimieten vastgesteld te worden. Om mogelijke veranderingen te identificeren die schadelijk kunnen zijn voor het proces, dienen de alarmgrenswaarden voor de klassen B tot en met D lager te zijn dan de als actielimieten gespecificeerde grenswaarden en dienen gebaseerd te zijn op de prestaties van de ruimte.
- 4.49. Het monitoringsysteem moet ervoor zorgen dat wanneer de alarmgrenswaarden worden overschreden, het probleem snel wordt geïdentificeerd (bijv. alarminstellingen). Bij overschrijding van de actielimieten dienen passende corrigerende maatregelen worden genomen. Deze dienen te worden gedocumenteerd.

4.50. De aanbevolen actielimieten zijn als volgt:

| Klasse | Aanbevolen maximumwaarden voor deeltjes $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | Aanbevolen maximumwaarden voor deeltjes $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
|--------|---|-----------|---|---------|
| | In activiteit | In rust | In activiteit | In rust |
| A | 3 520 | 3 520 | 20* | 20* |
| B | 352 000 | 3 520 | 2 900 | 29 |
| C | 3 520 000 | 352 000 | 29 000 | 2 900 |
| D | limiet op basis van de risicobeoordeling | 3 520 000 | limiet op basis van de risicobeoordeling | 29 000 |

* Vanwege de beperkingen van de monitoringapparatuur is een waarde van 20 behouden. Indien de kweekwaarden vaak onder die waarde liggen, moet ook een onderzoek worden uitgevoerd.

- 4.51. Voor ruimten van klasse A moet deeltjesmonitoring worden uitgevoerd gedurende de volledige duur van de cruciale verwerkingsfasen, met inbegrip van de montage van de apparatuur, behalve in gerechtvaardigde gevallen (wanneer bijvoorbeeld blijkt dat contaminanten tijdens het proces de deeltjesteller zouden beschadigen of voor gevaar zouden zorgen, bijv. bij levende pathogene organismen). In dergelijke gevallen moet de monitoring tijdens de montage van de apparatuur worden uitgevoerd (d.w.z. vóór blootstelling van het product aan het gevaar). Monitoring moet ook worden uitgevoerd tijdens gesimuleerde handelingen.
- 4.52. Voor ruimten van klasse B moet er deeltjesmonitoring zijn tijdens cruciale handelingen, hoewel de monitoring niet de volledige duur van de cruciale verwerkingsfasen hoeft te bestrijken. De ruimte van klasse B moet worden gemonitord met een geschikte frequentie en met een zodanig monstervolume dat veranderingen in de contaminatieniveaus kunnen worden vastgesteld.
- 4.53. Bij de vaststelling van de monitoringstrategie voor de klassen C en D moet rekening worden gehouden met de risico's en met name de aard van de handelingen.
- 4.54. Wanneer er geen cruciale handelingen in uitvoering zijn (d.w.z. in rust), dienen met passende tussenpozen monsters te worden genomen. In rusttijd mag het HVAC-systeem („Heating, Ventilation and Air-Conditioning”) niet worden onderbroken, omdat anders de kwalificatie opnieuw moet worden uitgevoerd. In geval van onderbreking moet een risicobeoordeling worden uitgevoerd om te bepalen welke acties eventueel nodig zijn, rekening houdend met de

handelingen die in de betreffende ruimten worden uitgevoerd (bijv. extra monitoring).

- 4.55. Hoewel niet vereist voor kwalificatiedoelinden, is de monitoring van de $\geq 5,0$ μm -deeltjesconcentratie in ruimten van de klassen A en B een belangrijk diagnostisch hulpmiddel voor vroegtijdige detectie van storingen. Terwijl de incidentele indicatie van $\geq 5,0$ μm -deeltjesconcentratie foutief kan zijn, is het opeenvolgend of regelmatig tellen van lage niveaus echter een indicator van een mogelijke contaminatie en moet het worden onderzocht. Dergelijke incidenten kunnen bijvoorbeeld duiden op een vroegtijdige uitval van het HVAC-systeem, een storing in de vulapparatuur of kunnen ook duiden op slechte praktijken tijdens de machine-instelling en routinebediening.

Monitoring van levensvatbare deeltjes

- 4.56. Controles om de aanwezigheid van specifieke micro-organismen in de cleanroom (bijv. gist, schimmels enz.) te detecteren moet naar behoren worden uitgevoerd. Ook voor isolatoren en bioveiligheidskabinetten wordt deeltjesmonitoring verwacht.
- 4.57. Waar aseptische handelingen worden uitgevoerd, moet de monitoring regelmatig plaatsvinden met behulp van kweekplaatjes, volumetrische lucht- en oppervlaktebemonstering (bijv. door middel van swabs en contactplaatjes). Snelle methoden voor microbiële monitoring dienen te worden overwogen en kunnen na validering van de lokalen worden vastgesteld.
- 4.58. Continue monitoring is vereist tijdens cruciale handelingen waarbij het product wordt blootgesteld aan de omgeving. Oppervlakken en personeel dienen na cruciale handelingen gemonitord te worden. Afhankelijk van de risico's kan ook extra microbiologische monitoring buiten de productie vereist zijn.
- 4.59. Voor microbiologische monitoring van schone ruimten gelden de volgende aanbevolen maximumwaarden:

| Klasse | Luchtmonster kve/m ³ | Kweekplaatjes (diameter 90 mm) kve/4 uur* | Afdrukplaatjes (diameter 55 mm) kve/plaatjes | Handschoenafdruk (5 vingers) kve/handschoen |
|--------|------------------------------------|---|---|---|
| A** | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

*Afzonderlijke kweekplaatjes mogen minder dan 4 uur worden blootgesteld. Wanneer de kweekplaatjes minder dan 4 uur worden blootgesteld, dienen de grenswaarden in de tabel nog steeds worden toegepast. De kweekplaatjes dienen te worden blootgesteld voor de duur van de cruciale handelingen en dienen zoals vereist na 4 uur te worden vervangen.

** Er dient op gewezen te worden dat het verwachte resultaat voor klasse A 0 kve na kweek moet zijn; een eventuele kweek van 1 kve of meer dient te resulteren in een onderzoek.

- 4.60. Er dienen passende alarmgrenswaarden en actielimieten te worden vastgesteld. Om mogelijke veranderingen te identificeren die schadelijk kunnen zijn voor het proces, dienen de alarmgrenswaarden voor de klassen B tot en met D lager zijn dan de als actielimieten gespecificeerde grenswaarden en gebaseerd zijn op de prestaties van de ruimte. Bij overschrijding van de actielimieten dienen passende corrigerende maatregelen worden genomen. Deze dienen te worden gedocumenteerd.
- 4.61. Indien micro-organismen in een klasse A-ruimte worden gedetecteerd, dienen zij op soortniveau worden geïdentificeerd en moet het effect ervan op de productkwaliteit en de geschiktheid van de lokalen voor de beoogde handelingen worden beoordeeld.

Luchtdruk

- 4.62. Een essentieel onderdeel van preventie van contaminatie is een adequate scheiding van de werkruimten. Om de luchtkwaliteit op peil te houden, is het belangrijk om een goede luchtstroom tot stand te brengen van de ruimten met een hogere zuiverheid naar aangrenzende, minder schone ruimten. Het is van fundamenteel belang dat ruimten met een meer zuivere lucht een aanzienlijk positief drukverschil hebben ten opzichte van aangrenzende ruimten met een minder zuivere lucht. Deze drukcascades dienen duidelijk te worden gedefinieerd en continu worden bewaakt met geschikte methoden (bijv. alarminstellingen). Aangrenzende ruimten van verschillende klassen dienen een drukverschil van 10-15 pascal te hebben (richtwaarden).
- 4.63. Om inperkingsredenen (bijv. wanneer replicatiecompetente vectoren of pathogene bacteriën worden gebruikt) kan echter negatieve druk in specifieke ruimten vereist zijn. In dergelijke gevallen dienen de negatieve drukruimten te worden omgeven door een schone ruimte met positieve druk van een passende klasse.

4.3.4. Afvoeren

- 4.64. De afvoeren dienen voldoende groot te zijn en over sifons beschikken. Afvoersystemen dienen zodanig worden ontworpen dat afvalwater doeltreffend kan worden geneutraliseerd of gedecontamineerd zodat het risico van kruiscontaminatie tot een minimum is beperkt. Open geulen dienen waar mogelijk te worden vermeden, maar als ze nodig zijn, dienen zij ondiep te zijn zodat ze gemakkelijk kunnen worden gereinigd en ontsmet. Fabrikanten worden eraan herinnerd dat voor risico's in verband met biogevaarlijk afval de lokale voorschriften dienen te worden nageleefd.
- 4.65. Schone ruimten van de klassen A en B mogen geen gootstenen of afvoeren bevatten.

4.4. Opslagruimten

- 4.66. De opslagruimten dienen over voldoende capaciteit beschikken om een geordende opslag van de verschillende categorieën materialen en producten mogelijk te maken: startmaterialen en grondstoffen, verpakkingsmaterialen, tussen-, onverpakte en eindproducten, producten in quarantaine, vrijgegeven, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen producten.
- 4.67. Opslagruimten dienen schoon en droog zijn en binnen aanvaardbare temperatuurgrenzen worden gehouden. Indien speciale opslagomstandigheden vereist zijn (bijv. temperatuur, vochtigheidsgraad), dienen deze worden gespecificeerd en bewaakt.
- 4.68. Wanneer de quarantainestatus wordt gewaarborgd door opslag in afzonderlijke ruimten, dienen deze ruimten duidelijk worden gemarkeerd en moet de toegang ervan beperkt blijven tot bevoegd personeel. Elk systeem ter vervanging van de fysieke quarantaine moet een gelijkwaardige zekerheid bieden.
- 4.69. Teruggeroepen en teruggezonden materialen/producten dienen in afzonderlijke ruimten worden opgeslagen, tenzij deze materialen/producten op elektronische wijze worden gecontroleerd. Afgewezen materialen/producten dienen te worden opgeslagen in ruimten waarvoor beperkingen gelden (bijv. afgesloten ruimten).
- 4.70. Zeer reactieve stoffen of hoogactieve producten dienen in veilige en beveiligde ruimten te worden opgeslagen.

4.5. Kwaliteitscontrolelaboratoria

- 4.71. De kwaliteitscontrolelaboratoria dienen te worden afgestemd op de handelingen die er worden uitgevoerd. Er moet voldoende ruimte te zijn om mix-up en kruiscontaminatie tijdens de onderzoeken te voorkomen. Er moet een geschikte opslagruimte zijn voor monsters en documentatie.
- 4.72. Normaal dienen laboratoria voor kwaliteitscontrole te worden gescheiden van de productieruimten. In Proces controles mogen echter worden uitgevoerd binnen de productieruimte op voorwaarde dat zij geen enkel risico voor de producten met zich meebrengen. Meer details hierover zijn te vinden in punt 12.1.

4.6. Bijkomende ruimten

- 4.73. Ontspannings- en koffieruimten dienen gescheiden te zijn van productie-, opslag- en kwaliteitscontrolelaboratoria. Toiletten en wasruimten mogen niet rechtstreeks in verbinding staan met productie-, opslag- en kwaliteitscontrolelaboratoria.
- 4.74. Lokalen waar laboratoriumdieren worden gehouden, dienen te worden geïsoleerd van productie-, opslag- en kwaliteitscontrolelaboratoria en afzonderlijke toegangs- en luchtbehandelingsfaciliteiten hebben. Er dienen

passende beperkingen te gelden op de verplaatsingen van het personeel en de bewegingen van het materiaal.

5. Apparatuur

5.1. Algemene beginselen

- 5.10. Apparatuur die bij de productie of controle wordt gebruikt, dient geschikt te zijn voor het beoogde doel en mag geen gevaar opleveren voor het product. Onderdelen van productieapparatuur die in contact komen met het product mogen geen ongewenste reactieve, additieve, adsorberende of absorberende kenmerken hebben die de kwaliteit van het product kunnen beïnvloeden. Bovendien dienen onderdelen van de apparatuur die in contact komen met cellen/weefsels steriel te zijn.
- 5.11. Grote apparatuur (bijv. reactoren, opslagcontainers) en permanent geïnstalleerde verwerkingslijnen dienen op passende wijze geïdentificeerd te worden om verwisseling te voorkomen.
- 5.12. De integriteit van de onderdelen van de apparatuur moet op passende wijze worden geverifieerd, rekening houdend met het specifieke risico van het product en het beoogde fabricageproces (bijv. zorgen voor structurele integriteit tijdens het invriezen en ontdooien).
- 5.13. De plaats en installatie van de apparatuur dient zodanig te zijn dat risico's op fouten of contaminatie tot een minimum worden beperkt. Verbindingen die onder aseptische omstandigheden dienen te worden gemaakt, dienen te worden uitgevoerd in een kritische, schone ruimte van klasse A met een schone achtergrondruimte van klasse B, tenzij vervolgens sterilisatie plaatsvindt door stomen ter plaatse of de verbinding wordt gemaakt door middel van een gevalideerd steriel systeem (bijv. steriele buislassers, aseptische verbinding met een steriel septum).
- 5.14. De weegschalen en meetapparatuur dienen een passend bereik te hebben en voldoende nauwkeurig zijn om de nauwkeurigheid van de weeghandelingen te waarborgen.
- 5.15. Het kwalificeren van relevante apparatuur dient te geschieden in overeenstemming met de beginselen in punt 10.1.
- 5.16. Defecte uitrusting dient, indien mogelijk, te worden verwijderd uit de productie- en kwaliteitscontrole ruimten, of ten minste duidelijk worden geëtiketteerd als defect.

5.2. Onderhoud, reiniging, reparatie

- 5.17. De apparatuur moet adequaat worden onderhouden:
 - (i) De apparatuur moet op welbepaalde tijdstippen worden gekalibreerd, geïnspecteerd of gecontroleerd (voor zover van toepassing) om te waarborgen dat de apparatuur correct werkt. In het geval van

computersystemen dienen de controles een evaluatie omvatten van het vermogen van het systeem om de integriteit van de gegevens te waarborgen. Van deze controles dienen adequate verslagen te worden bijgehouden.

- (ii) Ontluchtingsfilters dienen passend gekwalificeerd en onderhouden te worden en met gepaste tussenpozen (naar gelang de criticiteit van de filter) te worden vervangen. Kwalificaties kunnen worden uitgevoerd door de fabrikant of door de leverancier/fabrikant van de filter. Bij vervanging dient de filter aan een integriteitstest te worden onderworpen.
- 5.18. Passende reiniging en opslag van de apparatuur is essentieel om het risico van contaminatie van de producten te vermijden. Indien mogelijk dienen reinigingsmiddelen voor éénmalig gebruik te worden gebruikt. De reinigings- en ontsmettingsprocedures die worden toegepast op apparatuur voor veelvuldig gebruik die met het product in contact komt, dienen te worden gevalideerd zoals beschreven in punt 10.2.
- 5.19. Reparatie- en onderhoudswerkzaamheden mogen geen gevaar vormen voor de kwaliteit van de producten. Onderhouds- en reparatiewerkzaamheden dienen zoveel mogelijk buiten de schone ruimte te worden uitgevoerd. Wanneer in een schone ruimte reparatie- of reinigingswerkzaamheden worden uitgevoerd, mag de productie pas worden hervat nadat is vastgesteld dat de ruimte naar behoren is gereinigd en dat de vereiste omgevingsomstandigheden zijn hersteld.
- 5.20. Wanneer dit nodig is om het risico van kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, dient het verplaatsen van de apparatuur te worden beperkt. In het algemeen mag apparatuur niet worden verplaatst van ruimten met een hoog risico naar andere ruimten, of tussen ruimten met een hoog risico (bijv. apparatuur dat wordt gebruikt voor handelingen met cellen van geïnfecteerde donoren of voor handelingen met oncolytische virussen). Indien dit voorvalt dienen passende maatregelen te worden genomen om het risico van kruiscontaminatie te vermijden. De kwalificatiestatus van de verplaatste apparatuur moet ook opnieuw worden bekeken.

6. Documentatie

6.1. Algemene beginselen

- 6.10. Goede documentatie is een essentieel onderdeel van het kwaliteitssysteem en een sleutelement van GMP. De belangrijkste doelstelling van het gebruikte documentatiesysteem houdt het volgende in: het vastleggen, controleren, monitoren en registreren van alle activiteiten die direct of indirect een invloed kunnen hebben op de kwaliteit van geneesmiddelen. Er dienen ook verslagen te worden bijgehouden om de traceerbaarheid te waarborgen.
- 6.11. Voor het kwaliteitsborgingssysteem zijn er twee hoofdsoorten documentatie relevant: specificaties/instructies (met inbegrip van - indien van toepassing -

technische vereisten, standaardwerkvoorschriften („Standard Operating Procedures, SOP’s”) en contracten) en verslagen/rapporten.

- 6.12. De documentatie kan in diverse vormen voorkomen, met inbegrip van papieren, elektronische of fotografische documentatie of beeldmateriaal.
- 6.13. Ongeacht de vorm waarin de gegevens worden bewaard, dienen passende controles te worden uitgevoerd om de integriteit van de gegevens te waarborgen, met inbegrip van:
- (i) Implementatie van maatregelen ter bescherming van gegevens tegen onopzettelijk verlies of beschadiging, bijvoorbeeld door methoden zoals duplicatie of back-up en overdracht naar een ander opslagsysteem.
 - (ii) Uitvoering van maatregelen om de gegevens te beschermen tegen vervalsing of manipulatie door onbevoegden. Er dienen fysieke en/of logistiekecontroles te worden uitgevoerd om de toegang van onbevoegden tot computersystemen te beperken. Geschikte methoden voor preventie van ongeoorloofde toegang tot het systeem kunnen het gebruik van sleutels, pasjes, persoonlijke codes met wachtwoorden, biometrische gegevens, beperkte toegang tot de computeruitrusting en de zones voor gegevensopslag, omvatten. De omvang van de veiligheidscontroles hangt af van het belang van het computersysteem.
 - (iii) Uitvoering van maatregelen om de juistheid, volledigheid, beschikbaarheid en leesbaarheid van documenten gedurende de gehele bewaartermijn te waarborgen.
- 6.14. De inhoud van documenten moet eenduidig zijn.
- 6.15. Indien verschillende bereidingsstappen op verschillende locaties worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van verschillende bevoegde personen, is het aanvaardbaar om afzonderlijke dossiers bij te houden die uitsluitend relevante informatie met betrekking tot de activiteiten van de betreffende locatie bevatten.

6.2. Specificaties en instructies

- 6.16. De specificaties voor de materialen en het eindproduct en de productie-instructies zijn bedoeld om ervoor te zorgen dat de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de klinische studie, de consistentie van het product (geschikt naar gelang van de betreffende ontwikkelingsfase) en het vereiste kwaliteitsniveau worden nageleefd. Daarom is het belangrijk dat specificaties en instructies op de juiste wijze worden gedocumenteerd en dat ze duidelijk en gedetailleerd genoeg zijn.
- 6.17. De documenten met specificaties en instructies (met inbegrip van wijzigingen daarvan) dienen door daartoe bevoegde personen te worden goedgekeurd, ondertekend en gedateerd en de datum van inwerkingtreding moet worden

vastgesteld. Er dienen maatregelen te worden genomen om ervoor te zorgen dat alleen de huidige versie van een document wordt gebruikt.

- 6.18. De specificaties en instructies dienen tijdens de ontwikkeling en na de vergunningverlening periodiek opnieuw worden geëvalueerd en indien nodig worden bijgewerkt. Elke nieuwe versie moet gebaseerd zijn op de meest recente gegevens, de huidige gebruikte technologie en de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toelating van de klinische studie. Het moet ook de traceerbaarheid ten opzichte van het vorige document mogelijk maken.
- 6.19. Redenen voor wijzigingen dienen te worden vermeld en de gevolgen van een verandering voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het product en, indien van toepassing, voor eventuele lopende niet-klinische studies of klinische proeven dienen te worden onderzocht en gedocumenteerd. Er zij op gewezen dat wijzigingen aan de fabricagevoorschriften die in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen zijn goedgekeurd, aan de bevoegde autoriteiten dienen te worden voorgelegd (wijzigingsprocedure)⁸ en dat voor substantiële wijzigingen in het fabricageproces van een ATMP voor onderzoek ook goedkeuring door de bevoegde autoriteiten vereist is.⁹

⁸ Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 334 van 12.12.2008, blz. 7), zoals gewijzigd.

⁹ De definitie van substantiële wijziging is opgenomen in artikel 2, lid 2, punt 13, van Verordening (EU) nr. 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

6.20. Het volgende dient minimaal te worden gedocumenteerd:

(i) Specificaties voor grondstoffen, waaronder:

- beschrijving van de grondstoffen, met vermelding van de benaming en alle andere informatie die nodig is om risico's op fouten te voorkomen (bijv. gebruik van interne codes). Bovendien moet voor grondstoffen van biologische oorsprong ook de geïdentificeerde soort en het anatomische milieu waarvan de materialen afkomstig zijn, worden beschreven; voor kritische grondstoffen (bijv. sera, groeifactoren, enzymen (bijv. trypsine), cytokinen), kwaliteitseisen om de geschiktheid voor het beoogde gebruik te waarborgen, alsmede aanvaardingscriteria (zie punt 7.2); de met de leveranciers overeengekomen kwaliteitseisen dienen te worden bijgehouden (verwachtingen in het geval van ATMP's voor klinische studies worden toegelicht in punt 7.2);
- instructies voor bemonstering en testen, waar nodig (zie de punten 7.2, 12.2 en 12.3);
- opslagvoorwaarden en maximale opslagtermijn;
- vervoersvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen.

(ii) Specificaties voor startmateriaal, met inbegrip van:

- beschrijving van het startmaterialen, met inbegrip van alle relevante informatie die nodig is om risico's op fouten te voorkomen (bijv. gebruik van interne codes). Voor startmateriaal van menselijke oorsprong moet ook de leverancier en het anatomische milieu waarvan de cellen/weefsels/virussen afkomstig zijn (of, in voorkomend geval, de cellijn, de moedercelbank, het zaailot) worden beschreven;
 - kwaliteitseisen om de geschiktheid voor het beoogde gebruik te waarborgen, alsmede aanvaardingscriteria (zie punt 7.3). De met de leveranciers overeengekomen contracten en kwaliteitseisen dienen te worden bijgehouden;
 - instructies voor bemonstering en testen (zie de punten 7.3,12.2 en 12.3);
 - opslagvoorwaarden en maximale opslagtermijn;
 - vervoersvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen.
- (iii) Indien van toepassing dienen specificaties voor tussen- en onverpakte producten beschikbaar te zijn, met inbegrip van vrijgavecriteria en maximale opslagtermijn.
- (iv) Specificaties voor primaire verpakkingsmaterialen, met inbegrip van vrijgavecriteria.
- (v) Indien van toepassing, specificaties voor andere materialen die bij het fabricageproces worden gebruikt en die een cruciale invloed kunnen hebben op de kwaliteit (bijv. medische hulpmiddelen die in een gecombineerd ATMP worden gebruikt, materialen en verbruiksgoederen die een inherente biologische activiteit hebben waardoor ze cellen kunnen beïnvloeden, zoals schalen of beads met mAb-coating).
- (vi) Omschrijving van de partij. Producten die uit verschillend startmateriaal zijn verkregen, dienen als een afzonderlijke partij te worden beschouwd.
- (vii) Fabricageinstructies (met inbegrip van een beschrijving van de belangrijkste te gebruiken apparatuur) en in proces controles.
- (viii) Specificaties voor afgewerkte producten, meer bepaald:
- naam/identificatie van het product,
 - beschrijving van de farmaceutische vorm,
 - instructies voor bemonstering en testen (zie de punten 12.2 en 12.3).
 - kwalitatieve en kwantitatieve vereisten met aanvaardingsgrenzen,
 - opslag- en vervoersvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen. Indien van toepassing dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de vereisten bij cryopreservaties (bijv. snelheid van temperatuursverandering tijdens het invriezen of ontdooien) om de kwaliteit van het product te waarborgen,
 - de houdbaarheidsdatum.

- (ix) Indien van toepassing, de controlestrategie voor gevallen waarin testresultaten voor startmateriaal, tussenproducten en/of eindproducten niet beschikbaar zijn voordat het product wordt vrijgegeven (zie punt 11.3.2).
- (x) Verpakkingsinstructies voor elk product. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de traceerbaarheid van het product. Er dient op gewezen dat voor vergunde ATMP's de donatie-identificatiecode die van de weefselinstelling/bloedinstelling is ontvangen, op de buitenverpakking of, indien er geen buitenverpakking is, op de primaire verpakking moet worden vermeld. Andere etiketteringsvoorschriften zijn vastgesteld in artikel 11 van Verordening (EG) nr. 1394/2007.

ATMP's voor klinische studies: het Productspecificatiedossier

- 6.21. In het geval van ATMP's voor klinische studies moet de mate van detail van de specificaties en instructies worden aangepast aan het type product en het ontwikkelingsstadium. Gezien de ontwikkeling/verfijning van het fabricageproces en de kwaliteitscontroles die kenmerkend zijn voor onderzoeksproducten, is het van belang dat de documentatie toereikend is om de specifieke kenmerken van elke partij te kunnen identificeren. Er dient ook op gewezen te worden dat een gebrekkige beschrijving van de kenmerken van het product de aanvaardbaarheid van de resultaten van de klinische proef met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen kan belemmeren.
- 6.22. In aanvulling op de specificaties en instructies moet het Productspecificatiedossier, wanneer producten geblindeerd zijn, adequate documentatie bevatten van het systeem dat wordt gebruikt om de blinding te verzekeren. Een dergelijk systeem moet ervoor zorgen dat er blinding is en behouden blijft, maar indien nodig dat het product toch kan worden geïdentificeerd. De doeltreffendheid van de blinderingsprocedures moet worden geverifieerd.
- 6.23. Een kopie van de fabricageorder en een kopie van het goedgekeurde etiket dienen ook in het Productspecificatiedossier te worden bewaard. Aangezien het Productspecificatiedossier doorgaans onderhevig is aan wijzigingen, moet in de fabricageorder worden vermeld welke versie de fabrikant moet naleven.
- 6.24. De informatie in het Productspecificatiedossier moet de basis vormen voor de beoordeling van de geschiktheid voor de certificering en de vrijgave van een bepaalde partij door de bevoegde persoon en dient derhalve toegankelijk te zijn voor hem.

6.3. Verslagen/rapporten

- 6.25. Uit de verslagen moet blijken dat aan de relevante specificaties/instructies is voldaan. De verslagen dienen te worden aangelegd of ingevuld op het moment

dat er een actie wordt uitgevoerd. Elke wijziging aan een verslag dient te worden goedgekeurd, ondertekend en gedateerd door bevoegde personen.

6.26. De mate van detail van de documentatie varieert naar gelang van het product en het ontwikkelingsstadium. De verslagen dienen het mogelijk te maken de volledige geschiedenis van een lot te traceren. Bovendien dienen de verslagen/rapporten de basis te vormen voor de beoordeling van de geschiktheid voor certificering en vrijgave van een bepaald lot. Het volgende dient minimaal gedocumenteerd te worden:

- (i) Ontvangstbewijzen voor elke levering van grondstoffen, startmateriaal, bulk, tussenproducten en primaire verpakkingsmaterialen. De ontvangstbewijzen dienen de volgende gegevens te bevatten:
 - naam van het materiaal op de afleverbon en de verpakkingen, alsmede een eventuele interne naam en/of interne code, indien van toepassing;
 - de naam van de leverancier en naam van de fabrikant;
 - partijnummer of referentienummer van de leverancier;
 - totale ontvangen hoeveelheid;
 - datum van ontvangst;
 - uniek ontvangstnummer toegekend na ontvangst; en
 - alle relevante opmerkingen.
- (ii) Voor elke verwerkte partij dient lotdocumentatie te worden bijgehouden, die de volgende gegevens moet bevatten:
 - naam van het product en lotnummer;
 - datums en tijdstippen van aanvang, van kritische tussenstadia en van voltooiing van de productie;
 - hoeveelheden en lotnummer van elk startmateriaal;
 - hoeveelheden en lotnummer van kritische grondstoffen;
 - indien van toepassing, hoeveelheden en lotnummer van andere materialen die bij het fabricageproces worden gebruikt en die een cruciale invloed kunnen hebben op de kwaliteit (bijv. medische hulpmiddelen die in een gecombineerd ATMP worden gebruikt, materialen en verbruiksgoederen die een inherente biologische activiteit hebben waardoor ze cellen kunnen beïnvloeden, zoals schalen en beads met mAb-coating);
 - bevestiging dat de lijn vóór aanvang van de fabricage is vrijgegeven;
 - identificatie (bijvoorbeeld door middel van initialen of een ander geschikt systeem) van de werknemer die elke belangrijke stap heeft uitgevoerd en, in voorkomend geval, van de persoon die deze handelingen heeft gecontroleerd;
 - een verslag van de in proces controles;
 - identificatie van de gebruikte cleanroom en belangrijkste apparatuur;
 - het productierendement verkregen in relevante fabricagefasen;
 - opmerkingen over bijzondere problemen, waaronder details, met een ondertekende machtiging voor afwijkingen van de fabricageinstructies;
- (iii) resultaten van vrijgavetests;

- (iv) verslagen inzake omgevingsmonitoring;
- (v) lopende stabiliteitsprogramma in overeenstemming met punt 12.4 (voor vergunde ATMP's).
- (vi) de resultaten van autocontroles dienen te worden geregistreerd. De rapporten dienen alles dat tijdens de inspectie is waargenomen en in voorkomend geval voorstellen voor corrigerende maatregelen te bevatten. Verklaringen over de daarna genomen acties dienen eveneens worden geregistreerd.

6.27. alle afwijkingen dienen te worden geregistreerd en onderzocht en er dienen passende corrigerende maatregelen te worden genomen.

6.4. Overige documentatie

6.28. De fabrikant moet beschikken over passende documentatie van de beleidslijnen en de procedures die hij moet toepassen om de kwaliteit van het product te waarborgen, waaronder:

- (i) kwalificatie van lokalen en apparatuur;
- (ii) validatie van het fabricageproces (de verwachtingen voor ATMP's voor klinische studies worden beschreven in punt 10.3);
- (iii) validatie van relevante analysemethoden;
- (iv) onderhoud en kalibratie van apparatuur;
- (v) schoonmaakprocedures;
- (vi) omgevingsmonitoring;
- (vii) onderzoek naar afwijkingen en non-conformiteiten;
- (viii) procedures voor de behandeling van kwaliteitsklachten en het terugroepen van producten.

6.29 Er dienen logboeken te worden bijgehouden voor apparatuur die wordt gebruikt voor kritische fabricage- en testhandelingen.

6.30. De documentatie van bovengenoemde beleidslijnen en procedures moet worden aangepast aan het ontwikkelingsstadium. De documentatie voor de klinische proeven van fasen I en I/II kan beperkter zijn, maar verwacht wordt dat deze in latere ontwikkelingsfasen wordt vervolledigd.

6.31. Voor elke locatie die betrokken is bij de fabricage van vergunde ATMP's moet een „Site Master File” worden opgesteld. De „Site Master File” moet een beschrijving op hoog niveau bevatten van de lokalen, de activiteiten die ter plaatse worden uitgevoerd en het kwaliteitssysteem dat wordt toegepast.¹⁰

¹⁰ Fabrikanten van ATMP's kunnen de beginselen volgen die zijn vastgelegd in de toelichting bij het opstellen van een „Site Master File”, gepubliceerd in deel 4 in Eudralex (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf

6.5. Bewaring van documenten

- 6.32. Onverminderd punt 6.6 dient de documentatie van het lot (d.w.z. documenten in de lotdocumentatie, resultaten van de vrijgavetests en, in voorkomend geval, gegevens over productgerelateerde afwijkingen) gedurende één jaar na het verstrijken van de houdbaarheid van de partij waarop zij betrekking heeft of, indien dit langer is, ten minste vijf jaar na de certificering van de partij door de bevoegde persoon worden bewaard. Voor geneesmiddelen voor onderzoek dienen de bij de partij horende documenten worden bewaard gedurende ten minste vijf jaar na de voltooiing of officiële stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de partij is gebruikt.
- 6.33. Het is aanvaardbaar dat een deel van de gegevens van de partijdocumentatie in een afzonderlijk bestand wordt bewaard, op voorwaarde dat deze gegevens gemakkelijk beschikbaar zijn en ondubbelzinnig aan de desbetreffende partij zijn gekoppeld.
- 6.34. Kritische documentatie, met inbegrip van ruwe gegevens (bijv. met betrekking tot validering of stabiliteit), ter ondersteuning van gegevens in de vergunning voor het in de handel brengen, dienen te worden bewaard zolang de vergunning van kracht is. Bepaalde documentatie mag echter worden verwijderd (bijv. ruwe gegevens ter ondersteuning van validatie- of stabiliteitsverslagen) wanneer de gegevens zijn vervangen door een volledige reeks nieuwe gegevens. De redenen hiervoor dienen te worden gedocumenteerd en er moet rekening worden gehouden met de vereisten voor het bewaren van partijdocumentatie.

6.6. Traceerbaarheidsgegevens

- 6.35. Er dient een systeem te worden gecreëerd dat het mogelijk maakt cellen/weefsels in ATMP's vanaf het punt van donatie via fabricage tot en met de aflevering van het eindproduct aan de ontvanger in bidirectionele richting te volgen. Een dergelijk systeem, dat manueel of elektronisch kan zijn, dient te worden opgezet vanaf het begin van de fabricage van de partijen voor klinisch gebruik.
- 6.36. Overeenkomstig artikel 15 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 moet de traceerbaarheidsinformatie ook betrekking hebben op grondstoffen en alle stoffen die met de cellen of weefsels in contact komen.

In dit punt worden het type en de hoeveelheid gegevens beschreven die door ATMP-fabrikanten dienen te worden gegenereerd en bijgehouden.

- 6.37. De fabrikant moet ervoor zorgen dat de volgende gegevens gedurende ten minste 30 jaar na de vervaldatum van het product worden bewaard, tenzij de vergunning voor het in de handel brengen in een langere periode voorziet:

- (i) De donoridentificatiecode die van de weefselinstelling/bloedinstelling is ontvangen. Voor cellen en weefsels die niet onder Richtlijn 2004/23/EG¹¹ of Richtlijn 2002/98/EG¹² vallen, zoals cellijnen of celbanken buiten de EU, moet informatie die het mogelijk maakt de donor te identificeren, worden bewaard.

¹¹ Richtlijn 2004/23 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48).

¹² Richtlijn 2002/98 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG (PB L 33 van 8.2.2003, blz. 30).

- (ii) Interne code (of ander identificatiesysteem) die door de fabrikant wordt gegenereerd om ondubbelzinnig de weefsels/cellen te identificeren die worden gebruikt als startmateriaal gedurende het gehele fabricageproces tot op het punt van vrijgave van de partij. De fabrikant moet ervoor zorgen dat het verband tussen de interne code en de donatie-identificatiecode altijd kan worden vastgesteld. Voor startmateriaal dat niet onder Richtlijn 2004/23/EG of Richtlijn 2002/98/EG valt, moet worden gezorgd dat er altijd een verband kan worden gelegd tussen de interne code en de identificatie van de donor.
 - (iii) Identificatie (met inbegrip van het partijnummer) van kritische grondstoffen en andere stoffen die in contact komen met de cellen of weefsels die als startmateriaal worden gebruikt en die een significante invloed kunnen hebben op de veiligheid van het afgewerkte ATMP (bijv. reagentia van biologische oorsprong, scaffolds, matrices). Voor biologische materialen dienen ook de leverancier, de soort en anatomische oorsprong waarvan de materialen afkomstig zijn, worden beschreven.
 - (iv) Indien van toepassing, identificatie (met inbegrip van het partijnummer) van alle andere werkzame stoffen die in de ATMP's zijn opgenomen.
- 6.38. Wanneer xenogene cellen als startmateriaal voor ATMP's worden gebruikt, moet de informatie waarmee het donordier kan worden geïdentificeerd, gedurende 30 jaar worden bewaard.
- 6.39. Traceerbaarheidsgegevens dienen als controleerbare documenten te worden bewaard. Het is aanvaardbaar dat deze gegevens buiten de lotdocumentatie worden bewaard, mits zij gemakkelijk beschikbaar zijn en ondubbelzinnig verband houden met het desbetreffende geneesmiddel. Het opslagsysteem moet ervoor zorgen dat de traceerbaarheidsgegevens snel toegankelijk zijn in geval van een bijwerking bij de patiënt.

- 6.40. Door middel van een schriftelijke overeenkomst kan de verantwoordelijkheid voor het bewaren van de traceerbaarheidsgegevens worden overgedragen aan de houder/sponsor van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Startmateriaal en grondstoffen

7.1. Algemene beginselen

- 7.10. Bij de fabricage van ATMP's is de kwaliteit van het startmateriaal en de grondstoffen een belangrijke factor waarmee rekening dient gehouden te worden. Er dient bijzondere aandacht besteed te worden aan het voorkomen van contaminatie en het zoveel mogelijk beperken van de variabiliteit van het startmateriaal en de grondstoffen. Specificaties met betrekking tot het product (zoals die in monografieën van een farmacopee, vergunning voor het in de handel brengen/toestemming voor de klinische proef) zullen bepalen of en tot in welk stadium stoffen en materialen een bepaald bioburdenniveau kunnen hebben of steriel dienen te zijn. Voordat de stoffen en materialen in het fabricageproces geïntroduceerd worden, dient gecontroleerd te worden of ze aan de desbetreffende eisen voldoen.
- 7.11. Het gebruik van antimicrobiële stoffen kan nodig zijn om de bioburden bij het verkrijgen van levende weefsels en cellen te verminderen. Het wordt echter benadrukt dat het gebruik van antimicrobiële stoffen de eis inzake aseptische fabricage niet vervangt. Wanneer antimicrobiële stoffen worden gebruikt, dienen zij zo spoedig mogelijk verwijderd te worden, tenzij de aanwezigheid ervan in het eindproduct uitdrukkelijk voorzien is in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef (bijv. antibiotica die deel uitmaken van de matrix van het eindproduct). Bovendien is het van belang te verzekeren dat antibiotica of antimicrobiële stoffen de steriliteitstest niet verstoren en dat zij niet in het eindproduct aanwezig zijn (tenzij dit uitdrukkelijk voorzien is in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef)¹.

7.2. Grondstoffen

- 7.12. Grondstoffen dienen, gelet op het beoogde gebruik, van geschikte kwaliteit te zijn. In het bijzonder dient aangetoond te zijn dat de groeibevorderende eigenschappen van cultuurmedia geschikt te zijn voor het beoogde gebruik.
- 7.13. Voor zover mogelijk dient bij het gebruik van grondstoffen voor de fabricage van ATMP's rekening worden gehouden met de *Ph. Eur 5.2.12, general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products*. Hoewel grondstoffen van farmaceutische kwaliteit dienen te zijn, wordt erkend dat in sommige gevallen alleen materialen van onderzoekskwaliteit beschikbaar zijn. De risico's van het gebruik van materialen van onderzoekskwaliteit dienen begrepen te zijn (inclusief de risico's voor de continuïteit van de voorziening wanneer grotere hoeveelheden

¹ In Ph. Eur. hoofdstuk 2.6.1 over steriliteitstesten beschrijft het gebruik van neutraliserende stoffen voor producten die antibiotica bevatten.

producten worden gefabriceerd). Bovendien dient de geschiktheid van dergelijke grondstoffen voor het beoogde gebruik te worden gewaarborgd, ook - voor zover passend - door middel van testen (bijv. functionele test, veiligheidstest).

- 7.14. Er dienen specificaties voor grondstoffen te worden vastgesteld zoals uiteengezet in punt 6.2. In het geval van kritische grondstoffen dienen de specificaties kwaliteitseisen te bevatten om de geschiktheid voor het beoogde gebruik te waarborgen, alsmede de aanvaardingscriteria. Voor vergunde ATMP's dienen deze kwaliteitseisen overeengekomen te worden met de leverancier(s) („overeengekomen specificaties”). Voor ATMP's voor klinische studies dienen de technische specificaties voor de kritische grondstoffen waar mogelijk met de leveranciers overeengekomen te worden. De beoordeling of een specifieke grondstof kritisch is, dient door de fabrikant (of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen) uitgevoerd te worden, rekening houdend met de specifieke risico's. De genomen besluiten dienen gedocumenteerd te worden. De overeengekomen specificaties dienen betrekking te hebben op aspecten van de productie, het testen en controleren, en in voorkomend geval op andere aspecten van behandeling en distributie. De vastgestelde specificaties dienen in overeenstemming te zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of de toelating voor de klinischeproef.
- 7.15. De ATMP-fabrikant dient te controleren of de materialen van de leverancier voldoen aan de overeengekomen specificaties. Het niveau van toezicht en verdere testen door de ATMP-fabrikant dient in verhouding te staan tot de risico's van de afzonderlijke materialen. Er mag op het analysecertificaat van de leverancier worden vertrouwd als alle risico's goed begrepen zijn en er maatregelen getroffen zijn om de risico's te elimineren of tot een aanvaardbaar niveau te beperken (bijv. leverancierskwalificatie). Voor grondstoffen die in de EU vergund zijn als geneesmiddel (bijv. cytokinen, humaan serumalbumine, recombinante eiwitten) is het analysecertificaat van de leverancier niet vereist. Het gebruik van vergunde geneesmiddelen, indien beschikbaar, wordt aangemoedigd.
- 7.16. Het risico op contaminatie van grondstoffen van biologische oorsprong doorheen de toeleveringsketen dient beoordeeld te worden, met bijzondere nadruk op virale en microbiële veiligheid en overdraagbare spongiforme encefalopathie (Transmissible Spongiform Encephalopathy = „TSE”). Overeenstemming met de meest recente versie van het Richtsnoer inzake het minimaliseren van het risico op het overdragen van agentia van dierlijke spongiforme encefalopathie via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik is vereist². Wanneer er een mogelijk risico op

² Richtsnoer inzake het minimaliseren van het risico op het overdragen van agentia van dierlijke spongiforme encefalopathie via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (EMA/410/01 rev. 3)

contaminatie met mycoplasma is verbonden aan een grondstof, dient de ATMP-fabrikant het materiaal te filteren vóór gebruik (filter 0,1 µm), tenzij de leverancier van de grondstof geattesteert heeft dat de grondstof getest is en vrij is van mycoplasma.

- 7.17. Er dient ook rekening gehouden te worden met het risico op contaminatie door andere materialen die rechtstreeks in contact komen met de fabricageapparatuur of het product (zoals de media die worden gebruikt voor processimulatietests en smeermiddelen die in contact kunnen komen met het product).
- 7.18. Grondstoffen in de opslagruimte dienen naar behoren geëtiketteerd te zijn. Op de etiketten van kritische grondstoffen dient ten minste de volgende informatie vermeld te worden:
- (i) de toegewezen benaming van het product en de interne referentiecode (indien van toepassing);
 - (ii) een partijnummer dat bij de ontvangst gegeven werd;
 - (iii) opslagomstandigheden;
 - (iv) de status van de inhoud (bijv. in quarantaine, in onderzoek, vrijgegeven, afgekeurd);
 - (v) de vervaldatum of datum waarna hertesten nodig is.
- 7.19. Als er volledig geautomatiseerde opslagsystemen worden gebruikt, dienen alle bovengenoemde gegevens niet noodzakelijkerwijs in leesbare vorm op het etiket te zijn vermeld. Het gebruik van computersystemen (bijv. het gebruik van barcodes) is toegestaan.
- 7.20. Er mogen alleen grondstoffen worden gebruikt die vrijgegeven zijn door de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole.
- 7.21. De ATMP-fabrikant dient passende maatregelen te nemen om ervoor te zorgen dat kritische grondstoffen kunnen worden getraceerd om het indien nodig gemakkelijker te maken producten terug te roepen.

7.3. Startmateriaal

- 7.22. Het doneren, verkrijgen en testen van als startmateriaal gebruikte menselijke weefsels en cellen dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2004/23/EG. Voor uit bloed bereide cellen is de naleving van Richtlijn 2002/98 betreffende donatie, verkrijging en testen eveneens aanvaardbaar. De erkenning, aanwijzing, vergunning of toestemming van de leverancier van startmateriaal als bedoeld in de bovengenoemde wetgeving dient gecontroleerd te worden.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf (naar behoren bijgewerkt).

- 7.23. Wanneer de gebruikte cellen/weefsels buiten het toepassingsgebied van Richtlijn 2004/23/EG vallen of - indien van toepassing - Richtlijn 2002/98/EG (bijv. buiten de EU gevestigde cellijnen/celbanken of cellen die vóór de inwerkingtreding van de richtlijn zijn verkregen), dient de ATMP-fabrikant (of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen) passende maatregelen te nemen om de kwaliteit, veiligheid en traceerbaarheid ervan te waarborgen overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef.
- 7.24. De ATMP-fabrikant (of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen) dient kwaliteitseisen voor het startmateriaal (specificaties) vast te stellen, die overeen gekomen zijn met de leverancier(s). Deze overeengekomen specificaties dienen betrekking te hebben op aspecten van de productie, testen en controle, opslag en andere aspecten van de behandeling en distributie, voor zover van toepassing. Afhankelijk van de productkarakteristieken kunnen testen ter aanvulling van de testen als bedoeld in Richtlijn 2004/23/EG (of - indien van toepassing - Richtlijn 2002/98/EG) vereist zijn. De overeengekomen specificaties dienen in overeenstemming te zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of de toelating voor de klinischeproef.
- 7.25. De ATMP-fabrikant dient de overeenstemming van de materialen van de leverancier met de overeengekomen specificaties na te gaan. Het niveau van toezicht en verdere testen door de ATMP-fabrikant dient in verhouding te staan tot de risico's van de afzonderlijke materialen.
- 7.26. Overeenkomstig Richtlijn 2002/98/EG of Richtlijn 2004/23/EG erkende en gesuperviseerde bloed- en weefselinstellingen behoeven geen aanvullende audits door de ATMP-fabrikant om na te gaan of zij voldoen aan de eisen inzake donatie, verkrijging en testen die zijn vastgesteld in het nationale recht van de lidstaat waar de bloed-/weefselinstelling gevestigd is. Er wordt echter aanbevolen dat de overeenkomst tussen de ATMP-fabrikant en de bloed-/weefselinstelling voorziet in de mogelijkheid voor de ATMP-fabrikant om de bloed-/weefselinstelling te auditeren. Indien de overeengekomen specificaties eisen bevatten die inhouden dat de bloed-/weefselinstelling naast de activiteiten die door de bevoegde autoriteit overeenkomstig Richtlijn 2002/98/EG of Richtlijn 2004/23/EG zijn erkend en gesuperviseerd worden, nog andere activiteiten verricht (bijv. aanvullende testen), dan dient ook adequaat toezicht uitgeoefend te worden op de naleving van die aanvullende eisen.
- 7.27. Naast de specificaties voor het startmateriaal dienen in de overeenkomst tussen de ATMP-fabrikant (of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen) en de leverancier (met inbegrip van bloed- en weefselinstellingen) duidelijke bepalingen opgenomen te worden betreffende de overdracht van informatie over startmateriaal, in het bijzonder over de door de leverancier uitgevoerde testresultaten,

traceerbaarheidsgegevens en de overdracht van gezondheidsinformatie van donoren die na de levering van het startmateriaal beschikbaar kan komen en een impact kan hebben op de kwaliteit of veiligheid van de daaruit gefabriceerde ATMP's.

- 7.28. Het risico op contaminatie van het startmateriaal doorheen de toeleveringsketen dient beoordeeld te worden, met bijzondere nadruk op virale en microbiële veiligheid en overdraagbare spongiforme encefalopathie („TSE”). Overeenstemming met de meest recente versie van het richtsnoer inzake het minimaliseren van het risico op het overdragen van agentia van dierlijke spongiforme encephalopathie via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik is vereist.
- 7.29. Uitsluitend startmateriaal dat is vrijgegeven door degene die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole, mag worden gebruikt.
- 7.30. Indien de resultaten van de voor het vrijgeven van het startmateriaal vereiste test(en) lang op zich laten wachten (bijv. een steriliteitstest), kan het toegestaan zijn het startmateriaal te verwerken voordat de resultaten van de test(en) beschikbaar zijn. Het risico van het gebruik van een potentieel defect materiaal en de mogelijke gevolgen ervan voor andere partijen dienen duidelijk beoordeeld en begrepen te worden. In dergelijke gevallen mag het eindproduct alleen vrijgegeven worden als de resultaten van deze testen bevredigend zijn, tenzij passende risicobeperkende maatregelen worden genomen (zie ook sectie 11.3.2).
- 7.31. Startmateriaal in de opslagruimte dient adequaat geëtiketteerd te worden. Etiketten dienen ten minste de volgende informatie te bevatten:
- (i) de toegewezen benaming van het product en de interne referentiecode (indien van toepassing);
 - (ii) een partijnummer dat bij de ontvangst werd gegeven;
 - (iii) opslagomstandigheden;
 - (iv) de status van de inhoud (bijv. in quarantaine, in onderzoek, vrijgegeven, afgekeurd);
 - (v) de vervaldatum of datum waarna hertesten nodig is.
- 7.32. Als er volledig geautomatiseerde opslagsystemen worden gebruikt, hoeven alle bovengenoemde gegevens niet noodzakelijkerwijs in leesbare vorm op het etiket vermeld te worden. Het gebruik van geautomatiseerde systemen (bijv. het gebruik van barcodes) is toegestaan.

Verwerking van startmateriaal

- 7.33. De kwaliteit van ATMP's is afhankelijk van de kwaliteit van het startmateriaal. Cellen en weefsels van menselijke oorsprong dienen te voldoen aan de

voorschriften inzake het doneren, verkrijgen en testen als vastgesteld in Richtlijn 2004/23/EG of - indien van toepassing - Richtlijn 2002/98/EG. De verdere verwerking/fabricage daarvan dient plaats te vinden in een GMP-omgeving.

- 7.34. Wanneer echter maatregelen zoals wassen of conserveren nodig zijn om de cellen/weefsels beschikbaar te stellen, kan dit ook gebeuren in de weefsel-/bloedinstelling overeenkomstig de voorschriften van Richtlijn 2004/23/EG of - indien van toepassing - Richtlijn 2002/98/EG.
- 7.35. In uitzonderlijke gevallen kan het aanvaardbaar zijn dat de fabricage van een ATMP begint bij reeds beschikbare cellen of weefsels waarop al eerste verwerkings- en fabricagestappen zijn uitgevoerd buiten de GMP-omgeving, mits het onmogelijk is om dergelijk materiaal te vervangen door GMP-conform materiaal. Het gebruik van cellen die buiten een GMP-omgeving zijn gescheiden/geïsoleerd en gepreserveerd voor de fabricage van een ATMP dient uitzonderlijk te blijven en het is alleen mogelijk indien een risicoanalyse is uitgevoerd om de testvereisten vast te stellen die nodig zijn om de kwaliteit van het startmateriaal te waarborgen. De algehele verantwoordelijkheid voor de kwaliteit - en de impact daarvan op de veiligheid en het werkzaamheidsprofiel van het product - berust bij de ATMP-fabrikant (en/of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen), ook al zijn de activiteiten uitbesteed. De vrijgave van dergelijke cellen/weefsels voor gebruik tijdens het fabricageproces dient te geschieden door de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole na verificatie van de kwaliteit en veiligheid ervan. Bovendien dienen de bevoegde autoriteiten in het kader van de beoordeling van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef in te stemmen met de controlestrategie.
- 7.36. Voor vectoren en naakte plasmiden die gebruikt worden als startmateriaal voor de fabricage van geneesmiddelen voor genterapie zijn de GMP-beginselen van toepassing vanaf het banksysteem dat wordt gebruikt voor de fabricage van de vector of het plasmide voor genoverdracht.

Aanvullende overwegingen voor xenogene cellen en weefsels:

- 7.37. Het gebruik van xenogene cellen/weefsels bij de fabricage van ATMP's brengt extra risico's met zich mee op de overdracht van gekende en ongekende pathogenen op de mens, met inbegrip van het potentiële risico dat nieuwe besmettelijke ziekten worden geïntroduceerd. De selectie van donordieren dient daarom strikt gecontroleerd te worden. Bron-/donordieren dienen gezond te zijn en vrij van specifieke pathogenen (specific pathogen free, SPF) en in SPF-omstandigheden te zijn opgegroeid, met inbegrip van gezondheidsbewaking. Het donor-/brondier dient speciaal voor dit doel in gevangenschap te zijn gefokt (barrière-instelling). Bij de fabricage van ATMP's is het niet aanvaardbaar xenogene cellen en weefsels van wilde dieren of

slachthuizen te gebruiken. Ook mogen geen cellen en weefsels van het stichtend dier gebruikt worden.

- 7.38. Er dienen passende maatregelen genomen te worden om incidenten op te sporen en te voorkomen die een negatieve invloed kunnen hebben op de gezondheid van de bron-/donordieren of die een negatieve invloed kunnen hebben op de barrière-instelling of de SPF-status van de bron-/donordieren. Naast de overeenstemming met de regelgeving inzake TSE dienen andere accidentele agentia die zorgwekkend zijn (zoönotische ziekten, ziekten bij brondieren) bewaakt en geregistreerd te worden. Bij de opstelling van het bewakingsprogramma dient gespecialiseerd advies te worden ingewonnen.
- 7.39. In het geval van gezondheidsproblemen bij de kudde dient onderzocht te worden of dieren die ermee in contact komen verder kunnen worden gebruikt (bij de fabricage, als bron van startmateriaal en grondstoffen, bij kwaliteitscontrole- en veiligheidstesten). De genomen beslissingen dienen gedocumenteerd te worden. Er dient voorzien te worden in een terugkijkprocedure waarmee input wordt geleverd voor het besluitvormingsproces over de blijvende geschiktheid van de biologische werkzame stof of het geneesmiddel waarin de uit dieren verkregen cellen/weefsels zijn gebruikt of verwerkt. Dit besluitvormingsproces kan onder meer inhouden dat bewaarde monsters van eerdere collecties van hetzelfde donordier (indien van toepassing) opnieuw getest worden om de laatste negatieve donatie vast te stellen.
- 7.40. De wachttijd van therapeutische agentia die worden gebruikt voor de behandeling van bron-/donordieren dient gedocumenteerd te worden en gebruikt te worden om te bepalen of die dieren gedurende een bepaalde periode uit het programma verwijderd worden.

8. Zaailot- en celbanksysteem

- 8.10. Het is aanbevolen dat het systeem van moederzaailot en werkzaailoten/celbanken gebruikt wordt voor allogene producten waarvoor geen match tussen donor en patiënt nodig is. Het opzetten van zaailoten/celbanken is echter niet verplicht.
- 8.11. Wanneer zaailoten en celbanken, met inbegrip van de moeder- en werkgeneraties, worden gebruikt, dienen zij onder passende omstandigheden opgezet te worden, met inbegrip van overeenstemming met GMP zoals voorzien in deze richtsnoeren. Dit dient een adequaat gecontroleerde omgeving te omvatten ter bescherming van het zaailot, de celbank en het personeel dat ermee omgaat. Tijdens het opzetten van het zaailot en de celbank mag geen ander levend of besmettelijk materiaal (bijv. virussen, cellijnen of celstammen) gelijktijdig in dezelfde ruimte gehanteerd worden.
- 8.12. Het aantal generaties (verdubbelingen, passages) dient in overeenstemming te zijn met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef.

- 8.13. Voor stadia die voorafgaan aan de moederzaai of celbankgeneratie, dient documentatie beschikbaar te zijn ter ondersteuning van de traceerbaarheid, met inbegrip van kwesties in verband met de componenten die tijdens de ontwikkeling zijn gebruikt en die mogelijk van invloed zijn op de productveiligheid (bijv. reagentia van biologische oorsprong), vanaf de initiële bron en, indien van toepassing, genetische ontwikkeling.
- 8.14. Het wordt echter erkend dat er mogelijk geen volledige informatie beschikbaar is voor in het verleden (d.w.z. vóór de inwerkingtreding van Verordening (EG) nr. 1394/2007) opgezette zaailoten en celbanken. Het gebruik van startmateriaal afkomstig van dergelijke zaailoten/celbanken kan slechts in uitzonderlijke gevallen worden toegestaan en op voorwaarde dat de ontbrekende informatie wordt gecompenseerd door een uitvoerige karakterisatie. Bovendien dienen de bevoegde autoriteiten in het kader van de beoordeling van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef met de strategie in te stemmen.
- 8.15. De veiligheidstesten en karakterisatie van celbanken zijn belangrijk voor de consistentie van lot tot lot en om contaminatie door bijkomende agentia te voorkomen. Zaailoten en celbanken dienen zodanig opgeslagen en gebruikt te worden dat de risico's op contaminatie (bijvoorbeeld opgeslagen in de dampfase van vloeibare stikstof in gesloten containers) of wijziging tot een minimum worden beperkt. Controlemaatregelen voor de opslag van verschillende zaden/cellen in dezelfde ruimte of dezelfde apparatuur dienen vermenging te voorkomen en rekening te houden met het besmettelijke karakter van de materialen om kruiscontaminatie te voorkomen.
- 8.16. Opslagrecipiënten dienen verzegeld te worden, duidelijk te worden geëtiketteerd en bij een passende temperatuur gehouden te worden. Er dient een inventaris van de voorraad bijgehouden te worden. De opslagtemperatuur dient voortdurend bewaakt te worden en registraties dienen bewaard te worden. Afhankelijk van de criticiteit, dienen alarmsystemen overwogen te worden. Bij gebruik dient ook het vloeibare stikstofgehalte bewaakt te worden. Afwijkingen van vastgestelde grenswaarden en genomen corrigerende en preventieve maatregelen dienen geregistreerd te worden.
- 8.17. Nadat celbanken en moeder- en virale zaailoten zijn opgezet, dienen quarantaine- en vrijgaveprocedures gevolgd te worden. Bewijzen van de stabiliteit en de groei (recovery) van zaden en banken dienen gedocumenteerd te worden op een wijze die trendbeoordeling mogelijk maakt. In het geval van ATMP's voor klinische studies is een geleidelijke aanpak aanvaardbaar. Voorlopige stabiliteitsgegevens (bijv. uit eerdere ontwikkelingsfasen of uit geschikte celmodellen) dienen dus beschikbaar te zijn voordat het product in een klinische proef wordt gebruikt, en de stabiliteitsgegevens dienen bijgewerkt te worden met reële gegevens naarmate de klinische proef vordert.

- 8.18. Recipiënten die uit de cryo-opslageenheid zijn verwijderd, kunnen alleen maar worden geretourneerd als kan worden gedocumenteerd dat passende omstandigheden in stand werden gehouden.
- 8.19. De toegang tot celbanken dient beperkt te worden tot bevoegd personeel.

Celvoorraad

- 8.20. Producten op basis van cellen worden vaak verkregen uit een celvoorraad die uit een beperkt aantal passages is verkregen. In tegenstelling tot het tweelagige systeem van moeder- en werkcelbanken is het aantal productieruns uit een celvoorraad beperkt door het aantal aliquots dat na de expansie werd verkregen en bestrijkt het niet de hele levenscyclus van het product. Veranderingen in de celvoorraad (met inbegrip van het toevoegen van cellen van nieuwe donoren) dienen in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef worden vermeld en aan de daarin gestelde voorwaarden dient voldaan te worden.
- 8.21. Het is wenselijk om voorraden te splitsen en de gesplitste voorraden op verschillende locaties op te slaan om het risico op totaal verlies tot een minimum te beperken. De controles op dergelijke locaties dienen de in de voorgaande alinea's beschreven garanties te bieden.
- 8.22. Wanneer celvoorraden worden gebruikt, dienen de hantering, opslag en vrijgave van cellen te geschieden overeenkomstig de hierboven voor celbanken uiteengezette beginselen.

Celvoorraden/-banken en virale zaadvoorraden die in het verleden buiten GMP-voorwaarden zijn aangelegd vóór het in werking treden van Verordening 1394/2007.

- 8.23. Het aanleggen van nieuwe celvoorraden/banken en virale zaadvoorraden dient in overeenstemming met GMP te geschieden. In uitzonderlijke en gerechtvaardigde gevallen zou het gebruik van celvoorraden/celbanken en virale zaadvoorraden die in het verleden zijn aangelegd vóór het in werking treden van Verordening 1394/2007 zonder volledige overeenstemming met GMP toegestaan kunnen worden. In deze gevallen dient een risicoanalyse uitgevoerd te worden om vast te stellen welke testvereisten nodig zijn om de kwaliteit van het startmateriaal te waarborgen. In alle gevallen ligt de algehele verantwoordelijkheid voor de kwaliteit - evenals de gevolgen daarvan voor de veiligheid en het werkzaamheidsprofiel van het product - bij de ATMP-fabrikant en/of - indien van toepassing - bij de sponsor of houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
- 8.24. Het gebruik van startmateriaal uit celvoorraden/celbanken en virale zaadvoorraden die vóór de inwerkingtreding van Verordening (EG) nr. 1394/2007 buiten GMP-voorwaarden zijn aangelegd, dient door de bevoegde autoriteiten goedgekeurd te worden in het kader van de beoordeling van de

aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef.

9. Productie

9.1. Algemene beginselen

- 9.10. Productiehandelingen, met inbegrip van afvullen, verpakken en - indien van toepassing - cryopreservatie, dienen duidelijk omschreven procedures te volgen die opgezet zijn om de kwaliteit van het product en een consistente productie (naar gelang de desbetreffende ontwikkelingsfase) te waarborgen en om te voldoen aan de eisen in de desbetreffende vergunning voor fabricage en in de handel brengen/toestemming voor de klinische proef.
- 9.11. In het geval van ATMP's voor klinische studies kunnen de kennis en het begrip van het product beperkt zijn, met name voor vroege fasen van klinische proeven (fasen I en I/II). Daarom wordt erkend dat het fabricageproces (met inbegrip van kwaliteitscontroles) wellicht dient aangepast te worden naarmate de kennis van het proces toeneemt. In de vroege ontwikkelingsfasen is het kritisch om het fabricageproces zorgvuldig te controleren en te documenteren. Het wordt verwacht dat het fabricageproces en de kwaliteitscontroles verfijnder worden naarmate de ontwikkeling vordert.
- 9.12. De fabricageprocessen en hun controlestrategieën dienen regelmatig herzien te worden en waar nodig verbeterd te worden. Hoewel dit met name relevant is in de vroege fasen van klinische proeven, is het ook belangrijk om de nodige maatregelen te overwegen om de procesvariabiliteit te verminderen en de reproduceerbaarheid in de verschillende stadia van de levenscyclus te verbeteren.
- 9.13. Wanneer een nieuwe fabricageformule of een nieuw fabricageproces wordt goedgekeurd, dienen stappen genomen te worden om de geschiktheid ervan aan te tonen. De gevolgen van veranderingen in de fabricage voor de kwaliteit van het eindproduct en consistente productie (naar gelang van het desbetreffende ontwikkelingsstadium) dienen onderzocht te worden voorafgaand aan de implementatie. Elke wijziging van de fabricageformule of fabricagemethode dient beheerd te worden overeenkomstig de in sectie 6.2 beschreven beginselen.
- 9.14. Elke afwijking van de voorschriften of procedures dient zoveel mogelijk vermeden te worden. Als er een afwijking optreedt, dient deze schriftelijk te worden goedgekeurd door een verantwoordelijke persoon (na beoordeling van de impact ervan op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid), waarbij de bevoegde persoon zo nodig wordt betrokken. Afwijkingen dienen onderzocht te worden om de oorzaak te achterhalen en waar nodig corrigerende en preventieve maatregelen te nemen.

9.2. Behandeling van inkomende materialen en producten

- 9.15. De gehele behandeling van materialen en producten (zoals de ontvangst en quarantaine, bemonstering, opslag, etikettering en verpakking), dient gedaan te worden in overeenstemming met schriftelijke procedures of instructies en, waar nodig, geregistreerd worden. De controlestrategie moet op de risico's zijn afgestemd.
- 9.16. Alle inkomende materialen dienen gecontroleerd te worden om na te gaan of de zending overeenstemt met de bestelling. De specifieke eisen voor grondstoffen en startmateriaal worden in sectie 7 beschreven. Voor andere materialen is het steunen op de door derden (bijv. leverancier) verstrekte documentatie aanvaardbaar mits alle risico's goed begrepen zijn en passende maatregelen getroffen zijn om de risico's weg te nemen of tot een aanvaardbaar niveau te beperken (bijv. leverancierskwalificatie). Waar nodig dient verificatie en/of testen van de identiteit overwogen te worden.
- 9.17. Inkomende materialen en eindproducten dienen onmiddellijk na de ontvangst of verwerking fysiek of administratief in quarantaine geplaatst te worden, totdat zij zijn vrijgegeven voor gebruik of distributie.
- 9.18. De tussen- en bulkproducten die als zodanig aangekocht worden, dienen, nadat is nagegaan of zij aan de desbetreffende specificaties voldoen, door de verantwoordelijke voor kwaliteitscontrole te worden vrijgegeven voordat zij bij de fabricage kunnen gebruikt worden.
- 9.19. Alle materialen en producten dienen onder passende omstandigheden opgeslagen te worden om de kwaliteit te waarborgen en op een ordelijke wijze opgeslagen te worden, zodat partijen kunnen worden gescheiden en voorraadrotatie mogelijk is. Bijzondere aandacht dient besteed te worden aan de uitvoering van passende maatregelen om vermenging van autologe producten en andere specifieke producten (d.w.z. producten bestemd voor specifieke patiënten) te voorkomen.
- 9.20. Te allen tijde tijdens de verwerking, dienen alle materialen, bulkrecipiënten, belangrijke apparatuur en, in voorkomend geval, de gebruikte ruimten te worden geëtiketteerd of anderszins worden geïdentificeerd met een aanduiding van het product of het materiaal dat wordt verwerkt, de sterkte ervan (indien van toepassing) en het partijnummer. Op deze aanduiding dient in voorkomend geval ook de productiefase vermeld te staan.
- 9.21. Etiketten op recipiënten, apparatuur of lokalen dienen duidelijk en ondubbelzinnig te zijn. Vaak is het zinvol om, naast de formulering op de etiketten, kleuren te gebruiken om de status aan te geven (bijv. in quarantaine, aanvaard, afgekeurd, schoon). Er dient gecontroleerd te worden of de etiketten in overeenstemming zijn met de opslag- of verwerkingsomstandigheden (bijv. extreem lage opslagtemperaturen, waterbad).

- 9.22. De recipiënten dienen waar nodig gereinigd te worden. Schade aan recipiënten en elk ander probleem dat afbreuk zou kunnen doen aan de kwaliteit van een materiaal dient onderzocht te worden, geregistreerd te worden en aan de voor kwaliteitscontrole verantwoordelijke persoon gerapporteerd te worden.

9.3. Nutsvoorzieningen

9.3.1. Water

- 9.23. Het bij de fabricage van ATMP's gebruikte water dient van passende kwaliteit te zijn en er dienen regelmatige controles te worden uitgevoerd om de afwezigheid van contaminatie (chemische en biologische contaminatie en, in voorkomend geval, van endotoxines) na te gaan.
- 9.24. Bij het onderhoud van watersystemen dient zorgvuldig te werk gegaan te worden om het risico op microbiële proliferatie te vermijden. In het geval dat water voor injecties ter plaatse wordt gegenereerd, dient bijzondere aandacht besteed te worden aan het voorkomen van microbiële groei, bijvoorbeeld door een constante circulatie bij een temperatuur van meer dan 70°C.
- 9.25. Buizen voor water voor injectie, leidingen voor gezuiverde water en, in voorkomend geval, andere waterleidingen dienen gezuiverd te worden volgens schriftelijke procedures waarin de actielimieten voor microbiologische contaminatie en de te nemen maatregelen gespecificeerd zijn. Na elke chemische ontsmetting van een watersysteem dient een gevalideerde spoelprocedure gevolgd te worden om te verzekeren dat het ontsmettingsmiddel effectief verwijderd is.
- 9.26. Het gebruik van voorverpakt water voor injecties dat in overeenstemming is met de Europese Farmacopee³ neemt de noodzaak weg om aan te tonen dat de kwaliteit van het water geschikt is als water voor injecties zoals als bedoeld in de vorige paragrafen.

9.3.2. Medische gassen

- 9.27. De voor de fabricage van ATMP's gebruikte gassen dienen van geschikte kwaliteit te zijn.
- 9.28. Waar mogelijk dienen gassen die tijdens de verwerking rechtstreeks in contact komen met het product, in overeenstemming te zijn met de Europese Farmacopee. Het gebruik van gassen van technische kwaliteit dient ondersteund te worden door een risicoanalyse en de kwaliteit ervan dient beschreven te zijn in het dossier van de toelating voor de klinische proef/het in de handel brengen.
- 9.29. Gassen die op de aseptische werkplek terechtkomen of met het product in contact komen, dienen door steriliserende filters te worden geleid. De integriteit van kritische gasfilters dient met passende, wetenschappelijk verantwoorde tussenpozen bevestigd te worden. Voor partijen die bestemd zijn

³ Monografie 0169.

voor meer dan één patiënt, wordt over het algemeen verwacht dat de kritische gasfilters vóór de vrijgave van de partijen worden getest. Vloeibare stikstof die voor de opslag van cellen in gesloten recipiënten wordt gebruikt, hoeft niet gefilterd te worden.

9.3.3. Schone stoom

9.30. Water dat bij de fabricage van schone stoom wordt gebruikt, dient van passende kwaliteit zijn. Voor sterilisatie gebruikte stoom dient van geschikte kwaliteit te zijn en mag geen additieven bevatten in een hoeveelheid die contaminatie van het product of de apparatuur kan veroorzaken.

9.4. Preventie van kruiscontaminatie bij de productie

9.31. Voordat er met de fabricage wordt begonnen, dienen er stappen te worden ondernomen om te verzekeren dat de werkruimte en de apparatuur schoon en vrij zijn van startmateriaal, producten, productresiduen of documenten die niet nodig zijn voor de huidige handeling. Vermenging van materialen dient voorkomen te worden; speciale voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden om vermenging van autologe materialen of andere specifieke materialen te voorkomen.

9.32. In elk stadium van de productie dienen producten en materialen beschermd te worden tegen microbiële en andere vormen van contaminatie (bijv. pyrogenen/endotoxines en deeltjes (glas en andere zichtbare en niet met het blote oog zichtbare deeltjes)). Er dienen ook passende maatregelen genomen te worden om de bereiding van oplossingen, buffers en andere toevoegingen te beschermen tegen het risico van contaminatie (of binnen het aanvaarde bioburdenniveau dat in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef is vastgesteld te houden).

9.33. De risico's van kruiscontaminatie dienen beoordeeld te worden met inachtneming van de kenmerken van het product (bijv. biologische kenmerken van het startmateriaal, mogelijkheid om zuiveringstechnieken te weerstaan) en het fabricageproces (bijv. het gebruik van processen die externe microbiële contaminanten de kans geven om te groeien). Indien sterilisatie van het eindproduct niet mogelijk is, dient bijzondere aandacht besteed te worden aan de fabricagestappen waarin er blootstelling aan de omgeving plaatsvindt (bijv. afvulling).

9.34. In alle fabricagestappen die kunnen leiden tot ongewenste vorming van aerosolen (bijv. centrifugeren, werken onder vacuüm, homogenisering, sonificatie) dienen passende beperkende maatregelen genomen te worden om kruiscontaminatie te voorkomen. Bij het werken met besmettelijke materialen dienen speciale voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

9.35. Er dienen maatregelen genomen te worden om kruiscontaminatie te voorkomen die afgestemd zijn op de vastgestelde risico's. Maatregelen die kunnen worden overwogen om kruiscontaminatie te voorkomen omvatten onder meer:

- (i) Gescheiden gebouwen.
 - (ii) De toewijzing van de gehele fabricagefaciliteit of een ingeperkte productieruimte op campagnebasis (afscheiding in tijd), gevolgd door een reinigingsproces met gevalideerde doeltreffendheid.
 - (iii) Het gebruik van „gesloten systemen” voor de verwerking en de overdracht van materialen/producten tussen apparatuur.
 - (iv) Het gebruik van luchtsluizen en drukcascade om potentiële contaminanten stoffen in de lucht binnen een specifieke ruimte te houden.
 - (v) Het gebruik van wegwerptechnologieën.
 - (vi) Adequate reinigingsprocedures. De reinigingsprocedure (techniek, aantal reinigingsstappen enz.) dient aangepast te worden aan de specifieke kenmerken van het product en het fabricageproces. Er dient een risicobeoordeling uitgevoerd te worden om de noodzakelijke reinigings- en ontsmettingsprocedures vast te stellen, met inbegrip van de frequentie ervan. Er dient ten minste tussen twee partijen op passende wijze worden gereinigd/ontsmet te worden. De reinigings- en ontsmettingsprocedures dienen gevalideerd te worden zoals beschreven in sectie 10.2.
 - (vii) Andere geschikte technische maatregelen, zoals de toewijzing van bepaalde onderdelen van apparatuur (bijv. filters) aan een bepaald type product met een specifiek risicoprofiel.
 - (viii) Andere passende organisatorische maatregelen, zoals specifieke beschermende kleding in ruimten houden waar producten met een hoog risico op contaminatie worden verwerkt, het ten uitvoer leggen van adequate maatregelen voor de behandeling van afval, verontreinigd spoelwater en vervuilde kleding of het opleggen van beperkingen op de verplaatsing van personeel.
- 9.36. De controlestrategie heeft veel facetten en dient alle potentiële risico's aan te pakken en bijgevolg het volgende te omvatten: maatregelen op het niveau van de faciliteiten, apparatuur en personeel, controles op startmateriaal en grondstoffen, de toepassing van doeltreffende sterilisatie- en ontsmettingsprocedures en adequate bewakingssystemen. Het geheel van de toegepaste maatregelen dient de afwezigheid van contaminatie in de op de fabricagelocatie gefabriceerde producten te verzekeren. Er mag niet enkel worden vertrouwd op een terminaal proces of eindproducttest.
- 9.37. De doeltreffendheid van de uitgevoerde maatregelen dient periodiek volgens vastgestelde procedures te worden geëvalueerd. Deze beoordeling dient indien nodig te leiden tot corrigerende en preventieve maatregelen.
- 9.38. Accidenteel gemorst materiaal, met name van levende organismen, dient snel en veilig te worden aangepakt. Gekwalificeerde decontaminatiemaatregelen dienen beschikbaar te zijn, rekening houdend met het organisme dat bij de productie wordt gebruikt, alsook met de risico's die verbonden zijn aan het desbetreffende biologische materiaal.

9.5. Aseptische fabricage

9.5.1. Algemene beginselen

- 9.39. De meeste ATMP's kunnen niet terminaal gesteriliseerd worden. In dergelijke gevallen dient het fabricageproces aseptisch te worden uitgevoerd (dit wil zeggen onder omstandigheden die microbiële contaminatie voorkomen). Dit vereist met name dat voor elke fabricageactiviteit waarbij het product aan een risico op contaminatie kan blootgesteld worden, de volgende maatregelen ten uitvoer gelegd worden:
- (a) De fabricage dient plaats te vinden in schone ruimten met een passend zuiverheidsniveau, met name:
- Productie in een gesloten systeem, in een isolator of positieve drukisolatoren: een schone achtergrondruimte van klasse D is aanvaardbaar.
- 9.42. Isolatoren mogen pas na een passende validatie ingevoerd worden. Bij de validatie dient rekening gehouden te worden met alle kritische factoren van de isolatortechnologie, bijvoorbeeld de kwaliteit van de lucht binnen en buiten (achtergrond) de isolator, de ontsmettingsprocedure van de isolator, het overdrachtsproces en de integriteit van de isolator.
- 9.43. Routinematige bewaking dient uitgevoerd te worden en omvat frequente lektesten van de isolator en het handschoen-/mouwsysteem. De overdracht van materiaal in en uit de isolator is één van de grootste potentiële bronnen van contaminatie en behoeft passende controlemaatregelen.
- 9.44. Wanneer materialen worden toegevoegd aan het gesloten systeem of er worden uitgehaald zonder aseptische verbinding (bijv. gebruik van steriele connectoren, gebruik van filters) dan kan het systeem niet langer als gesloten beschouwd worden.
- 9.45. In uitzonderlijke omstandigheden en op voorwaarde dat dit naar behoren wordt gemotiveerd (bijv. de fabricage van het ATMP vindt plaats in de operatiezaal en het is niet mogelijk om de productie naar een externe cleanroom te verplaatsen omdat de tijd tussen de donatie en de toediening van het product zeer kort is en de patiënt ook in de operatiezaal ligt te wachten op de toediening van het ATMP) mogen gesloten systemen in een gecontroleerde maar niet-geclassificeerde omgeving geplaatst worden. De omstandigheden in de operatiezaal waarin de fabricage plaatsvindt, dienen toereikend en voldoende te zijn om de kwaliteit en veiligheid van het product te waarborgen. Benadrukt wordt dat dit alleen in uitzonderlijke gevallen aanvaardbaar is en dat het product op geen enkel moment aan de omgeving mag worden blootgesteld (bijv. ondersteunende gegevens van lektesten en drukcontroles van de apparatuur). Bovendien dient aangetoond te worden dat het verwachte klinische voordeel voor de

patiënt zwaarder weegt dan het risico dat verbonden is aan het ontbreken van een geclassificeerde achtergrond.

- Productie in een open systeem: In het algemeen geldt dat wanneer het product wordt blootgesteld aan de omgeving (bijv. werken onder laminaire luchtstroming), een kritische schone ruimte van klasse A met een schone achtergrondruimte van klasse B vereist is voor aseptische bereiding en afvulling.

De volgende beginselen zijn eveneens van toepassing:

- De bereiding van oplossingen die tijdens het proces steriel gefiltreerd dienen te worden, kan in een schone ruimte van klasse C gebeuren.
- Voor het fabricageproces van virale vectoren gelden de volgende overwegingen:
 - de expansiefase vóór de steriliserende filtratie kan worden uitgevoerd in een kritische schone ruimte van klasse A met een schone achtergrondruimte van klasse C;
 - de steriliserende filtratie en afvulling dienen uitgevoerd te worden in een kritische schone ruimte van klasse A met een schone achtergrondruimte van klasse B, tenzij een gesloten systeem met steriele verbindingen wordt gebruikt.

9.48. In het geval van ATMP's voor klinische studies die in zeer vroege fasen of „proof of concept“-proeven worden gebruikt, kunnen onder de in sectie 2.3.4 uiteengezette voorwaarden alternatieve benaderingen worden toegepast.

- Het gebruik van technologieën, zoals verwerking binnenin steriele wegwerpkits, incubatie in gesloten flessen, zakken of fermentoren⁴ in een klasse C-omgeving, kan aanvaardbaar zijn indien adequate controlemaatregelen ten uitvoer gelegd worden om het risico op kruiscontaminatie te vermijden (bijv. adequate controle van materialen, personeel en zuiverheid). Bijzondere aandacht dient besteed te worden wanneer de materialen vervolgens naar een schone ruimte van een hogere klasse worden verplaatst.

(b) Materialen, apparatuur en andere voorwerpen die in een schone ruimte worden binnengebracht, mogen geen contaminatie veroorzaken. Hiertoe dient gebruik gemaakt te worden van doorgeefautoclaven die in de wand vastzitten of andere doeltreffende procedures (bijv. H₂O₂-sluizen).

9.51. Het elders steriliseren van voorwerpen en materialen is aanvaardbaar, mits het sterilisatieproces gevalideerd is en er sprake is meervoudige verpakkingen (indien mogelijk minstens zoveel als of meer dan het aantal

⁴ Indien de gesloten flessen, zakken en fermentoren het product volledig kunnen isoleren van de omgeving, worden deze beschouwd als gesloten systemen en dan zijn de desbetreffende beginselen van gesloten systemen van toepassing.

stadia van binnenkomst in de schone ruimte) en de binnenkomst plaatsvindt via een luchtsluis met de juiste voorzorgsmaatregelen voor ontsmetting van het oppervlak. Tenzij kweekmedia gebruiksklaar worden aangeleverd (d.w.z. reeds door de leverancier gesteriliseerd), wordt aanbevolen dat de media *in situ* worden gesteriliseerd.

- 9.52. Wanneer sterilisatie van voorwerpen, materialen of apparatuur niet mogelijk is, dient een strikt gecontroleerd proces toegepast te worden om de risico's tot een minimum te beperken (bijv. behandeling van biopt met antibiotica, steriele filtratie van grondstoffen, adequate desinfectie van materialen). De doeltreffendheid van het proces dient met passende tussenpozen gecontroleerd te worden.
- (c) De toevoeging van materialen of culturen aan fermentoren en andere recipiënten en de bemonstering dienen onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden te worden uitgevoerd om contaminatie te voorkomen. Er dient verzekerd te worden dat de recipiënten correct zijn aangesloten wanneer toevoeging of bemonstering plaatsvindt. Waar mogelijk dient gebruik gemaakt te worden van in-lijn steriliserende filters voor routinematige toevoeging van gassen, media, zuren of basen, antischuimmiddelen enz. aan bioreactoren.
- 9.54. De voorwaarden voor bemonstering, toevoegingen en transfers van replicatiecompetente vectoren of materiaal van besmette donoren dienen te voorkomen dat viraal/besmet materiaal vrijkomt.

9.5.2. Validatie van aseptische verwerking

- 9.55. De validatie van aseptische verwerking dient een processimulatietest te omvatten. De aseptische processimulatietest is de uitvoering van het fabricageproces met behulp van een steriel microbiologisch groeimedium en/of placebo (bijv. kweekmedia van cellen waarvan is aangetoond dat zij de groei van bacteriën ondersteunen) om te testen of de fabricageprocedures toereikend zijn om contaminatie tijdens de productie te voorkomen. De resultaten en conclusies dienen geregistreerd te worden. De processimulatietest dient zo dicht mogelijk aan te leunen bij het routinematige fabricageproces en dient op dezelfde locaties waar de productie plaatsvindt uitgevoerd te worden. De processimulatie dient gericht te zijn op alle handelingen die door operatoren worden uitgevoerd en open processtappen bevatten. Alle mogelijke interventies en uitdagingen voor het proces (bijv. nachtwerk) dienen in acht genomen te worden.
- 9.56. Een geschikt gesimuleerd model (bijv. het gebruik van andere hulpmiddelen dan de fabricagekit („imitatiematerialen”) kan aanvaardbaar zijn, mits dit naar behoren wordt gemotiveerd.
- 9.57. Er kunnen ook alternatieve benaderingen worden ontwikkeld voor stappen die veel tijd in beslag nemen. De simulatie van kortere tijden voor bepaalde activiteiten (bijv. centrifugeren, incubatie) dient gerechtvaardigd te worden in het licht van de risico's. In sommige gevallen kan het ook aanvaardbaar zijn om het proces op te splitsen in sleutelfasen die afzonderlijk gesimuleerd

worden, mits ook de overgangen tussen elke fase worden geëvalueerd. Wanneer een ATMP in een gesloten systeem wordt gefabriceerd, dient bij de processimulatie bijzondere aandacht besteed te worden aan de stappen die betrekking hebben op de aansluitingen op het gesloten systeem.

- 9.58. Bij de fabricage van verschillende soorten ATMP's kan een matrix- of 'bracketing' benadering overwogen worden. Bij bracketing zouden alleen monsters van de uitersten van bepaalde ontwerpfactoren een volledige processimulatie ondergaan. Deze aanpak kan aanvaard worden als de verschillende producten op dezelfde manier worden behandeld (zelfde apparatuur en verwerkingsstappen). Bij een matrixbenadering kunnen media-afvullingen voor verschillende ATMP's met vergelijkbare verwerkingsstappen worden gecombineerd, mits het 'worst case' scenario onder de matrixbenadering valt. Het gebruik van bracketing en matrixing samen dient naar behoren gemotiveerd te worden.
- 9.59. Gevulde containers dienen omgekeerd te worden, zodat het medium/de placebo met alle delen van de container/de sluiting in aanraking komt, en dienen geïncubeerd te worden. De keuze van de incubatieduur en -temperatuur dient gemotiveerd te worden en dient geschikt te zijn voor het te simuleren proces en de geselecteerde media/placebo.
- 9.60. Elke contaminatie van de gevulde containers dient geïdentificeerd te worden. De resultaten dienen beoordeeld te worden, met name met betrekking tot de algemene kwaliteit van het product en de geschiktheid van het productieproces. Het streefdoel moet een nulgroei zijn. Elke vastgestelde groei dient onderzocht te worden. Indien de vastgestelde groei wijst op een mogelijk systeemfalen, dient het potentiële effect op de partijen die gefabriceerd werden sinds de laatste succesvolle simulatietest beoordeeld te worden en dienen passende corrigerende en preventieve maatregelen genomen te worden.
- 9.61. Processimulatietests ter ondersteuning van de initiële validatie dienen uitgevoerd te worden met drie opeenvolgende bevredigende simulatietesten per productieproces.
- 9.62. Processimulatie (één run) dient periodiek te worden herhaald om steeds de zekerheid te hebben dat het proces en het personeel aseptische fabricage kunnen waarborgen. De frequentie dient bepaald te worden op basis van een risicobeoordeling, maar mag in het algemeen niet lager zijn dan om de zes maanden (voor elk productieproces).
- 9.63. In geval van infrequente productie (d.w.z. als het interval tussen de productie van twee partijen meer dan zes maanden bedraagt) is het echter aanvaardbaar dat de processimulatietest vlak voor de fabricage van de volgende partij wordt uitgevoerd, op voorwaarde dat de resultaten van de processimulatietest beschikbaar zijn voordat met de fabricage wordt begonnen. Desalniettemin, bij langdurige perioden van inactiviteit (d.w.z. langer dan een jaar) dient de

validatie vóór het opnieuw opstarten van de fabricage echter met drie runs te worden uitgevoerd.

- 9.64. Bij het bepalen van de frequentie van de simulatietest dient de fabrikant ook rekening te houden met de relevantie van de media-afvultest voor de opleiding van werknemers en voor hun vermogen om in een aseptische omgeving te werken (zie sectie 3.2).
- 9.65. Er dient ook een processimulatie uitgevoerd te worden in gevallen waarin het proces ingrijpend wordt gewijzigd (bijv. wijziging van HVAC-systeem, apparatuur enz.). In dit geval zijn drie runs vereist.

9.5.3. Sterilisatie

- 9.66. De toegepaste sterilisatieprocessen dienen geschikt te zijn, rekening houdend met de specifieke kenmerken van het product. Wanneer met name het startmateriaal (bijv. chemische matrices) en grondstoffen en hulpstoffen dienen gesteriliseerd te worden, dient ervoor gezorgd te worden dat het toegepaste sterilisatieproces (bijv. warmte, bestraling, filtratie of chemische inactivatie) doeltreffend is voor het verwijderen van de contaminanten, terwijl de activiteit van het startmateriaal/de grondstoffen en de hulpstoffen behouden blijft.
- 9.67. De toegepaste sterilisatieprocessen dienen gevalideerd te zijn. Bijzondere aandacht is nodig wanneer de goedgekeurde sterilisatiemethode niet in overeenstemming is met de Europese Farmacopee. Aanvullende richtsnoeren over sterilisatiemethoden zijn te vinden in bijlage 1 bij Deel I van de GMP richtsnoeren, die gepubliceerd zijn in Volume 4 van Eudralex.
- 9.68. Oplossingen of vloeistoffen die niet in het eindcontainer kunnen worden gesteriliseerd, dienen door een steriele filter met een nominale poriëngrootte van 0,22 micron (of minder), of met ten minste equivalente eigenschappen voor het tegenhouden van micro-organismen, gefiltreerd te worden in een vooraf gesteriliseerd recipiënt.
- 9.69. De filter mag geen negatieve invloed hebben op het product (bijv. door het verwijderen van componenten of het vrijgeven van stoffen in het product). De integriteit van de steriliserende filter dient vóór gebruik gecontroleerd te worden indien wordt vermoed dat de filter door verwerking beschadigd kan zijn en dient ook onmiddellijk na gebruik in-lijn getest te worden met behulp van een geschikte methode (bijv. bubbelpunt, diffusieve stroming, waterindringing of drukhoudtest). Als de filterintegriteit niet kan worden getest (bijv. kleine partijen), dan kan een alternatieve aanpak worden toegepast, die gebaseerd dient te zijn op een risicobeoordeling. Dezelfde filter mag niet voor verschillende partijen gebruikt worden. Bovendien mag dezelfde filter niet langer dan één werkdag worden gebruikt, tenzij dit gebruik gevalideerd is.

9.6. Andere operationele beginselen

- 9.70. Kritische kwaliteitsparameters (zoals vastgesteld in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef) dienen met passende tussenpozen bewaakt te worden. Indien technisch mogelijk, wordt een continue bewaking van de sleutelprocesparameters verwacht (bijv. in bioreactoren). Elke afwijking dient geregistreerd en onderzocht te worden en de genomen maatregelen dienen ook gedocumenteerd te worden.
- 9.71. Eventueel noodzakelijke milieucontroles (zie sectie 4.3.3) dienen uitgevoerd en geregistreerd te worden.
- 9.72. Bij gebruik van chromatografieapparatuur dient een passende controlestrategie voor de matrices, de behuizingen en de bijbehorende apparatuur (aangepast aan de risico's) ten uitvoer gelegd te worden wanneer deze worden gebruikt bij fabricage in campagnes en in omgevingen met meerdere producten. Het hergebruik van dezelfde matrix in verschillende verwerkingsstadia wordt ontraden. Een dergelijk hergebruik dient ondersteund te worden door passende validatiegegevens. De aanvaardingscriteria, operationele omstandigheden, regeneratiemethoden, levensduur en ontsmettings- of sterilisatiemethoden van chromatografische kolommen dienen gedefinieerd te worden.
- 9.73. Wanneer bij de fabricage van ATMP's ioniserende straling wordt gebruikt, dient Bijlage 12 bij Deel I van de GMP Richtsnoeren, die zijn bekendgemaakt in Volume 4 van Eudralex, geraadpleegd te worden voor verdere begeleiding.

9.7. Verpakking

- 9.74. De geschiktheid van primaire verpakkingsmaterialen dient gewaarborgd te worden, rekening houdend met de kenmerken van het product en de opslagomstandigheden (bijv. producten die bij een zeer lage temperatuur dienen opgeslagen te worden). De specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen of de toelating voor de klinische proef dienen nageleefd te worden.
- 9.75. De mate van documentatie met betrekking tot het aantonen van de geschiktheid van het primaire verpakkingsmateriaal dient aangepast te zijn aan de ontwikkelingsfase. Voor de productie van vergunde ATMP's dienen de selectie, kwalificatie, goedkeuring en de handhaving van leveranciers van primaire verpakkingsmaterialen gedocumenteerd te worden.
- 9.76. ATMP's dienen op passende wijze verpakt te worden om de kwaliteit van het product tijdens opslag, behandeling en verzending te handhaven. Bijzondere aandacht dient besteed te worden aan het sluiten van de recipiënten om de integriteit en de kwaliteit van het product te waarborgen. Voor vergunde ATMP's dienen de afsluitingsprocedures gevalideerd te worden en dient de doeltreffendheid met passende tussenpozen geverifieerd te worden. Validatie met surrogaatmaterialen is aanvaardbaar wanneer materialen moeilijk voorradig zijn.

- 9.77. Er dienen controles uitgevoerd te worden om te verzekeren dat alle elektronische codelezers, etikettentellers of soortgelijke apparaten correct functioneren. De etiketten dienen compatibel te zijn met de vervoers- en opslagomstandigheden (bijv. ultralage temperaturen).
- 9.78. Voorafgaand aan het etiketteren van het product dienen de werkruimte en alle gebruikte apparatuur schoon zijn en vrij van producten, materialen of documenten die niet nodig zijn voor de huidige handeling. Er dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden om vermenging/mix-up van producten te voorkomen en om het product tegen het risico van contaminatie te beschermen.

Aanvullende vereisten voor ATMP's voor klinische studies

- 9.79. De verpakking en etikettering van ATMP's voor klinische studies zijn wellicht complexer en vatbaarder voor fouten die ook moeilijker om op te sporen zijn dan bij toegelaten geneesmiddelen, met name wanneer „geblindeerde” producten met een soortgelijk uitzicht worden gebruikt. Daarom dienen speciale voorzorgsmaatregelen genomen te worden.
- 9.80. Bij het verpakken van ATMP's voor klinische studies kan het nodig zijn om verschillende producten tegelijkertijd op dezelfde verpakkinglijn te hanteren. Het risico dat de producten zich vermengen dient tot een minimum worden beperkt door middel van passende procedures en/of speciale apparatuur en relevante geschikte opleiding van het personeel.
- 9.81. De etikettering van ATMP's voor klinische studies dient te voldoen aan de voorschriften van Verordening (EU) nr. 536/2014. Als het nodig wordt de vervaldatum te wijzigen, dan dient een aanvullend etiket op het ATMP voor onderzoek te worden aangebracht. Dit aanvullend etiket dient de nieuwe vervaldatum te vermelden en het partijnummer te hernemen. Het mag over de oude vervaldatum worden aangebracht, maar om redenen van kwaliteitscontrole niet over het oorspronkelijke partijnummer.
- 9.82. Het herverpakken en heretiketteren dient te worden uitgevoerd door gepast opgeleid personeel en in overeenstemming met desbetreffende specifieke standaardwerkvoorschriften en dient door een tweede persoon gecontroleerd te worden.
- 9.83. In het geval van geblindeerde producten dient het blinderingsstelsel beschreven te worden in het Productspecificatiedossier (zie sectie 6.2). Wanneer de fabrikant verantwoordelijk is gesteld voor het aanmaken van randomisatiecodes, dient de fabrikant aan het verantwoordelijke personeel van de onderzoekslocatie de nodige informatie ter beschikking te stellen om de blinding op te heffen voordat hij de geneesmiddelen voor onderzoek verstrekt. Speciale voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden om te voorkomen dat de blinding onopzettelijk wordt opgeheven omdat de verschillende partijen verpakkingsmateriaal een verschillend uitzicht hebben.

9.8. Eindproducten

- 9.84. Als algemeen beginsel geldt dat eindproducten in quarantaine dienen gehouden te worden totdat zij worden vrijgegeven onder voorwaarden die de fabrikant overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of de toelating voor de klinische proef heeft vastgesteld. Het wordt echter erkend dat ATMP's vanwege de korte houdbaarheidstermijn niet altijd in fysieke of administratieve quarantaine kunnen worden geplaatst. Het vrijgeven van producten voordat alle kwaliteitscontroletests zijn voltooid, wordt behandeld in sectie 11.3.2.
- 9.85. De afgepaste recipiënten met parenterale producten dienen individueel geïnspecteerd te worden op externe contaminanten of andere gebreken. Wanneer de inspectie visueel wordt uitgevoerd, dient dit onder geschikte omstandigheden van verlichting en achtergrond te gebeuren.
- 9.86. Alle geconstateerde gebreken dienen geregistreerd en onderzocht te worden. De eisen van sectie 14.1 zijn ook van toepassing op in dit stadium geconstateerde gebreken.
- 9.87. De eindproducten dienen onder adequate omstandigheden opgeslagen te worden om de kwaliteit van het product te handhaven en vermenging te voorkomen. Bijzondere aandacht dient besteed te worden aan de uitvoering van passende maatregelen om vermenging van autologe producten en andere specifieke producten (d.w.z. producten die voor specifieke patiënten bestemd zijn) te voorkomen.

9.9. Afgekeurde, teruggewonnen en geretourneerde /teruggezonden materialen

- 9.88. Afgekeurde materialen dienen duidelijk als zodanig te worden aangeduid en afzonderlijk opgeslagen te worden in ruimten met beperkte toegang (bijv. afgesloten). Startmateriaal en grondstoffen dienen ofwel aan de leveranciers te worden geretourneerd, ofwel uit de productieomgeving verwijderd te worden. Welke actie er ook ondernomen wordt, deze dient goedgekeurd en geregistreerd te worden door bevoegd personeel.
- 9.89. Het herwerken van afgekeurde producten dient een uitzonderlijk karakter te hebben. Voor vergunde ATMP's is herwerking alleen toegestaan indien deze mogelijkheid in de vergunning voor het in de handel brengen is opgenomen. In het geval van ATMP's voor klinische studies dienen de bevoegde autoriteiten op de hoogte gebracht te worden wanneer er bij wijze van uitzondering sprake is van herwerking.
- 9.90. Bovendien is het gebruik van herwerkte materialen alleen mogelijk als de kwaliteit van het eindproduct niet wordt aangetast en aan de specificaties wordt voldaan. De persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole dient na te gaan of er aanvullende testen van herwerkte eindproducten of eindproducten waarin een herwerkt product is opgenomen, nodig zijn. Er dient

documentatie bijgehouden te worden van de opwerking. Certificering door de bevoegde persoon is vereist voordat het product wordt vrijgegeven.

- 9.91. Geretourneerde producten, die de controle van de fabrikant verlaten hebben, dienen als zodanig te worden aangeduid en afgescheiden te worden opdat zij niet beschikbaar zijn voor verder klinisch gebruik, tenzij de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole na kritische evaluatie oordeelt dat hun kwaliteit zonder twijfel bevredigend is.

10. Kwalificatie en validatie

10.1. Kwalificatie van gebouwen en apparatuur

10.1.1. Algemene beginselen

- 10.10. Gebouwen en apparatuur die bij de fabricage van ATMP's gebruikt worden, dienen gekwalificeerd te zijn. Door middel van de kwalificatie van lokalen en apparatuur wordt vastgesteld dat deze lokalen en apparatuur geschikt zijn voor de beoogde handelingen.
- 10.11. Beslissingen over het reikwijdte en de omvang van de kwalificatie dienen gebaseerd te zijn op een risicobeoordeling, die gedocumenteerd dient te worden. Bij het bepalen van de kwalificatiestrategie voor de lokalen en apparatuur dient rekening gehouden te worden met het volgende:
- (a) Schone ruimten dienen gekwalificeerd te worden overeenkomstig ISO 14644-1 en met passende tussenpozen opnieuw gekwalificeerd te worden overeenkomstig ISO 14644-2. In het bijzonder wordt verwacht dat jaarlijkse een periodieke classificatietest uitgevoerd wordt (overeenkomstig ISO 14664-1), maar de frequentie kan worden uitgebreid op basis van een risicobeoordeling, de omvang van het monitoringsysteem en de gegevens die consistent in overeenstemming zijn met de aanvaardingsgrenzen of -niveaus die in het monitoringplan zijn vastgesteld.
 - (b) Indien geautomatiseerde systemen worden gebruikt, dient de validatie ervan in verhouding te staan tot het effect ervan op de kwaliteit van het product⁵. Er dienen bepalingen worden vastgesteld voor de geautomatiseerde systemen ter ondersteuning van kritische processen om te verzekeren dat continuïteit in het geval van een uitval van het systeem gegarandeerd is (bv. een handboek of een alternatief systeem).
 - (c) Voor ATMP's voor klinische studies wordt verwacht dat ten minste de geschiktheid gecontroleerd wordt van het luchtkwaliteitssysteem (overeenkomstig ISO 14644-1 en 14664-2) en van de lokalen, om afdoende het risico van microbiële contaminatie en contaminatie door

⁵ De beginselen met betrekking tot de validatie van computerapparatuur/geautomatiseerde systemen zijn vastgelegd in bijlage 11 bij deel I van de GMP Richtsnoeren, die zijn bekendgemaakt in deel 4 van Eudralex.

niet-levensvatbare deeltjes te beheersen. Elk ander aspect van de lokalen dat kritisch is met betrekking tot de specifieke risico's van het beoogde fabricageproces dient gekwalificeerd te worden (bijv. inperkingsmaatregelen bij gebruik van virale replicatiecompetente vectoren). Kritische apparatuur dient ook gekwalificeerd te worden.

- 10.15. Alvorens met de fabricage van een nieuw type ATMP te beginnen in reeds gekwalificeerde lokalen dient de fabrikant op basis van de specifieke risico's en kenmerken van het nieuwe fabricageproces/nieuwe product te beoordelen of er nood is aan een nieuwe kwalificatie. Als de lokalen bijvoorbeeld zijn gekwalificeerd voor open verwerking en een gesloten systeem wordt ingevoerd, dan kan worden aangenomen dat de (bestaande) kwalificatie van de lokalen een 'worst case scenario' dekt en dat een nieuwe kwalificatie dus niet nodig is. Wanneer de lokalen daarentegen zijn gekwalificeerd voor een eenvoudig fabricageproces en een complexer proces wordt ingevoerd dat bijvoorbeeld een extra inperkingsniveau vereist, dan is herkwalificatie vereist. Ook indien de inrichting van het lokaal ingrijpend wordt gewijzigd, dient nagegaan te worden of een herkwalificatie noodzakelijk is.
- 10.16. De faciliteiten en apparatuur dienen met passende tussenpozen opnieuw geëvalueerd te worden om te bevestigen dat zij nog altijd geschikt zijn voor de beoogde handelingen.

10.1.2. Stappen van het kwalificatieproces

De specificaties van de gebruikersvereisten vaststellen (URS):

- 10.17. De fabrikant, of in voorkomend geval de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, dient de specificaties voor de lokalen en de apparatuur vast te stellen. De URS dienen te verzekeren dat de kritische kwaliteitskenmerken van het product en de geïdentificeerde risico's gerelateerd aan de fabricageprocessen adequaat worden behandeld (bijv. maatregelen om kruiscontaminatie te voorkomen in een faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd). De geschiktheid van de materialen van de onderdelen van de apparatuur die met het product in contact komen, dient ook als onderdeel van de URS te worden behandeld.

Ontwerpkwalificatie:

- 10.18. De overeenstemming van de URS met GMP dient aangetoond en gedocumenteerd te worden.

Verificatie van overeenstemming met de URS:

- 10.19. De fabrikant of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient te verifiëren of de lokalen/apparatuur voldoen aan de gebruikersspecificaties en of ze in lijn zijn met de GMP-vereisten. Typisch gaat het hierbij om de volgende stappen:

- (a) *Installatiekwalificatie*: er dient ten minste nagegaan te worden of:
 - (i) onderdelen, apparatuur, leidingen en andere installaties conform de gebruikersspecificaties geïnstalleerd zijn,
 - (ii) bedienings- en onderhoudsinstructies zijn verstrekt (indien van toepassing), en
 - (iii) de instrumenten op geschikte wijze gekalibreerd zijn en - waar van toepassing - de bijbehorende alarmen functioneren.
- (b) *Operationele kwalificatie*: er dient getest te worden of de lokalen en apparatuur geschikt zijn om overeenkomstig hun ontwerp te functioneren (ook onder 'worst case' omstandigheden).
- (c) *Prestatiekwalificatie*: er dient getest te worden of de lokalen en apparatuur geschikt zijn om consistent te functioneren overeenkomstig de eisen van het beoogde fabricageproces (uitgaande van de 'worst case' omstandigheden). Een test met surrogaatmaterialen of gesimuleerde producten is aanvaardbaar.

10.23. Eventuele geconstateerde afwijkingen dienen aangepakt te worden voordat naar de volgende kwalificatiestap wordt overgegaan. Het wordt echter erkend dat het in sommige gevallen aangewezen kan zijn om gelijktijdig de installatiekwalificatie, de operationele kwalificatie en de prestatiekwalificatie uit te voeren. Het kan ook aanvaardbaar zijn om de procesvalidatie gelijktijdig met de prestatiekwalificatie uit te voeren.

10.24. Wanneer het vervoer en de installatie niet van invloed zijn op de functionaliteit van de apparatuur, kunnen de beoordeling van de documentatie en sommige testen op de locatie van de verkoper worden uitgevoerd (bijv. door middel van fabrieksacceptatietesten), zonder dat de desbetreffende elementen van installatiekwalificatie/operationele kwalificatie ter plaatse bij de fabrikant hoeven herhaald te worden.

10.25. Evenzo is het aanvaardbaar dat de fabrikant bij de validatie van verschillende identieke apparaten een geschikte teststrategie vaststelt op basis van een risicobeoordeling.

Documentatie:

10.26. Er dient een verslag opgesteld te worden met een samenvatting van de bereikte resultaten en de conclusies. Wanneer er kwalificatiedocumenten worden verstrekt door een derde partij (bijv. verkoper, installateurs), dan dient de ATMP-fabrikant of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te beoordelen of de verstrekte documentatie toereikend is, dan wel of er ter plaatse aanvullende tests dienen uitgevoerd te worden om de geschiktheid van de apparatuur te bevestigen (bijv. wanneer er leemten zijn in de informatie met betrekking tot het beoogde fabricageproces, wanneer de apparatuur anders dient gebruikt te worden dan door de fabrikant van de apparatuur werd beoogd enz.).

10.27. Wanneer de kwalificatie van de lokalen/apparatuur aan een derde wordt uitbesteed, zijn ook de beginselen van sectie 13 van toepassing.

10.2. Reinigingsvalidatie

10.28. De reinigingsprocedures die worden toegepast op herbruikbare instrumenten en onderdelen van apparatuur die in contact komen met het product, dienen gevalideerd te zijn.

10.29. Reinigingsvalidatie is het gedocumenteerde bewijs dat een bepaalde reinigingsprocedure contaminanten, residuen van eerdere producten en reinigingsmiddelen onder een vooraf gedefinieerde drempelwaarde effectief en op reproduceerbare wijze verwijdert. Er kan meer dan één manier zijn om reinigingsvalidatie uit te voeren. Het doel is om aan te tonen dat het reinigingsproces consistent voldoet aan de vooraf gedefinieerde aanvaardingscriteria. Het risico van microbiële en endotoxinecontaminatie dient naar behoren beoordeeld te worden.

10.30. Bij het ontwerpen van de reinigingsvalidatiestrategie dient rekening gehouden te worden met de volgende elementen:

- Factoren die van invloed zijn op de doeltreffendheid van het reinigingsproces (bijv. operatoren, spoeltijden, reinigingsapparatuur en de hoeveelheden gebruikte reinigingsmiddelen) dienen geïdentificeerd te worden. Als er variabele factoren zijn vastgesteld, dienen de 'worst case' scenario's gebruikt te worden als basis voor de reinigingsvalidatiestudies.
- De invloed van de tijd tussen de fabricage en de reiniging en tussen de reiniging en het gebruik dienen in acht genomen te worden om vuile en schone standtijden voor het reinigingsproces vast te stellen.
- Indien gerechtvaardigd door de schaarste van het startmateriaal, kunnen simulatiemiddelen worden gebruikt.

10.31. De reinigingsprocedures voor nauw verwante ATMP's hoeven niet individueel gevalideerd te worden. Een enkele validatiestudie waarin het 'worst case' scenario in aanmerking genomen wordt, is aanvaardbaar.

10.32. Reinigingsvalidatie dient beschreven te worden in een document, dat volgende punten omvat:

- (i) *Gedetailleerde reinigingsprocedure voor elk apparaat*: groeperende benaderingen⁶ zijn aanvaardbaar indien dit naar behoren wordt gemotiveerd (bijv. het schoonmaken van vaten die hetzelfde ontwerp hebben, maar een verschillende capaciteit). Wanneer gelijksoortige

⁶ In het ontwerp wordt ervan uitgegaan dat validatie van de uitersten ook de validatie van de tussenniveaus vertegenwoordigt.

types van apparatuur gegroepeerd worden, dient de selectie van het specifieke apparaat voor reinigingsvalidatie gemotiveerd te worden. De keuze van de apparatuur dient representatief te zijn voor het 'worst case' scenario (bijvoorbeeld het recipiënt met de grootste capaciteit).

- (ii) *Procedures voor de bemonstering:* De bemonstering kan worden uitgevoerd door middel van een swabstaal en/of spoelstaal of op een andere wijze, afhankelijk van de fabricageapparatuur. De bemonsteringsmaterialen en -methode mogen het resultaat niet beïnvloeden. Voor bemonstering met swabs dienen monsters genomen te worden van locaties die als „worst case” zijn aangeduid. Er dient aangetoond te worden dat het mogelijk is om het product op te sporen ('recovery') op alle materialen die in contact komen met het product en met alle gebruikte bemonsteringsmethoden.
- (iii) *Te gebruiken gevalideerde analysemethoden.*
- (iv) *Aanvaardingscriteria,* met inbegrip van de wetenschappelijke motivering voor de vastgestelde specifieke grenswaarden.

10.33. De reinigingsprocedure dient een passend aantal keren uitgevoerd te worden op basis van een risicobeoordeling en dient te voldoen aan de aanvaardingscriteria om aan te tonen dat de reinigingsmethode gevalideerd is (meestal minimaal drie opeenvolgende partijen). Reinigingsvalidatie kan worden beperkt of niet nodig zijn indien bij het fabricageproces alleen wegwerpproducten worden gebruikt.

10.34. Een visuele controle op reinheid is een belangrijk onderdeel van de aanvaardingscriteria voor reinigingsvalidatie. Het is echter niet algemeen aanvaard dat alleen dit criterium wordt gebruikt. Herhaaldelijk reinigen en opnieuw testen totdat aanvaardbare residuresultaten worden verkregen, wordt evenmin als een aanvaardbare benadering beschouwd.

Benadering voor ATMP's voor klinische studies

10.35. Voor ATMP's voor klinische studies is reinigingsverificatie aanvaardbaar. In dergelijke gevallen dient de verificatie voldoende gegevens voort te brengen om te kunnen concluderen dat de apparatuur schoon is en beschikbaar voor verder gebruik is.

10.3. Procesvalidatie

10.36. Procesvalidatie is het gedocumenteerde bewijs dat het fabricageproces consistent een resultaat kan opleveren binnen specifieke parameters. Hoewel erkend wordt dat een zekere mate van variabiliteit van het eindproduct door de kenmerken van het startmateriaal intrinsiek is aan ATMP's, is het doel van de procesvalidatie voor ATMP's om aan te tonen dat de kenmerken van het eindproduct binnen een bepaald bereik vallen (overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen).

- 10.37. De procesvalidatiestrategie dient vastgelegd te worden in een document („validatieprotocol”). In het protocol dienen de kritische procesparameters, kritische kwaliteitskenmerken en de bijbehorende aanvaardingscriteria op basis van ontwikkelingsgegevens of gedocumenteerde proceskennis te worden gedefinieerd (en waar nodig gemotiveerd). De gekozen benadering dient gemotiveerd te worden. In voorkomend geval dient het protocol andere (niet-kritische) kenmerken en parameters te identificeren die tijdens de validatie dienen onderzocht of gecontroleerd te worden, en de redenen voor de opname ervan te vermelden.
- 10.38. Het volgende dient ook in het protocol gespecificeerd te worden:
- (i) Lijst van de te gebruiken apparatuur/faciliteiten (met inbegrip van meet-, bewakings- en registratieapparatuur) en de kalibratiestatus.
 - (ii) Lijst van analysemethoden en de wijze waarop deze dienen gevalideerd te worden, indien van toepassing.
 - (iii) Voorgestelde in-proces controles met aanvaardingscriteria en de reden(en) waarom de in-proces controle is geselecteerd.
 - (iv) Indien nodig, aanvullende testen die dienen uitgevoerd te worden en de betreffende aanvaardingscriteria.
 - (v) Het bemonsteringsplan en de motivering daarvoor.
 - (vi) Methoden voor het registreren en evalueren van resultaten.
 - (vii) Het proces voor het vrijgeven en certificeren van partijen (indien van toepassing).
 - (viii) Specificaties voor het eindproduct (zoals bepaald in de vergunning voor het in de handel brengen).
- 10.39. Er wordt algemeen aanvaard dat ten minste drie opeenvolgende partijen die onder routine-omstandigheden worden gefabriceerd, een validatie van het proces vormen. Een alternatief aantal partijen kan gerechtvaardigd zijn rekening houdend met: het feit of standaardfabricagemethoden worden gebruikt, of soortgelijke producten of processen reeds op de locatie gebruikt worden, de variabiliteit van het startmateriaal (autoloog v. allogeen), de klinische indicatie (zeldzame ziekte: slechts enkele partijen zullen geproduceerd worden).
- 10.40. De beperkte beschikbaarheid van de cellen/weefsels, die typisch is voor de meeste ATMP's, vereist pragmatische benaderingen. De procesvalidatiebenadering dient rekening te houden met de beschikbare hoeveelheden weefsels/cellen en dient de nadruk te leggen op het zo veel mogelijk lering te trekken over het proces uit elke verwerkte partij. Een beperkte procesvalidatie dient waar mogelijk gecompenseerd te worden door aanvullende in-proces testen om aan te tonen dat de productie consistent is.

Validatie met surrogaatmateriaal

- 10.41. Het gebruik van surrogaatmateriaal kan aanvaardbaar zijn wanneer er een tekort is aan startmateriaal (bijv. autologe ATMP's, allogeen in het geval van donor-match scenario, allogeen wanneer er geen expansie van cellen tot een moedercelbank is). De representativiteit van het surrogaatstartmateriaal dient beoordeeld te worden, met inbegrip van bijvoorbeeld de leeftijd van de donor, het gebruik van materialen van gezonde donoren, anatomische bron (bijv. dijbeen versus bekkenkam) of andere verschillende karakteristieken (bijv. gebruik van representatieve celsoorten of gebruik van cellen met een hoger passagenummer dan voorzien in de productspecificaties).
- 10.42. Waar mogelijk dient overwogen te worden om het gebruik van surrogaatmaterialen aan te vullen met monsters van het werkelijke startmateriaal voor sleutelaspecten van het fabricageproces. Bijvoorbeeld, in het geval van een ATMP op basis van modificatie van autologe cellen om een genetische aandoening te behandelen, kan de procesvalidatie op basis van de autologe cellen (die door de aandoening zijn aangetast) beperkt worden tot die delen van het proces die zich richten op de genetische modificatie zelf. Andere aspecten kunnen gevalideerd worden met behulp van een representatief surrogaatceltype.

Gelijktijdige validatiebenaderingen

- 10.43. Indien het startmateriaal slechts beperkt beschikbaar is en/of indien er een sterke baten-ricoverhouding voor de patiënt is, kan een gelijktijdige validatie aanvaardbaar zijn. De beslissing om gelijktijdige validatie uit te voeren dient gemotiveerd te worden en er dient een protocol te worden vastgesteld. Vervolgens dienen de gegevens van de fabricage van partijen regelmatig gecontroleerd te worden om te bevestigen dat het fabricageproces in staat is te waarborgen dat aan de specificaties van de vergunning voor het in de handel brengen voldaan wordt.
- 10.44. Wanneer voor een gelijktijdige validatie is gekozen, dienen er voldoende gegevens te zijn om de conclusie te ondersteunen dat de partij aan de vastgestelde criteria voldoet. De resultaten en conclusies dienen voorafgaand aan de certificering van de partij formeel gedocumenteerd te worden en beschikbaar te zijn voor de bevoegde persoon voorafgaand aan de lotcertificatie.

Validatiestrategie voor nauw verwante producten

- 10.45. Wanneer hetzelfde fabricageplatform wordt gebruikt voor een aantal nauw verwante producten (bijv. genetisch gemodificeerde cellen waarbij virale vectoren volgens hetzelfde fabricageproces worden gefabriceerd), dient de reikwijdte van de valideringswerkzaamheden voor elk nieuw product gebaseerd te zijn op een gerechtvaardigde en gedocumenteerde risicobeoordeling van het proces. Hierbij moet rekening worden gehouden met de mate van proceskennis, met inbegrip van de bestaande relevante

procesvalidatiewerkzaamheden, voor elke significante stap in het proces. Voor zover de andere fabricagestappen gelijk blijven, is het dus mogelijk de validatie te beperken tot de stappen die nieuw zijn in het proces.

ATMP's voor klinische studies

- 10.46. Het fabricageproces voor ATMP's voor klinische studies wordt niet verwacht gevalideerd te zijn, maar er dienen passende bewakings- en controlemaatregelen ten uitvoer gelegd te worden om ervoor te zorgen dat aan de eisen in de toelating voor de klinische proef voldaan wordt. Daarnaast wordt verwacht dat de aseptische processen (en, waar van toepassing, sterilisatieprocessen) gevalideerd zijn.
- 10.47. Gedurende de gehele ontwikkeling dienen procesvalidatie-/evaluatiegegevens verzameld te worden. Er zij op gewezen dat het voor het geval dat de klinische proef wordt gebruikt ter ondersteuning van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, het belangrijk is om aan te tonen dat het fabricageproces van het ATMP voor onderzoek een consistente productie waarborgt.

10.4. Validatie van testmethoden.

- 10.48. De validatie van analysemethoden is bedoeld om te verzekeren dat de analysemethoden geschikt zijn voor het beoogde doel. Analyseprocedures, die worden beschreven in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat, of die verband houden met een productspecifieke monografie en volgens de monografie worden uitgevoerd, worden gewoonlijk als gevalideerd beschouwd. In dergelijke gevallen dient nagegaan te worden of de gevalideerde test geschikt is voor het beoogde doel.
- 10.49. Alle analysemethoden dienen in het stadium van de vergunningaanvraag gevalideerd zijn.

ATMP's voor klinische studies

- 10.50. Tijdens de klinische ontwikkeling kan een geleidelijke aanpak toegepast worden:
- 'First in man' proeven en verkennende klinische studies: steriliteitstesten en microbiële analyses dienen gevalideerd te worden. Bovendien dienen ook andere tests die bedoeld zijn om de veiligheid van de patiënt te waarborgen gevalideerd te zijn (bijv. wanneer retrovirale vectoren worden gebruikt, dienen de analysemethoden voor testen op replicatiecompetente retrovirussen gevalideerd te worden).
 - Gedurende de gehele klinische ontwikkeling dient de geschiktheid van analysemethoden voor het meten van kritische kwaliteitskenmerken (bijv. inactivatie/verwijdering van virussen en/of andere onzuiverheden van biologische oorsprong) te worden vastgesteld, maar volledige

validatie is niet vereist. Werkzaamheidstesten ('potency') worden verwacht gevalideerd te zijn voorafgaand aan cruciale ('pivotal') klinische proeven.

- Cruciale ('pivotal') klinische proeven: validatie van analysemethoden voor het vrijgeven van partijen en stabiliteitstesten worden verwacht gevalideerd te zijn.

10.5 Validatie van vervoersvoorwaarden

10.51. De vervoersvoorwaarden kunnen een cruciale invloed hebben op de kwaliteit van ATMP's. De vervoersvoorwaarden dienen schriftelijk vastgelegd te zijn.

10.52. De geschiktheid van de vastgelegde vervoersomstandigheden (bijv. temperatuur, type recipiënt enz.) dient aangetoond te worden.

10.53. Overeenstemming met de vastgestelde vervoersvoorwaarden valt buiten de verantwoordelijkheid van de fabrikant (tenzij deze verantwoordelijkheid contractueel wordt overgenomen). Een dergelijke overeenstemming valt buiten het toepassingsgebied van GMP.

11. Bevoegde persoon en vrijgave van partijen

11.1. Algemene beginselen

11.10. Elke locatie in de EER waar ATMP's worden gefabriceerd, dient ten minste één bevoegde persoon te hebben⁷. Het is niet uitgesloten dat twee of meer locaties dezelfde bevoegde persoon hebben, op voorwaarde dat dit geen afbreuk doet aan het vermogen van de bevoegde persoon om zijn diensten aan elke locatie permanent te verlenen.

11.11. Onverminderd sectie 11.5, mogen partijen ATMP's alleen voor verkoop, levering aan de markt of voor gebruik in klinische proeven worden vrijgegeven na certificering door een bevoegde persoon. Totdat een partij wordt vrijgegeven, moet zij op de fabricagelocatie blijven of onder quarantaine naar een andere vergunde locatie worden vervoerd. Er dienen waarborgen te zijn dat niet-gecertificeerde partijen niet worden vrijgegeven. Deze waarborgen kunnen fysiek (via het gebruik van afscheiding en etikettering) of elektronisch (via het gebruik van computersystemen) zijn. Wanneer niet-gecertificeerde partijen van de ene vergunde locatie naar de andere worden overgebracht, dienen de voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van voortijdige vrijgave gehandhaafd te blijven.

11.2. Bevoegde persoon

11.12. Naast de kwalificatie-eisen in artikel 49 van Richtlijn 2001/83 dienen de voor ATMP's verantwoordelijke bevoegde personen te beschikken over een

⁷ Artikel 48, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67). Zie ook artikel 61, lid 2, onder b), van Verordening (EU) nr. 536/2014.

opleiding en ervaring die relevant zijn voor de specifieke kenmerken van deze producten, met inbegrip van cel- en weefselbiologie, biotechnologische technieken, celverwerking, karakterisering en werkzaamheidstesten. Bevoegde personen dienen over gedetailleerde kennis te beschikken van het type ATMP en de fabricagestappen waarvoor zij de verantwoordelijkheid op zich nemen.

- 11.13. De hoofdverantwoordelijkheid van de bevoegde persoon is het verifiëren en certificeren dat elke in de EU geproduceerde partij is gefabriceerd en gecontroleerd in overeenstemming met:
- (i) de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef,
 - (ii) relevante regelgeving inzake de fabricage van geneesmiddelen, met inbegrip van GMP, en
 - (iii) relevante productspecificaties in het land van bestemming (bij uitvoer).
- 11.14. Bevoegde personen dienen toegang te hebben tot:
- (i) de nodige details van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef om te beoordelen of aan de desbetreffende eisen is voldaan, en
 - (ii) relevante gegevens over het gehele fabricageproces van het ATMP, inclusief eventuele invoeractiviteiten.

Ingevoerde ATMP's

- 11.15. Bij invoer van ATMP's voor klinische studies uit derde landen dient de bevoegde persoon te verzekeren dat de kwaliteit van de partij in overeenstemming is met de voorwaarden van de toelating voor de klinische proef (met inbegrip van de naleving van de voorwaarden vermeld in het Productspecificatiedossier) en dat de partij is gefabriceerd in overeenstemming met kwaliteitsnormen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de in de EU toegepaste GMP-voorschriften.⁸
- 11.16. In geval van invoer van vergunde ATMP's uit derde landen, dient de bevoegde persoon ervoor te zorgen dat de kwaliteit van de partij in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, onder meer door middel van een volledige kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen) en alle andere noodzakelijke controles.⁹ Het wordt echter erkend dat het voor ATMP's niet altijd mogelijk is de werkzame stof van het eindproduct te scheiden. De herteststrategie dient in overeenstemming te zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

⁸ Artikel 62 en artikel 63, punt 3, van Verordening (EU) nr. 536/2014.

⁹ Artikel 51, lid 1, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG.

- 11.17. Bijkomend kan het gerechtvaardigd zijn om te vertrouwen op de in het derde land uitgevoerde testen in gevallen waarin de beperkte hoeveelheid aan beschikbaar materiaal (bijv. autologe producten) of de korte houdbaarheidstermijn een dubbele vrijgavetest in de weg staat. In dergelijke gevallen dienen de testen in het derde land te worden uitgevoerd in GMP-gecertificeerde faciliteiten (in het geval van vergunde ATMP's) of onder GMP-voorwaarden die gelijkwaardig zijn aan deze die in de EU van toepassing zijn (in het geval van ATMP's voor klinische studies).
- 11.18. Wanneer de bevoegde persoon wil vertrouwen op testen van monsters die in een derde land zijn genomen, dienen de vervoers- en opslagomstandigheden toereikend te zijn om te waarborgen dat de in het derde land genomen monsters nog steeds representatief zijn voor de partij.
- 11.19. In alle gevallen dienen de opslag- en vervoersomstandigheden te worden gecontroleerd voordat een partij wordt gecertificeerd; deze omstandigheden dienen in overeenstemming te zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef.

Vertrouwen op GMP-beoordelingen door derden, bijv. audits

- 11.20. In sommige gevallen kan de bevoegde persoon vertrouwen op audits die door derden zijn uitgevoerd en waarin de algemene overeenstemming met GMP wordt geattesteerd. In deze gevallen dienen de verantwoordelijkheden duidelijk afgebakend te zijn en zijn de algemene eisen van sectie 13 ook van toepassing.
- 11.21. De bevoegde persoon dient toegang te hebben tot alle documentatie die de beoordeling van de audituitkomst en het aanhoudend vertrouwen op de uitbestede activiteit vergemakkelijkt.

Betrokkenheid van meerdere bevoegde personen

- 11.22. De bevoegde persoon die de certificering van de partij eindproducten uitvoert, kan de volledige verantwoordelijkheid op zich nemen voor alle fasen van de fabricage van de partij, of deze verantwoordelijkheid delen met andere bevoegde personen, die de overeenstemming van specifieke stappen in de fabricage en controle van een partij hebben bevestigd.
- 11.23. Indien op een locatie slechts gedeeltelijke fabricagehandelingen worden uitgevoerd, dient de bevoegde persoon op die locatie minimaal te bevestigen dat de door de locatie uitgevoerde handelingen zijn uitgevoerd in overeenstemming met GMP en de voorwaarden van de schriftelijke overeenkomst waarin de handelingen zijn beschreven waarvoor de locatie verantwoordelijk is.
- 11.24. Wanneer bij de beoordeling van één partij meerdere bevoegde personen betrokken zijn, dient de verdeling van verantwoordelijkheden tussen de bevoegde personen met betrekking tot de overeenstemming van de partij

eindproducten (inclusief details over de verantwoordelijkheid voor de beoordeling van eventuele afwijkingen) duidelijk schriftelijk te worden vastgelegd.

- 11.25. De bevoegde persoon dient toegang te hebben tot alle documentatie die relevant is voor de taak waarvoor hij verantwoordelijk is.

11.3. Lotvrijgave

11.3.1. Lotvrijgaveproces

- 11.26. Het lotvrijgaveproces omvat de volgende stappen:

- (a) Controle of de fabricage en het testen van de partij is gebeurd in overeenstemming met de geldende eisen, met name of:
 - (i) alle fabricagestappen (met inbegrip van controles en testen) zijn uitgevoerd overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef;
 - (ii) de specificaties voor de grondstoffen, het startmateriaal (met inbegrip van matrices of hulpmiddelen die een onderdeel van het ATMP vormen) en verpakkingsmaterialen voldoen aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef;
 - (iii) in het geval van autologe producten (of donor-match scenario), de 'match' tussen de oorsprong van het startmateriaal en de ontvanger is geverifieerd (de informatie over de oorsprong van de cellen/weefsels dient gecontroleerd te worden);
 - (iv) de bij de fabricage van het eindproduct hulpstoffen van geschikte kwaliteit gebruikt zijn en dat deze onder adequate omstandigheden zijn gefabriceerd;
 - (v) de voor gecombineerde ATMP's gebruikte medische hulpmiddelen voldoen aan de relevante algemene veiligheids- en performantie-eisen van de EU-wetgeving inzake medische hulpmiddelen, en of ze geschikt zijn voor gebruik in het gecombineerde ATMP;
 - (vi) indien van toepassing, de virale en microbiële veiligheid en TSE-status van alle materialen die bij de fabricage van partijen worden gebruikt, in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef zijn;
 - (vii) alle vereiste in-proces controles en verificaties (met inbegrip van omgevingsmonitoring) zijn uitgevoerd en of er geschikte registraties van zijn;
 - (viii) de testgegevens van de kwaliteitscontrole van het eindproduct voldoen aan de desbetreffende specificaties;

- (ix) doorlopende stabiliteitsgegevens de certificering blijven ondersteunen;
- (x) de impact van elke afwijking van de fabricage of het testen van het product is geëvalueerd en eventuele aanvullende controles en testen zijn afgerond;
- (xi) alle onderzoeken met betrekking tot de te certificeren partij zijn afgerond en zij de certificering van de partij ondersteunen;
- (xii) het zelfinspectieprogramma actief is;
- (xiii) er adequate regelingen voor opslag en vervoer bestaan;
- (xiv) de aanwezigheid van de in artikel 54 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde veiligheidskenmerken in voorkomend geval geverifieerd is.¹⁰

11.28 Hoewel de bevoegde persoon de verantwoordelijkheid heeft om ervoor te zorgen dat bovenstaande verificaties worden uitgevoerd, kunnen deze taken gedelegeerd worden aan passend opgeleid personeel of derden.

11.29. In het geval van ATMP's voor klinische studies hangt de hoeveelheid relevante informatie die beschikbaar is, af van het ontwikkelingsstadium (bijv. medische hulpmiddelen die worden gebruikt in een gecombineerde ATMP voor onderzoek kunnen zich ook in een onderzoeksfase bevinden en in dergelijke gevallen heeft de bevoegde persoon tot taak ervoor te zorgen dat de door de fabrikant vastgestelde kwaliteitsspecificaties worden nageleefd). Voor ATMP's voor klinische studies dient de bevoegde persoon zijn beoordeling te baseren op alle beschikbare gegevens en informatie die relevant zijn voor de kwaliteit van het ATMP voor onderzoek.

- (b) Certificering van de partij eindproducten door de bevoegde persoon. De bevoegde persoon dient te certificeren dat elke productiepartij is gefabriceerd en gecontroleerd overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef en alle andere relevante wettelijke voorschriften, met inbegrip van GMP.

De certificering dient door de bevoegde persoon geregistreerd te worden in een daartoe verstrekt register of gelijkwaardig document, dat dient te worden bijgewerkt. Het register of gelijkwaardig document dient ter beschikking van de bevoegde autoriteit te blijven gedurende één jaar na de vervaldag van de partij waarop het betrekking heeft of gedurende

¹⁰ ATMP's die uit weefsel of celmateriaal bestaan of zijn samengesteld, zijn vrijgesteld van veiligheidskenmerken overeenkomstig Gedelegeerde Verordening (EU) nr. 2016/161 van de Commissie tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad door de vaststelling van gedetailleerde regels voor de veiligheidskenmerken op de verpakking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 32 van 9.2.2016, blz. 1).

ten minste vijf jaar na de certificering van de partij door de bevoegde persoon, afhankelijk van welke periode het langst is.

Voor ATMP's voor klinische studies dient de bij de partij horende certificering te worden bewaard gedurende ten minste vijf jaar na de voltooiing of officiële stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de partij gebruikt is.

- (c) Toewijzing van de vrijgavestatus aan de partij. Dit is de stap die de partij effectief vrijgeeft voor verkoop, uitvoer of (in het geval van een ATMP voor klinische studies) gebruik in een klinische studie.

De melding door een bevoegde persoon aan de locatie die de vrijgave doet dat de certificering heeft plaatsgevonden, dient formeel en ondubbelzinnig te zijn.

Aanvullende overwegingen voor ATMP's voor klinische studies

- 11.35. De ATMP's voor klinische studies dienen onder controle van de opdrachtgever te blijven tot na voltooiing van een tweestapsprocedure: certificering door de bevoegde persoon en vrijgave door de sponsor voor gebruik in een klinische proef. Het vrijgaveproces van het product voor gebruik op de klinische locatie dient tussen de opdrachtgever en de fabrikant overeengekomen te worden, rekening houdend met de houdbaarheidstermijn van het product. Beide stappen dienen op geschikte wijze gedocumenteerd te worden.
- 11.36. Transfers van ATMP's voor klinische studies van de ene onderzoekslocatie naar de andere dienen uitzonderlijk te blijven. In een dergelijk geval dient de bevoegde persoon, in overleg met de sponsor, de specifieke voorwaarden vast te stellen waaronder de overdrachten dienen plaats te vinden.

11.3.2. Lotvrijgave voordat de resultaten van de QC testen worden verkregen

- 11.37. Vanwege de korte houdbaarheidstermijn kan het zijn dat sommige ATMP's dienen vrijgegeven te worden voordat alle QC testen voltooid zijn. In dat geval is het mogelijk om de procedure voor de certificering en vrijgave van partijen in verschillende fasen te organiseren, bijvoorbeeld:
- beoordeling door een of meer aangewezen personen van de lotdocumentatie, de resultaten van omgevingsmonitoring (indien beschikbaar) en de beschikbare analyseresultaten, ter voorbereiding van het nazicht ervan door de bevoegde persoon voor de eerste certificering, waardoor de partij kan worden vrijgegeven voor toediening;
 - beoordeling van de finale analyseresultaten en andere informatie die beschikbaar is voor definitieve certificering door de bevoegde persoon.

- 11.40. De delegatie van taken aan een of meerdere aangewezen personen en de beschrijving van de lotcertificatie- en vrijgaveprocedure dienen schriftelijk te worden vastgelegd.
- 11.41. Er dient een procedure te zijn die beschrijft welke maatregelen dienen genomen te worden (met inbegrip van contact met klinisch personeel) wanneer niet-conforme testresultaten worden verkregen nadat het product vrijgegeven is.
- 11.42. Het wordt erkend dat, in het geval van ATMP's, niet-conforme producten niet altijd het gevolg zijn van falingen van het fabricageproces (bijv. idiopathische factoren van de patiënt). Alle gevallen van niet-conforme producten dienen onderzocht te worden en, wanneer een faling in het fabricageproces wordt vastgesteld, dienen de relevante corrigerende en/of preventieve maatregelen die genomen werden om herhaling te voorkomen gedocumenteerd te worden. In geval van terugkerende afwijkingen dient geëvalueerd te worden of het fabricageproces dient gewijzigd te worden.

11.3.3. Lotvrijgaveproces bij gedecentraliseerde fabricage

- 11.43. Het fabricageproces is van essentieel belang voor de kwaliteit en de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van ATMP's en het is daarom bijzonder belangrijk te verzekeren dat het fabricageproces en de toegepaste controlemethoden in overeenstemming zijn met de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef en dat GMP gerespecteerd wordt. Het lotcertificatie- en vrijgaveproces, alsmede de rol van de bevoegde persoon zijn een essentiële stap hierbij.
- 11.44. Er kunnen zich gevallen voordoen waarin het ATMP dient gefabriceerd te worden op locaties in de nabijheid van de patiënt (bijv. ATMP's met een korte houdbaarheidstermijn, klinisch voordeel van het gebruik van verse cellen in plaats van het bevriezen van het startmateriaal/het eindproduct enz.). In dergelijke gevallen kan het nodig zijn de fabricage van ATMP's te decentraliseren naar meerdere locaties om patiënten in de hele EU te bereiken („gedecentraliseerde fabricage”). Dit scenario kan zich zowel in het kader van vergunde ATMP's als in het kader van ATMP's voor klinische studies voordoen.
- 11.45. Het lotcertificatie en -vrijgaveproces wordt bijzonder belangrijk in het geval van ATMP's die onder een gedecentraliseerd systeem worden gefabriceerd, aangezien de fabricage in meerdere vestigingen het risico op variabiliteit van het product verhoogt. In het bijzonder dient via certificering en vrijgave van de partij verzekerd te worden dat elke partij die op één van de locaties wordt vrijgegeven, gefabriceerd en gecontroleerd werd overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef en andere relevante wettelijke

voorschriften, met inbegrip van de overeenstemming met GMP. Daartoe dienen de volgende aspecten in aanmerking genomen te worden:

- (a) Er dient een „centrale locatie” aangewezen te worden, die in de EU gevestigd dient te zijn. De centrale locatie is verantwoordelijk voor het toezicht op de gedecentraliseerde locaties. De centrale locatie neemt daartoe minimaal de volgende taken op zich:
 - (i) waarborgen dat degenen die betrokken zijn bij het lotcertificatie- en vrijgaveproces adequaat gekwalificeerd en opgeleid zijn voor hun taken, en
 - (ii) audits uitvoeren om te bevestigen dat het lotcertificatie- en vrijgaveproces (zoals beschreven in SOP) wordt nageleefd.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen/de sponsor kan de centrale locatie zijn wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen/de sponsor ook de rol van fabrikant op zich neemt.

- (b) Tussen de centrale locatie en de gedecentraliseerde locaties dient een schriftelijk contract/technische overeenkomst afgesloten te worden waarin de verantwoordelijkheden van elke partij, met inbegrip van de verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon, worden vastgelegd.
- (c) De stappen van het lotcertificatie- en vrijgaveproces dienen schriftelijk vastgelegd te worden (SOP). De verantwoordelijkheden van elk van de betrokken locaties/actoren dienen duidelijk toegelicht te worden. De verantwoordelijkheden van de betrokken personeelsleden mogen geen hiaten of onverklaarbare overlappings vertonen. Het proces dient, indien nodig, ook toegelicht te worden in het kader van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef.
- (d) Een in de EU gevestigd bevoegde persoon dient de eindverantwoordelijke voor de certificering van de partij te zijn. De bevoegde persoon van de centrale locatie dient echter te kunnen steunen op gegevens/informatie die gekwalificeerd en opgeleid personeel op de gedecentraliseerde locaties hem doorgeven.
- (e) Indien zich op de gedecentraliseerde locaties een afwijking voordoet, dient deze schriftelijk te worden goedgekeurd door een verantwoordelijke persoon (na beoordeling van de impact ervan op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid), waarbij in voorkomend geval de bevoegde persoon wordt betrokken. Afwijkingen dienen onderzocht te worden om de oorzaak te achterhalen en waar nodig corrigerende en preventieve maatregelen te nemen. Alle gevallen van kwaliteitsgebreken, afwijkingen of niet-conformiteit dienen onmiddellijk te worden gemeld aan de centrale locatie.

11.4. Omgaan met onvoorziene afwijkingen

- 11.52. Zolang aan de specificaties voor het eindproduct wordt voldaan, kan een bevoegd persoon de overeenstemming van een partij bevestigen of een partij certificeren wanneer zich een onverwachte afwijking in verband met het fabricageproces en/of de analytische controlemethoden heeft voorgedaan, op voorwaarde dat:
- (i) er een grondige beoordeling is van het effect van de afwijking die de conclusie ondersteunt dat het voorval geen negatief effect heeft op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het product, en
 - (ii) de noodzaak om de getroffen partij(en) in de doorlopende stabiliteitsprogramma's op te nemen, is geëvalueerd, waar nodig.

11.5. Toediening van niet-conforme producten

- 11.53. Bij wijze van uitzondering, kan het nodig zijn cellen/weefsel vervat in een cel/weefselgebaseerd ATMP dat niet voldoet aan de specificaties toe te dienen aan de patiënt. Waar de toediening van een product nodig is om een onmiddellijk aanzienlijk gevaar voor de patiënt te vermijden, en rekening houdend met alternatieve mogelijkheden voor de patiënt en de gevolgen van het niet ontvangen van de cellen/weefsels vervat in het product, is de levering van product aan de behandelende arts gerechtvaardigd.
- 11.54. Bij ontvangst van het verzoek van de behandelende arts, dient de fabrikant de behandelend arts zijn beoordeling van de risico's te verstrekken en de arts te informeren dat het niet-conform product wordt verstrekt aan de arts op zijn/haar vraag. De fabrikant dient de bevestiging van de behandelend arts om het product te gebruiken te registreren. In het geval van klinische proeven, dient de fabrikant onmiddellijk de sponsor te verwittigen van dergelijke voorvallen. Omgekeerd, dient de sponsor de relevante bevoegde autoriteit te verwittigen. Voor vergunde producten dienen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteit van de lotvrijgavelocatie op de hoogte gebracht te worden.

12. Kwaliteitscontrole

12.1. Algemene beginselen

- 12.10. Kwaliteitscontrole ("QC") beoogt te waarborgen dat de noodzakelijke en relevante testen worden uitgevoerd en dat materialen niet worden vrijgegeven voor gebruik, noch dat producten worden vrijgegeven voor verkoop of levering, totdat hun kwaliteit toereikend bevonden is. Kwaliteitscontrole is niet beperkt tot handelingen in het laboratorium, maar dient betrokken te worden bij alle beslissingen die invloed kunnen hebben op de kwaliteit van het product.
- 12.11. De persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole dient ervoor te zorgen dat het gebouw en apparatuur waar en waarmee de kwaliteitscontrolehandelingen worden uitgevoerd, geschikt zijn en onder passende omstandigheden worden gehouden en dat het personeel dat onder

zijn/haar verantwoordelijkheid werkt, adequaat is opgeleid. In-proces controles mogen binnen de productieruimte worden uitgevoerd op voorwaarde dat zij geen enkel risico voor het product met zich meebrengen.

- 12.12. De persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole houdt toezicht op alle kwaliteitscontroleprocedures. Hij/zij neemt in het bijzonder de verantwoordelijkheid voor de volgende taken op zich:
- (i) Goedkeuring van specificaties, bemonsteringsinstructies, testmethoden en andere kwaliteitscontroleprocedures.
 - (ii) Goedkeuring van de voorwaarden voor uitbestede testen.
 - (iii) Controle van grondstoffen, startmateriaal, medische hulpmiddelen die worden gebruikt bij gecombineerde ATMP's, verpakkingsmaterialen, tussen-, bulk- en eindproducten (met inbegrip van goedkeuring of afkeuring daarvan). In het geval van autologe producten of allogene producten in een donor-match scenario dient de *match* tussen de oorsprong van het startmateriaal en de ontvanger geverifieerd te worden (informatie over de oorsprong van de cellen/weefsels dient gecontroleerd te worden). Wanneer, bij wijze van uitzondering, vervallen materialen worden vrijgegeven voor gebruik in het fabricageproces, dient de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole nieuwe passende testen uit te voeren om de kwaliteit ervan te waarborgen.
 - (iv) Toezicht op de controle van de referentie- en/of retentiemonsters van materialen en producten, al naar gelang het geval.
 - (v) Verzekeren dat alle vereiste testen worden uitgevoerd en de bijbehorende documentatie wordt beoordeeld.
 - (vi) Verzekeren dat de stabiliteit van de producten wordt bewaakt.
 - (vii) Deelname aan onderzoeken in verband met de kwaliteit van het product.
- 12.13. In verband met de bovengenoemde activiteiten dient adequate documentatie bijgehouden te worden. Er dienen schriftelijke procedures vastgesteld te worden voor de onder (iii) tot en met (vi) genoemde activiteiten.
- 12.14. Kwaliteitscontrolepersoneel dient toegang tot productieruimten te hebben voor bemonstering en onderzoek, naar gelang het geval. Alle documenten die nodig zijn voor de beoordeling van de kwaliteitscontrole (bijv. beschrijving van procedures of documentatie van het fabricageproces en testen) dienen eveneens toegankelijk te zijn.

12.2. Bemonstering

12.2.1. Algemene beginselen

- 12.15. Monsters dienen representatief te zijn voor de partij materialen of producten waarvan zij worden genomen. Recipiënten met bulkproducten waarvan monsters zijn genomen, dienen geïdentificeerd te worden. In het geval van monsters van steriel materiaal of monsters die tijdens de

verwerkingsactiviteiten worden genomen, dient de identificatie van het monster op een andere passende wijze te geschieden.

- 12.16. De bemonstering dient uitgevoerd en geregistreerd te worden volgens schriftelijke procedures die de bemonsteringsmethode beschrijven, met inbegrip van de hoeveelheid te nemen monster, de in acht te nemen voorzorgsmaatregelen, de opslagomstandigheden enz. De recipiënten dienen voorzien te zijn van een etiket waarop ten minste de inhoud, het partijnummer en de bemonsteringsdatum worden vermeld. Wanneer recipiënten te klein zijn, dient het gebruik van barcodes of andere middelen die toegang tot deze informatie mogelijk maken, overwogen te worden.

12.2.2. Bewaring van monsters

- 12.17. De monsters worden over het algemeen bewaard voor analysedoeleinden indien dit nodig zou zijn tijdens de houdbaarheidsperiode van de betrokken partij (referentiemonsters) en voor identificatiedoeleinden (retentiemonster van een volledig verpakte eenheid van een partij eindproducten). Het referentiemonster en het retentiemonster kunnen in sommige gevallen identiek zijn (d.w.z. een volledig verpakte eenheid).
- 12.18. Als algemeen beginsel geldt dat een referentiemonster van voldoende omvang dient te zijn zodanig dat de partij ten minste tweemaal de volledige analytische controle kan ondergaan, overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef. Het wordt echter erkend dat dit niet altijd haalbaar is vanwege de schaarste aan materialen of de beperkte omvang van de partijen (bijv. autologe producten, allogene producten in een donor-match scenario, producten voor ultrazeldzame ziekten, producten voor gebruik in een *first-in-man* klinische proef met een zeer kleinschalige productie).
- 12.19. Het retentiemonster dient zich in zijn afgewerkte primaire verpakking te bevinden of in verpakkingen die uit hetzelfde materiaal zijn samengesteld als de primaire verpakking waarin het product in de handel wordt gebracht.
- 12.20. Monsters dienen normaal opgeslagen te worden onder de in de productinformatie vermelde voorwaarden. Voor producten/materialen met een korte houdbaarheidstermijn dient echter zorgvuldig overwogen te worden of andere opslagomstandigheden die een maximale stabiliteit bieden, kunnen worden gebruikt (zie hieronder).
- 12.21. Het bemonsteringsplan dient gedocumenteerd te worden. Het bemonsteringsplan dient aangepast te worden aan de specifieke kenmerken van het product. Bij het ontwerpen van de bemonsteringsstrategie dient de fabrikant rekening te houden met de risico's, de eventuele praktische beperkingen en mogelijke mitigerende maatregelen (bijv. meer steunen op in-proces testen). De bemonsteringsstrategie van de fabrikant dient naar behoren gemotiveerd te worden.
- 12.22. De volgende overwegingen zijn in het bijzonder van toepassing:

- Monsters van grondstoffen: Referentiemonsters van kritische grondstoffen (bijv. cytokinen, groeifactoren, enzymen, sera) zijn belangrijk om mogelijke kwaliteitsproblemen met het product te onderzoeken. De beoordeling of een specifieke grondstof kritisch is, dient door de fabrikant (of, in voorkomend geval, door de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen) te worden uitgevoerd, rekening houdend met de specifieke risico's en mogelijke mitigerende maatregelen (bijv. verscherpte kwaliteitscontroles). De genomen beslissingen dienen gedocumenteerd te worden. Monsters van kritische grondstoffen dienen bewaard te worden gedurende de houdbaarheidstermijn van de desbetreffende grondstoffen.
- Monsters van het startmateriaal dienen in het algemeen gedurende twee jaar na de vrijgave van de partij te worden bewaard. Het wordt echter erkend dat het bewaren van monsters door materiaalschaarste een uitdaging kan vormen. Als gevolg van deze intrinsieke beperking is het gerechtvaardigd om geen referentiemonsters van de als startmateriaal gebruikte cellen/weefsels te bewaren in het geval van autologe ATMP's en bepaalde allogene ATMP's (donor-match scenario). In andere gevallen waarbij materiaalschaarste ook een bezorgdheid is, kan de bemonsteringsstrategie worden aangepast op voorwaarde dat dit gerechtvaardigd is en passende mitigerende maatregelen worden genomen.
- Monsters van werkzame stoffen en tussenproducten dienen in het algemeen gedurende twee jaar na de vrijgave van de partij te worden bewaard. Het wordt echter erkend dat het voor ATMP's niet altijd mogelijk is om onderscheid te maken tussen de bemonstering van het startmateriaal, de werkzame stoffen, tussenproducten en eindproducten. De overwegingen met betrekking tot de schaarste aan startmateriaal gelden hier ook, met eventuele aanpassingen, voor de verwachtingen ten aanzien van het bewaren van monsters van werkzame stoffen en tussenproducten.
- Monsters van primair verpakkingsmateriaal: Monsters van primair verpakkingsmateriaal dienen in het algemeen gedurende de houdbaarheidstermijn van het betrokken eindproduct te worden bewaard. Het is mogelijk dat monsters van primair verpakkingsmateriaal in bepaalde gevallen niet hoeven te worden bewaard, gelet op de risico's van het materiaal en/of andere relevante overwegingen (bijv. verhoogde kwaliteitscontroles, primair verpakkingsmateriaal is als medisch hulpmiddel gecertificeerd). De beslissing om geen monsters van primaire verpakkingsmaterialen te bewaren dient naar behoren gemotiveerd en gedocumenteerd te worden.
- Een monster van een volledig verpakte eenheid (retentiemonster) dient per partij gedurende ten minste één jaar na de houdbaarheidsdatum te worden bewaard. Een retentiemonster wordt echter niet verwacht in het geval van autologe producten of allogene producten in een donor-match

scenario, aangezien de eenheid die met de weefsels/cellen van de patiënt wordt geproduceerd, aan de patiënt dient toegediend te worden. Wanneer het niet mogelijk is een retentiemonster te bewaren, zijn foto's of kopieën van het etiket, voor opname in de partijdocumentatie, aanvaardbaar.

- 12.28. De bewaartermijn voor monsters van startmateriaal, werkzame stoffen en tussenproducten dient aangepast te worden aan de stabiliteit en houdbaarheid van het product en daarom kunnen kortere perioden gerechtvaardigd zijn. In geval van een korte houdbaarheidstermijn dient de fabrikant na te gaan of het bewaren van het monster onder omstandigheden die de houdbaarheidstermijn verlengen (zoals cryopreservatie) representatief is voor het beoogde doel. Zo kan cryopreservatie van verse cellen het monster ongeschikt maken voor karakteriseringsdoeleinden, maar het monster kan wel geschikt zijn voor steriliteitstesten of controle op virale veiligheid (het volume van de monsters kan worden verminderd naar gelang het beoogde doel). Wanneer de cryo-opslag van een monster ontoereikend wordt geacht voor het beoogde doel, dient de fabrikant alternatieve methoden te overwegen (bijv. een monster van een tussenproduct, zoals gedifferentieerde cellen).

12.3. Testen

- 12.29. Testen is belangrijk om er zeker van te zijn dat elke partij aan de relevante specificaties voldoet. In-proces controles dienen uitgevoerd te worden in geschikte stadia van de fabricage om de omstandigheden te controleren die van belang zijn voor de kwaliteit van het product.
- 12.30. Testen van kritische grondstoffen, startmateriaal, werkzame stoffen, tussenproducten en afgewerkte producten en stabiliteitstesten dienen uitgevoerd te worden overeenkomstig de voorwaarden die in de vergunning voor het in de handel brengen/de toestemming voor de klinische proef zijn bepaald.
- 12.31. De testmethoden dienen gevalideerd zijn en er dienen (waar mogelijk) referentiematerialen voor kwalificatie- en routinetesten te worden voorzien. Voor ATMP's voor klinische studies dient de mate van validatie in verhouding staan tot de ontwikkelingsfase en de criticiteit van de testresultaten rekening houdend met de risico's voor de patiënt (zie punt 10.4).
- 12.32. Volgende documentatie dient bijgehouden te worden in verband met de uitgevoerde testen:
- (i) Naam van het materiaal of product en, indien van toepassing, doseervorm.
 - (ii) Partijnummer en, in voorkomend geval, de fabrikant en/of leverancier.
 - (iii) Verwijzingen naar de relevante specificaties en testprocedures.

- (iv) Testresultaten, met inbegrip van waarnemingen en berekeningen, en verwijzingen naar analysecertificaten.
- (v) Testdatum.
- (vi) Initialen van de personen die de testen hebben uitgevoerd (of een ander geschikt identificatiesysteem).
- (vii) Initialen van de personen die de testen en, in voorkomend geval, de berekeningen hebben gecontroleerd (of een ander geschikt identificatiesysteem).
- (viii) Een duidelijke verklaring van goedkeuring of afkeuring (of andere beslissing over de status), de gedateerde handtekening van de verantwoordelijke persoon.
- (ix) Verwijzing naar de gebruikte apparatuur.

12.33. Materialen, reagentia, cultuurmedia en referentiestandaarden die voor kwaliteitscontroletests worden gebruikt, dienen van een passende kwaliteit te zijn en volgens de instructies te worden gebruikt. Indien nodig dienen bij ontvangst of vóór gebruik verificatie van de identiteit en/of testen overwogen te worden.

Technische overdracht van testmethoden

12.34. De overdracht van testmethoden van het ene (overdragende) laboratorium naar het andere (ontvangende) laboratorium dient beschreven te worden in een gedetailleerd protocol.

12.35. Het transferprotocol dient onder meer de volgende parameters te omvatten:

- (i) Identificatie van de uit te voeren testen en de relevante testmethode(n) die wordt/worden getransfereerd.
- (ii) Identificatie van aanvullende opleidingsvereisten.
- (iii) Identificatie van te testen standaarden en monsters.
- (iv) Identificatie van bijzondere vervoers- en opslagomstandigheden van de testitems.
- (v) De aanvaardingscriteria.

12.36. Afwijkingen van het protocol dienen vóór de voltooiing van de technische overdracht te worden onderzocht. In het verslag van de technische overdracht dienen de vergelijkende resultaten van het proces te worden opgenomen en dient, indien van toepassing, te worden aangegeven voor welke gebieden verdere methodehervalidatie vereist is.

12.4. Doorlopend stabiliteitsprogramma

12.37. Nadat de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, dient een programma ten uitvoer gelegd te worden om na te gaan of het product onder de relevante opslagomstandigheden (zoals bepaald in de vergunning voor het

in de handel brengen) binnen de specificaties blijft gedurende de houdbaarheidstermijn (zogenoemd „doorlopend stabiliteitsprogramma”). De methode in het doorlopend stabiliteitsprogramma kan afwijken van de methode die gevolgd werd om de stabiliteitsgegevens te verkrijgen voor de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen (bijv. verschillende testfrequentie), op voorwaarde dat dit gemotiveerd wordt.

- 12.38. Het doorlopend stabiliteitsprogramma dient in het algemeen uitgevoerd te worden op het eindproduct (d.w.z. zoals vrijgegeven door de fabrikant). Wanneer tussenproducten gedurende langere tijd kunnen worden opgeslagen, dient overwogen te worden om partijen die zijn gefabriceerd met materialen die gedurende langere tijd zijn opgeslagen, op te nemen in het stabiliteitsprogramma. Stabiliteitstudies van gereconstitueerde producten worden uitgevoerd tijdens de productontwikkeling en hoeven niet doorlopend te worden bewaakt. Het gebruik van surrogaatmateriaal (d.w.z. materiaal afkomstig van gezonde vrijwilligers) is aanvaardbaar in het geval van autologe producten (of in een donor-match scenario) waarbij de partij in haar geheel aan de patiënt dient toegediend te worden.
- 12.39. Het aantal partijen en de testfrequentie dienen adequaat te zijn om trendanalyse mogelijk te maken. Algemeen wordt verwacht dat ten minste één partij van het product per jaar in het stabiliteitsprogramma wordt opgenomen, tenzij in een bepaald jaar geen enkele partij wordt geproduceerd of een andere frequentie anderszins gerechtvaardigd is. Niet-conforme resultaten en significante atypische trends dienen onderzocht te worden en de mogelijke gevolgen ervan voor de partijen in de handel dienen beoordeeld te worden en indien nodig aan de bevoegde autoriteiten te worden gemeld.

13. Uitbestede activiteiten

13.1. Algemene beginselen

- 13.10. Activiteiten die uitbesteed worden aan een derde partij (met inbegrip van consultancywerk) dienen geregeld te worden in een schriftelijk contract waarin de verantwoordelijkheden van elke partij zijn vastgelegd. In voorkomend geval dienen de rol en verantwoordelijkheden in het geval dat kwaliteitsgebreken worden vastgesteld duidelijk in het contract te worden vastgelegd, alsmede - voor zover van toepassing - de verplichtingen van elke partij met betrekking tot traceerbaarheid.

13.2. Verplichtingen van de opdrachtgever

- 13.11. Voordat een activiteit wordt uitbesteed, dient de fabrikant of - in voorkomend geval - de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen („opdrachtgever”) te beoordelen of de aannemer („opdrachtnemer”) geschikt is om de uitbestede activiteiten uit te voeren overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen/de toelating voor de klinische proef en andere toepasselijke voorschriften, met inbegrip van overeenstemming met GMP.

- 13.12. Bij wijze van uitzondering is het aanvaardbaar, wanneer de uitbestede activiteit een zeer gespecialiseerde test is (bijv. karyotypetest), dat de opdrachtnemer niet GMP-gecertificeerd is, mits hij voldoet aan passende kwaliteitsnormen die relevant zijn voor de uitbestede activiteit (bijv. ISO) en dit naar behoren gemotiveerd wordt.
- 13.13. De opdrachtgever dient de opdrachtnemer gedetailleerde informatie te verstrekken over het product/het fabricageproces, alsmede alle andere gegevens die nodig zijn voor een correcte uitvoering van de uitbestede handelingen.
- 13.14. De opdrachtgever dient alle documentatie en resultaten die verband houden met de uitbestede activiteiten te evalueren en te beoordelen.

13.3. Verplichtingen van de opdrachtnemer

- 13.15. De opdrachtnemer dient alle nodige maatregelen te nemen (bijv. adequaat gebouw, apparatuur, opgeleid personeel enz.) om de uitbestede activiteiten naar behoren uit te voeren. Bijzondere aandacht dient besteed te worden aan het voorkomen van kruiscontaminatie en het behoud van de traceerbaarheid.
- 13.16. De opdrachtnemer mag geen wijzigingen aanbrengen in het proces, het gebouw, de apparatuur, testmethoden, specificaties of enig ander element dat verband houdt met de uitbestede activiteit zonder voorafgaande goedkeuring van de opdrachtgever.
- 13.17. Alle documentatie met betrekking tot de uitbestede activiteiten en referentiemonsters dienen ofwel aan de opdrachtgever te worden overgedragen ofwel dient de opdrachtgever toegang verleend te worden tot deze gegevens en referentiemonsters.
- 13.18. Het in onderaanneming geven de uitbestede activiteiten aan een derde is niet toegestaan zonder goedkeuring van de opdrachtgever.
- 13.19. De opdrachtnemer dient audits/inspecties in verband met de uitbestede activiteiten door de opdrachtgever en de bevoegde autoriteiten toe te staan.

14. Kwaliteitsgebreken en terugroepingen

14.1. Kwaliteitsgebreken

- 14.10. Er dient een systeem te worden opgezet om te verzekeren dat alle kwaliteitsgerelateerde klachten, die mondeling of schriftelijk worden ontvangen, worden geregistreerd en grondig worden onderzocht. Het personeel dat verantwoordelijk is voor klachtenbeheer en het onderzoeken van kwaliteitsgebreken, dient onafhankelijk te zijn van marketing- en verkoopsafdelingen, tenzij anders gerechtvaardigd. Indien de bevoegde persoon die betrokken is bij de certificering van de betreffende partij(en) niet deelneemt aan het onderzoek, dient deze tijdig te worden ingelicht.

- 14.11. Er dienen werkvoorschriften te worden ontwikkeld waarin wordt beschreven welke maatregelen dienen genomen te worden bij de ontvangst van een klacht, in het bijzonder voor de vaststelling van de potentiële oorzaak of -oorzaken van het kwaliteitsgebrek, de beoordeling van het risico of de risico's dat het kwaliteitsgebrek vormt, de noodzaak voor passende corrigerende of preventieve maatregelen, de beoordeling van de impact die een terugroepactie kan hebben op de beschikbaarheid van het geneesmiddel voor patiënten en de interne en externe communicatie die moet plaatsvinden. Wanneer de oorzaak niet kan worden vastgesteld, dienen de meest waarschijnlijke oorzaken te worden geïdentificeerd.
- 14.12. Indien na de verkrijging aanvullende gezondheidsinformatie van de donor (mens of dier) beschikbaar komt die van invloed is op de kwaliteit van het product, is ook een analyse van het/de risico('s) en de noodzaak van corrigerende of preventieve maatregelen vereist.
- 14.13. Wanneer in een partij een kwaliteitsgebrek wordt ontdekt of vermoed, moet worden nagegaan of het nodig is om andere partijen (of, in voorkomend geval, andere producten) te controleren om vast te stellen of ook zij zijn aangetast.
- 14.14. Onderzoek naar kwaliteitsgebreken dient een beoordeling te omvatten van eerdere kwaliteitsgebrekrapporten of andere relevante informatie over elke aanwijzing van specifieke of terugkerende problemen.
- 14.15. Tijdens een onderzoek dient prioriteit te worden gegeven aan het waarborgen van passende risicobeheersmaatregelen om de veiligheid van patiënten te waarborgen. Alle genomen beslissingen en maatregelen dienen te worden gedocumenteerd. De doeltreffendheid van de uitgevoerde corrigerende en/of preventieve maatregelen dient te worden bewaakt.
- 14.16. Documentatie betreffende kwaliteitsgebreken dient bewaard te worden en gebruikt te worden om eventuele terugkerende problemen te beoordelen. Bevoegde autoriteiten dienen tijdig op de hoogte te worden gebracht in het geval van een bevestigd kwaliteitsgebrek (fouten bij de fabricage, kwaliteitsverlies van het product, ontdekking van vervalsingen, niet-naleving van de vergunning voor het in de handel brengen of van het Productspecificatiedossier, of andere ernstige kwaliteitsproblemen) met betrekking tot een ATMP dat kan leiden tot het terugroepen van het product of een abnormale beperking van de levering. Onvoorziene afwijkingen zoals beschreven in sectie 11.4 hoeven niet te worden gemeld.
- 14.17. Wanneer het ATMP wordt gefabriceerd door een entiteit die niet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de sponsor is, dienen de rol en verantwoordelijkheden van de fabrikant, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen/de sponsor en alle andere relevante derden, met betrekking tot de beoordeling, besluitvorming, verspreiding van informatie en uitvoering van risicobeperkende maatregelen, schriftelijk worden vastgelegd.

Aanvullende overwegingen voor ATMP's voor klinische studies

14.18. Wanneer het protocol van een klinische proef een blinding van geneesmiddelen voor onderzoek vereist, moet de fabrikant een procedure toepassen om de blinding van geblindeerde geneesmiddelen snel ongedaan te maken wanneer dit noodzakelijk is voor een snelle terugroeping. De fabrikant dient te verzekeren dat de procedure de identiteit van het geblindeerde product alleen bekendmaakt voor zover dat dat nodig is.

14.2. Terugroepingen en andere risicobeperkende maatregelen

14.19. Maatregelen om kwaliteitsgebreken aan te pakken dienen in verhouding te staan tot de risico's en de bescherming van patiënten dient prioriteit te krijgen. Waar mogelijk dienen de te nemen maatregelen vooraf met de betrokken bevoegde autoriteiten besproken te worden.

14.20. Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld voor het terugroepen van producten, met inbegrip van de wijze waarop een terugroeping dient te worden gestart, wie in het geval van een terugroeping dient geïnformeerd te worden (met inbegrip van desbetreffende autoriteiten en klinische sites) en hoe het teruggeroepen materiaal dient behandeld te worden. De procedure dient te voorzien in een reconciliatie tussen de geleverde en de teruggevorderde hoeveelheden en in de registratie van de voortgang tot aan de afsluiting. De gedocumenteerde vernietiging van een product met kwaliteitsgebreken op de klinische site is een aanvaardbaar alternatief voor het terugzenden van het product. Teruggeroepen producten dienen duidelijk geïdentificeerd en afgescheiden te worden.

14.21. Er dient voor gezorgd te worden dat terugroepacties onmiddellijk en te allen tijde kunnen worden gestart. In bepaalde gevallen kan het ter bescherming van de volksgezondheid noodzakelijk zijn producten terug te roepen voordat de oorzaak of de volledige omvang van het kwaliteitsgebrek is vastgesteld.

14.22. Om de robuustheid van de terugroepprocedure te testen, dient in het geval van vergunde ATMP's, de mogelijkheid overwogen te worden om terugroepacties na te bootsen. Het wordt echter erkend dat het oefenen van terugroepingen in bepaalde omstandigheden niet geschikt kan zijn (bv. in het geval van autologe ATMP's, allogene ATMP's in een donor-match scenario, ATMP's waarbij de tijd tussen de fabricage en toediening van het product aan de patiënt zeer kort is).

14.23. Alle betrokken bevoegde autoriteiten dienen vóór het begin van een terugroepactie op de hoogte te worden gebracht, tenzij dringende maatregelen vereist zijn om de volksgezondheid te beschermen.

14.23. Er dient een actieplan te worden opgesteld voor gevallen waarin het product niet kan worden teruggeroepen omdat het al aan de patiënt(en) is toegediend.

- 14.25. Naast de terugroepingen kunnen er nog andere risicobeperkende maatregelen worden overwogen om de risico's van kwaliteitsgebreken te beheersen, zoals het doorgeven van passende informatie aan gezondheidswerkers.

Aanvullende overwegingen voor ATMP's voor klinische studies

- 14.26. Procedures voor het terughalen van ATMP's voor klinische studies en het documenteren van deze terughaling dienen overeengekomen te worden tussen de sponsor en de fabrikant, indien verschillend. De fabrikant, de onderzoeker en de vertegenwoordiger van de sponsor dienen hun verplichtingen in het kader van de terugroepingsprocedure te begrijpen. Om het terugroepen te vergemakkelijken, dient een gedetailleerde inventaris van de zendingen van de fabrikant te worden bijgehouden.

15. Milieubeheersingsmaatregelen voor ATMP's die geheel of gedeeltelijk uit ggo's bestaan

- 15.10. De behandeling van ATMP's die geheel of gedeeltelijk uit ggo's bestaan, kan een risico voor het milieu vormen en aanvullende beheersingsmaatregelen vereisen. Als een eerste stap moet een beoordeling van de risico's worden uitgevoerd waarbij rekening gehouden wordt met het risico van het geïsoleerde ATMP, alsook met het risico in geval van expansie binnen een tolerante gastheercel. De risicobeoordeling moet resulteren in een indeling van de producten in te verwaarlozen, laag, matig of hoog risico voor het milieu.
- 15.11. Er dienen inperkingsmaatregelen te worden vastgesteld volgens het risico van het product dat wordt gehanteerd, met inbegrip van maatregelen met betrekking tot het ontwerp van het gebouw, organisatorische en technische maatregelen en maatregelen met betrekking tot de behandeling van residuen.
- 15.12. Wanneer gebruik wordt gemaakt van replicatiebeperkte virale vectoren, dienen maatregelen te worden genomen ter voorkoming van de indringing van wilde virussen, hetgeen kan leiden tot de vorming van replicatiecompetente recombinante vectoren. De behandeling van virale vectoren dient plaats te vinden in een gescheiden ruimte en in een bioveiligheidskabinet of een isolator.
- 15.13. Er dienen passende ontsmettingsmaatregelen ten uitvoer gelegd te worden wanneer personeel verplaatst of materiaal verplaatst wordt van een ruimte met ggo's naar een ruimte zonder ggo's of tussen ruimten met verschillende ggo's. Waar mogelijk dienen eenrichtingsstromen overwogen te worden.
- 15.14. Er dienen ook noodplannen te worden opgesteld (aangepast aan het risiconiveau) met de maatregelen die dienen genomen te worden in geval van

accidentele introductie in het milieu. Het plan dient te voorzien in maatregelen/procedures voor inperking, bescherming van personeel, reiniging, ontsmetting, afvalbeheer en kennisgeving aan de plaatselijke bevoegde autoriteiten en, in voorkomend geval, de hulpdiensten.

- 15.15. In het geval van vergunde ATMP's dienen de risicobeoordeling, de inperkingsmaatregelen en de noodplannen deel uitmaken van het Risicobeheersplan.
- 15.16. Deze sectie laat de voorschriften die van toepassing kunnen zijn op ATMP's voor klinische studies uit hoofde van Richtlijn 2001/18/EG¹¹ en Richtlijn 2009/41/EG¹² onverlet.

16. Productrestitutie na vrijgave van de partij

16.1. Restitutieactiviteiten

- 16.10. Restitutieactiviteiten kunnen worden uitgevoerd op de locatie van toediening (bijv. in ziekenhuisapotheken) buiten een GMP-omgeving.
- 16.11. Voor de toepassing van deze richtsnoeren heeft de term „restitutie” betrekking op activiteiten die na vrijgave van de partij en vóór de toediening van het ATMP aan de patiënt nodig zijn en die niet als een fabricage¹³ kunnen worden beschouwd. Geen enkele activiteit die een wezenlijke manipulatie met zich meebrengt, kan echter als restitutie worden beschouwd (bijv. kweek). Wezenlijke manipulaties dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig de GMP-voorschriften.
- 16.12. Hieronder volgen voorbeelden van restitutieactiviteiten die relevant zijn voor ATMP's. Benadrukt wordt dat deze voorbeelden niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere geneesmiddelen dan ATMP's:
- Ontdooien, wassen, bufferuitwisseling, centrifugeringsstappen die nodig zijn om preservatieoplossing (bijv. DMSO) te verwijderen, verwijderen van procesgerelateerde onzuiverheden (resthoeveelheid preservatieoplossing, dode cellen) met inbegrip van filtreren;
 - (Her)suspensie, oplossen of verdunnen met oplosmiddel/buffer, dispersie.
 - Het product vermengen met de eigen cellen van de patiënt, met een hulpstof en/of met andere stoffen die voor toedieningsdoeleinden

¹¹ Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).

¹² Richtlijn 2009/41/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (PB L 125 van 21.5.2009, blz. 75).

¹³ Vermalen en vormgeven maken deel uit van chirurgische ingrepen en zijn dus geen fabricage- of restitutieactiviteiten.

worden toegevoegd (met inbegrip van matrices). Het mengen van een vector voor gentherapie met autologe cellen is echter een fabricageactiviteit die overeenkomstig de GMP-voorschriften moet worden uitgevoerd.

- Splitsen van het product en gebruik in afzonderlijke doses, aanpassing van de dosis (bijv. celtelling).
- Laden in toedieningssystemen/chirurgische apparaten, overbrengen naar een infuuszak/spuit.

16.13. Bovenstaande stappen kunnen slechts deel uitmaken van het reconstitutieproces indien naar behoren wordt gerechtvaardigd dat deze stappen niet zonder negatieve gevolgen voor het product als onderdeel van het fabricageproces vóór de vrijgave van de partij kunnen worden uitgevoerd. Bovendien kunnen de bovengenoemde activiteiten alleen als „restitutie” worden beschouwd wanneer ze op de locatie van toediening worden uitgevoerd (d.w.z. het is niet aanvaardbaar dat deze stappen worden uitbesteed aan een derde die niet GMP-conform is).

16.2. Verplichtingen van de ATMP-fabrikant in verband met reconstitutieactiviteiten

- 16.14. De fabrikant of, in voorkomend geval, de sponsor of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, dient het reconstitutieproces te beschrijven, met inbegrip van de te gebruiken apparatuur en de voorschriften op de plaats van toediening. De instructies dienen gedetailleerd en duidelijk genoeg te zijn om negatieve gevolgen voor de kwaliteit van het product te voorkomen (bijv. wanneer de reconstitutie ontdooien inhoudt, dient de wachttijd bij kamertemperatuur, de snelheid van de temperatuursverandering tijdens het ontdooien, het gebruik van een waterbad enz. te worden beschreven).
- 16.15. Eveneens, wanneer bij de reconstitutie oplosmiddelen en/of andere materialen dienen te worden gebruikt, dienen deze te worden gespecificeerd of, in voorkomend geval, worden verstrekt.
- 16.16. In geval van vergunde ATMP's dient de fabrikant het te volgen reconstitutieproces, vanaf het punt van vrijgave van de partij tot het moment van toediening aan de patiënt te valideren; d.w.z. door middel van passende studies moet worden aangetoond dat het gespecificeerde reconstitutieproces voldoende robuust en consistent is, zodat het product kan worden toegediend zonder negatieve gevolgen voor het kwaliteits-/veiligheids-/werkzaamheidsprofiel van het ATMP.
- 16.17. De naleving van het vastgestelde reconstitutieproces op de plaats van toediening valt buiten de verantwoordelijkheid van de fabrikant en valt ook buiten het bereik van de GMP-voorschriften.

17. Geautomatiseerde productie van ATMP's

17.1. Algemene beginselen

- 17.10. Indien het product afkomstig van een geautomatiseerd productiesysteem (hierna „geautomatiseerde apparatuur“ genoemd) voldoet aan de definitie van ATMP, dan zijn de vereisten van Verordening (EU) nr. 1394/2007 van toepassing. Bijgevolg zijn in het geval van vergunde ATMP's of ATMP's die worden gebruikt voor klinische proeven, de GMP-voorschriften (zoals vastgelegd in deze richtsnoeren) van toepassing.
- 17.11. Het gebruik van geautomatiseerde apparatuur kan de naleving van bepaalde GMP-voorschriften vergemakkelijken en kan ook bepaalde voordelen opleveren met betrekking tot de kwaliteit van het product. In deze sectie worden enkele specifieke aspecten beschreven die relevant zijn voor het gebruik van deze technologie voor de fabricage van ATMP's, maar, tenzij anders vermeld, zijn de overige punten van deze richtsnoeren ook van toepassing.

17.2. Geautomatiseerde apparatuur

- 17.12. De ATMP-fabrikant is verantwoordelijk voor de kwaliteit van het ATMP en moet er daarom voor zorgen dat de geautomatiseerde apparatuur geschikt is voor het specifieke beoogde doel.
- 17.13. Hoewel de inspanningen om de geschiktheid aan te tonen kunnen gereduceerd worden wanneer de geautomatiseerde apparatuur is gecertificeerd voor het beoogde gebruik overeenkomstig de EU-wetgeving inzake medische hulpmiddelen (CE-markering), wordt benadrukt dat de CE-markering mogelijks niet relevant is (d.w.z. geautomatiseerde apparatuur die niet gekwalificeerd is als medisch hulpmiddel) en dat de CE-markering in elk geval niet volstaat om de geschiktheid aan te tonen zoals vereist is krachtens deze richtsnoeren.
- 17.14. Van bijzonder belang zijn de volgende verplichtingen van de ATMP-fabrikant:
- Kwalificatie van de apparatuur: het kwalificatieproces zoals beschreven in punt 10.1 is van toepassing. De specificaties inzake gebruikersvereisten dienen duidelijk, ondubbelzinnig en gedetailleerd genoeg zijn om ervoor te zorgen dat de geautomatiseerde apparatuur geschikt is voor de beoogde handelingen.
- De hoeveelheid informatie die van de fabrikant van de geautomatiseerde apparatuur wordt ontvangen, moet op zijn beurt voldoende zijn om de ATMP-fabrikant in staat te stellen het functioneren van de geautomatiseerde apparatuur volledig te begrijpen en de stappen te identificeren die kritisch zijn voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het product. De ATMP-fabrikant dient indien nodig aanvullende tests en werkvoorschriften te ontwikkelen (bijv. in geval van leemten in de informatie die door de fabrikant van de

geautomatiseerde apparatuur wordt verstrekt, of afwijkingen van de meegeleverde gebruiksaanwijzing).

De geautomatiseerde apparatuur mag niet buiten de aanbevelingen van de fabrikant/leverancier worden gebruikt, tenzij de nieuwe gebruiksmodus volledig is gevalideerd.

- Er dienen standaardwerkvoorschriften („SOP's”) te worden ontwikkeld. De SOP's dienen duidelijk en gedetailleerd genoeg te zijn om te verzekeren dat de operators het fabricageproces en de daaraan verbonden risico's begrijpen. De SOP's dienen ook te verzekeren dat elke afwijking snel kan worden vastgesteld en dat passende maatregelen worden genomen.
- Passend onderhoud: Onderhoud van de geautomatiseerde apparatuur om optimale gebruiksomstandigheden te garanderen en onbedoelde afwijkingen/storingen te voorkomen is van essentieel belang. De fabrikant dient een periodiek onderhouds/kalibratieprogramma te beschrijven om de goede werking van de geautomatiseerde apparatuur te waarborgen. De ATMP-fabrikant moet er voor zorgen dat het onderhoudsprogramma wordt uitgevoerd. Indien van toepassing, moet de bevoegdheidsverdeling tussen de fabrikant van de geautomatiseerde apparatuur en de fabrikant van ATMP's schriftelijk worden vastgelegd.
- Aseptische verwerking: De geautomatiseerde apparatuur mag alleen worden gebruikt onder omstandigheden die de aseptische verwerking garanderen (bijv. validatie van reinigingsprocessen, sterilisatie van materialen voor veelvuldig gebruik die in contact komen met het product, adequate controle van de integriteit van de apparatuur, bijvoorbeeld door middel van drukhoudtest of lektest enz.).
- Er moet partij- en traceerbaarheidsdocumentatie worden bijgehouden.

17.3. Personeel

17.23. Het bij de productie betrokken personeel dient adequaat te worden opgeleid en dient de risico's die verband houden met het proces (met inbegrip van de risico's voor de werkzaamheid van het product) goed te begrijpen.

17.4. Het gebouw

12.24. Zoals uiteengezet in sectie 9.5.1, dient het lokaal waar een gesloten systeem wordt gebruikt ten minste klasse D zijn. De overbrenging van het materiaal in/uit de apparatuur is een kritische stap en er dient een gevalideerde procedure te worden ingevoerd om het product tegen het risico van contaminatie te beschermen.

17.25. In sectie 9.5.1 wordt ook uitgelegd onder welke voorwaarden bij wijze van uitzondering gesloten systemen in een gecontroleerde, maar niet-geclassificeerde omgeving mogen worden geplaatst.

17.5. Productie en procesvalidatie

- 17.26. Het moment waarop het fabricageproces begint en eindigt dient te worden omschreven en de rol en de verantwoordelijkheden van alle betrokken actoren op de verschillende tijdstippen dienen duidelijk te worden vastgelegd.
- 17.27. De mogelijkheden tot in-proces controle kunnen beperkt zijn bij continue verwerking in gesloten systemen. In dergelijke gevallen dient, indien dit technisch mogelijk is, continu toezicht te worden gehouden op kritische procesparameters en andere inputparameters die van invloed zijn op de productkwaliteit (zoals vastgesteld in de vergunning voor het in de handel brengen/de klinische proef). Wanneer continu toezicht technisch niet mogelijk is, dient met passende tussenpozen te worden gecontroleerd, rekening houdend met de criticiteit van de parameter en de risico's. Gegevens over procesparameters dienen als onderdeel van de partijdocumentatie te worden bewaard.
- 17.28. Validatie van de aseptische verwerking door middel van een mediumsimulatie van de afvulling dient ook te worden uitgevoerd. De halfjaarlijkse frequentie wordt aanbevolen, maar kan worden aangepast rekening houdend met de risico's (zie sectie 9.5.2).

17.6. Bevoegde persoon en partijcertificering

- 17.29. Partijcertificering is een fundamentele eis voor alle geneesmiddelen, met inbegrip van ATMP's die met geautomatiseerde apparatuur worden gefabriceerd.

Glossarium/Verklarende woordenlijst

1. **Bulkproduct:** elk product waarvan alle verwerkingsfasen zijn voltooid tot aan, maar niet met inbegrip van, de eindverpakking.
2. **Celbank**
 - **Celbanksysteem:** een celbanksysteem is een systeem waarbij opeenvolgende partijen van een product worden gefabriceerd door cultuur in cellen die zijn afgeleid van dezelfde moedercelbank. Een aantal recipiënten van de moedercelbank wordt gebruikt om een werkcelbank voor te bereiden. Het celbanksysteem moet worden gevalideerd voor een aantal passages (of overentingen) of een aantal populatieverdubbelingen boven hetgeen dat wordt gerealiseerd tijdens de routineproductie.
 - **Moedercelbank:** Een kweek van (volledig gekarakteriseerde) cellen die in één bewerking is verdeeld over recipiënten, zodanig tezamen verwerkt dat uniformiteit gewaarborgd is en zodanig opgeslagen dat de stabiliteit gewaarborgd is. De moedercelbank wordt gebruikt om alle werkcelbanken ervan af te leiden.
 - **Werkcelbank:** Een kweek van cellen die is afgenomen uit de moedercelbank en die bestemd is voor gebruik bij de bereiding van productiecelkweken.
3. **Celvoorraad:** primaire cellen die zijn geëxpandeerd tot een bepaald aantal cellen om gealiquoteerd en gebruikt te worden als startmateriaal voor de productie van een beperkt aantal partijen ATMP op basis van cellen.
4. **Clean room/schone ruimte:** een ruimte die ontworpen is en wordt onderhouden en gecontroleerd om contaminatie door deeltjes en microbiologische contaminatie van de producten te voorkomen. Een dergelijke ruimte is ingedeeld en voldoet op reproduceerbare wijze aan een passende luchtzuiverheidsklasse.
5. **Dieren**
 - **Stichtend dier:** dieren waarvan de bron-/donordieren oorspronkelijk van voortkomen.
 - **Specifiek pathogeen vrij (SPF):** Dierlijk materiaal (bijv. kippenembryo's of celculturen) dat wordt gebruikt voor de productie of kwaliteitscontrole van ATMP's en dat afkomstig is van groepen (bijv. kudde of troep) van dieren die vrij zijn van specifieke pathogenen. Dergelijke kuddes of troepen worden gedefinieerd als dieren die een gemeenschappelijke omgeving delen en eigen verzorgers hebben die geen contact hebben met niet-SPF-groepen.
6. **Geneesmiddel voor geavanceerde therapie („ATMP“):** geneesmiddelen voor genterapie, geneesmiddelen voor somatische celtherapie en

weefselmanipulatieproducten zoals gedefinieerd in artikel 2 van de ATMP-verordening.

7. **Gesloten systeem:** een processysteem dat zodanig is ontworpen en wordt gebruikt dat blootstelling van het product of materiaal aan de omgeving wordt voorkomen. Materialen mogen in een gesloten systeem worden ingebracht, maar de toevoeging moet zodanig gebeuren dat het blootstelling van het product aan de omgeving wordt vermeden (bijv. door middel van aseptische verbindingstukken of fusiesystemen).
Het kan zijn dat een gesloten systeem moet worden geopend (bijv. om een filter te installeren of een verbinding tot stand te brengen), maar het wordt vóór gebruik teruggezet in gesloten toestand door middel van een ontsmetting of sterilisatie.
8. **Grondstoffen:** de definitie van „grondstoffen” is opgenomen in deel IV van de bijlage bij Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
9. **Isolator:** een ontsmette eenheid die wordt geleverd met klasse A (ISO 5) of een hogere luchtkwaliteit die zorgt voor een compromisloze, continue isolatie van de binnenzijde van de eenheid ten opzichte van de buitenomgeving (d.w.z. de omgevingslucht en het personeel van de cleanroom).
10. **Kwalificatie van lokalen en apparatuur:** zie punt 10.1.
11. **Leverancierskwalificatie:** proces dat ontworpen is om de geschiktheid van leveranciers te waarborgen. Kwalificatie van leveranciers kan op verschillende manieren gebeuren, bijvoorbeeld door middel van kwaliteitsvragenlijsten, audits enz.
12. **Lokaalstatus:**
 - **Rusttoestand:** de „rusttoestand” (of „in rust”) is de toestand waarin alle HVAC-systemen en -installaties functioneren, maar zonder aanwezigheid van personeel en met statische apparatuur. De grenswaarden voor deeltjes dienen te worden bereikt na een korte „opruimperiode” van ongeveer 15-20 minuten na voltooiing van de handelingen.
 - **Operationele toestand:** de „operationele toestand” (of „in activiteit”) is de toestand waarin alle apparatuur en installaties functioneren en het personeel volgens de fabricageprocedure werkt.
13. **Luchtsluis:** een omsloten ruimte met twee of meer deuren, gepositioneerd tussen twee of meer ruimten, bijv. met een verschillende reinheidsklasse, om de luchtstroming tussen die ruimten te kunnen regelen wanneer deze dienen te worden betreden. Een luchtsluis is ontworpen voor en wordt gebruikt door personen of goederen.
14. **Productspecificatiedossier:** een dossier dat de specificaties, instructies en andere informatie die nodig zijn voor de fabricage van een geneesmiddel voor

onderzoek en voor lotcertificatie bevat of ernaar verwijst. De specifieke inhoud ervan wordt toegelicht in punt 6.2.

15. **Reinigingsvalidatie:** zie punt 10.2
16. **Reinigingsverificatie:** het verzamelen van bewijsmateriaal door middel van een geschikte analyse na elke partij/campagne om aan te tonen dat contaminanten, residuen van het vorige product of de reinigingsmiddelen zijn teruggebracht tot onder een vooraf vastgestelde drempel.
17. **Ruimte:** een „ruimte” is een zone. Een specifieke reeks van lokalen in een gebouw die verband houdt met de fabricage van een enkel product of meerdere producten met een gemeenschappelijke luchtbehandelingseenheid wordt als een enkele ruimte beschouwd.
 - **Reine ruimte/schone ruimte:** een ruimte die zodanig is ontworpen en zo wordt onderhouden en gecontroleerd dat contaminatie door deeltjes en microbiologische contaminatie worden voorkomen. Referenties voor de kwalificatie van de *clean rooms* en schone luchtsystemen zijn te vinden in de normenserie ISO 14644.
 - *Kritische clean room/kritische schone ruimte:* een ruimte waar het product wordt blootgesteld aan omgevingsomstandigheden.
 - *Achtergrond clean room/achtergrond schone ruimte:* omgeving in de directe omgeving van de kritische schone ruimte.
 - **Ingeperkte ruimte:** een ruimte die zodanig is gebouwd en wordt gebruikt (en is uitgerust met geschikte luchtbehandeling- en filtratie) dat contaminatie van de externe omgeving door uit de zone afkomstige biologische agentia wordt voorkomen.
 - **Afgescheiden ruimte:** een afgescheiden ruimte binnen een fabricagelocatie vereist afzonderlijke cryo-opslag, afzonderlijke productieruimte met afzonderlijke HVAC, beperkingen op de verplaatsingen van personeel en apparatuur (zonder passende ontsmettingsmaatregelen) en toegewezen apparatuur die uitsluitend bestemd is voor de productie van één type product met een specifiek risicoprofiel.
18. **Startmateriaal:** De definitie van „startmateriaal” is opgenomen in deel IV van de bijlage bij Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
19. **Tussenproduct:** gedeeltelijk verwerkt materiaal dat nog meer productiestappen moet ondergaan voordat het een bulkproduct wordt.
20. **Fabricage in campagnes:** de fabricage van een reeks partijen van hetzelfde product na elkaar in een bepaalde tijdsspanne, gevolgd door strikte naleving van vooraf vastgestelde controlemaatregelen vooraleer overgegaan wordt naar een ander product. Het gebruik van dezelfde apparatuur voor verschillende producten is mogelijk mits passende controlemaatregelen worden toegepast.

21. **Fabricageorder:** document dat het verzoek van de sponsor bevat om een bepaald product te fabriceren. Het document moet ondubbelzinnig zijn en verwijzen naar het Productspecificatiedossier en het relevante protocol van de klinische proef, indien van toepassing.
22. **Wezenlijke manipulatie:** Het criterium van wezenlijke manipulatie is vastgelegd in artikel 2, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1394/2007. Aanvullende richtsnoeren over de toepassing ervan zijn te vinden in de CAT Reflectienota over de classificatie van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.
23. **Zaailot**
- **Zaailotsysteem:** een zaailotsysteem is een systeem volgens hetwelk opeenvolgende partijen van een product worden afgeleid van dezelfde moederzaailot met een bepaald aantal passages. Voor routineproductie wordt een werkzaailot bereid uit het moederzaailot. Het eindproduct is afgeleid van het werkzaailot en heeft ten opzichte van het moederzaailot niet meer passages doorlopen dan wat uit klinisch onderzoek voldoende is gebleken om de veiligheid en werkzaamheid te waarborgen. De herkomst en de passagegeschiedenis van de moederzaailot en werkzaailot worden geregistreerd.
 - **Moederzaailot:** een kweek van een micro-organisme (virus of bacterie) die uit één bulk bij één bewerking is verdeeld over recipiënten, op zodanige wijze dat de uniformiteit gewaarborgd is, dat contaminatie wordt voorkomen en dat stabiliteit wordt gewaarborgd.
 - **Werkzaailot:** een kweek van een micro-organisme (virus of bacterie) afkomstig van het moederzaailot en bestemd voor gebruik bij de productie.