


GŁÓWNY INSPEKTORAT FARMACEUTYCZNY

ul. Senatorska 12
00-082 Warszawa
www.gif.gov.pl

RAPORT Z INSPEKCJI
IWPS.41.46.2021.MAO
**Kontrolowany
poddany inspekcji**

Centrum Leczenia Oparzeń im. dr Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich
Bank Tkanek, Centrum Leczenia Oparzeń im. dr Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich
ul. Jana Pawła II 2
41-100 Siemianowice Śląskie

**Miejsca wytwarzania
(jednostki objęte inspekcją)**
**Numer jednostki
WTJ_0418_01_01**
**Adres jednostki
ul. Jana Pawła II 2
41-100 Siemianowice Śląskie**
**Działalność
przedsiębiorcy**

Wyjątek szpitalny (ATMP-HE)	Badane
-----------------------------	--------

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Wytwarzanie | | |
| – Produkty lecznicze terapii genowej | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| – Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| – Produkty inżynierii tkankowej | x | <input type="checkbox"/> |
| • Kompletowanie i pakowanie | x | <input type="checkbox"/> |
| • Badania w kontroli jakości | x | <input type="checkbox"/> |
| • Inne (należy wymienić) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <u>Inna działalność przedsiębiorcy</u> | | |
| • Wytwarzanie produktów leczniczych | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Import produktów leczniczych | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Wytwarzanie/Import/Dystrybucja substancji czynnych | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Inne działalności: _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Data inspekcji
12-16.07.2021 r.
Inspektorzy

- **Magdalena Odachowska - Inspektor ds. Wytwarzania, Inspektor wiodący**
- **Nazwisko eksperta - nie dotyczy**

- Nazwa kompetentnego organu administracji państwowej - **Główny Inspektor Farmaceutyczny**
- Odnosiniki**
- Numer zgody/zezwolenia na wytwarzanie: **03/0418/2019 z dn. 30.12.2019 r.**
- Wprowadzenie**
- Krótki opis firmy i jej działalności:

Centrum Leczenia Oparzeń im. dr Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich posiada jednostkę organizacyjną Pracownię Hodowli Komórek i Tkanek, w której wytwarzane są produkty lecznicze terapii zaawansowanej - wyjątki szpitalne (ATMP-HE) przeznaczone dla ludzi, tj. produkty inżynierii tkankowej oraz jednostkę Bank Tkanek.

Zgoda na wytwarzanie obejmuje wytwarzanie produktów leczniczych ATMP-HE, tj.:

 - keratynocyty skóry, autologiczne biowitalne, zawiesina do rozpylania / pseudopłat
 - fibroblasty skóry, autologiczne biowitalne, zawiesina do rozpylania / pseudopłat
 - allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste izolowane z owodni, zawiesina do rozpylania / ostrzyknięcia

Ww. produkty lecznicze stosowane są w dermatologii, chirurgii na oparzenia, rany oraz w przypadku ubytków tkanek o różnej etiologii.
 - Data poprzedniej inspekcji: **17-19.09.2019 r.**
 - Nazwiska inspektorów uczestniczących w poprzedniej inspekcji: **Joanna Sosnowska, Monika Jarocka-Wierzba**
 - Poważniejsze zmiany od poprzedniej inspekcji:
 1. Zmiana zgody na wytwarzanie produktów ATMP-HE ze względu na dodanie produktu leczniczego inżynierii tkankowej: allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste izolowane z owodni - S2501 (Kod ISBT-128), zawiesina do rozpylania / ostrzyknięcia.
 2. Nowe pozwolenie Ministra Zdrowia w ramach działalności komórki organizacyjnej Banku Tkanek.
 3. Zmiany osobowe Personelu Kluczowego - Kierownika Kontroli Jakości oraz Zastępcy Kierownika Banku Tkanek.

Krótki opis działań inspekcyjnych

Zakres inspekcji	<p>Inspekcja ogólna dotycząca spełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.</p> <p>Inspekcja przeprowadzona zdalnie z uwagi na sytuację kryzysową wywołaną epidemią COVID-19.</p>
Działalność objęta inspekcją	<p>Produkty lecznicze terapii zaawansowanej - wyjątki szpitalne</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Operacje wytwórcze <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Wytwarzanie 1.2 Kompletowanie i pakowanie 1.3 Certyfikacja serii 1.4 Badania w kontroli jakości <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1 Badania mikrobiologiczne: produkty sterylne 1.4.3 Badania fizykochemiczne 1.4.4 Badania biologiczne 1.5 Przechowywanie i dostarczanie

Rodzaj wytwarzanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej - wyjątków szpitalnych

2.3 Produkty inżynierii tkankowej

Działalność nieobjęta inspekcją	Nie dotyczy.
Obszary objęte inspekcją	Zapewnienie Jakości Dokumentacja Kontrola Jakości Produkcja Pakowanie Magazyny Dystrybucja
Obszary nieobjęte inspekcją	Nie dotyczy.
Personel biorący udział w inspekcji	Mariusz Nowak - Dyrektor Centrum Leczenia Oparzeń Agnieszka Klama-Baryła - Kierownik ds. Merytorycznych, Osoba Odpowiedzialna, Osoba Kompetentna Małgorzata Kraut - Zastępca Kierownika ds. Merytorycznych i Osoby Odpowiedzialnej, Kierownik Produkcji Marta Stec - Kierownik Kontroli Jakości Wojciech Łabuś - Młodszy Asystent Banku Tkanek Wojciech Smętek - Kierownik ds. administracji i Rozwoju Banku Tkanek
Podstawy prawne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974) 2. Ustawa z dnia 6 marca 2018 r. - Prawo przedsiębiorców (Dz.U. z 2019 r. poz. 1292 z późn. zm.) 3. DYREKTYWA KOMISJI 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiająca zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (OJ of EC No L 262/22) 4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2019 r., poz. 728 i z 2020 r. poz. 1868) 5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2020 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2020 r. poz. 1868) 6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 lutego 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego oraz wniosku o zmianę tej zgody. (Dz.U. 2019 poz. 313) 7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2018 r. w sprawie wysokości opłaty za złożenie wniosku o wydanie lub zmianę zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego. (Dz.U. 2018 poz. 2291) 8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych. (Dz.U. 2019 poz. 830) 9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2015 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych. (Dz.U. 2019 poz. 829) 10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2015 r. w sprawie wysokości oraz sposobu pobierania opłat za złożenie wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego albo o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego. (Dz.U. 2015 poz. 986) 11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2008 r. w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych

i wyrobów medycznych (Dz. U. 2008 r. Nr 57, poz. 347 i z 2019 r., poz. 2094)

12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 lipca 2009 r. w sprawie określenia wzorów dokumentów związanych z przeprowadzaniem kontroli i inspekcji przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną oraz wzoru orzeczenia o wyniku badań jakościowych pobranych próbek (Dz.U. 2009 nr 129, poz. 1069)
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2015 r. w sprawie wysokości i sposobu pokrywania kosztów przeprowadzenia inspekcji u wytwórcy lub importera produktów leczniczych przez inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego (Dz.U. 2015 poz. 393)

Obserwacje zespołu inspektorów i spostrzeżenia dokonane podczas inspekcji i niezgodności

Sprawdzenie działań korygujących przeprowadzonych po ostatniej inspekcji

Wytwórca usunął niezgodności stwierdzone podczas poprzedniej inspekcji udokumentowane w raporcie nr IWZJ.41.64.2019.JSo.

ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

Zgoda na wytwarzanie

Wytwórca prowadził działania wytwórcze zgodnie z posiadaną zgodą nr 03/0418/2019 z dn. 30.12.2019 r. na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej - wyjątki szpitalne (ATMP-HE). Lista wytwarzanych produktów leczniczych ATMP-HE dostępna była przed inspekcją w postaci Załącznika nr 1 do Dokumentacji Głównej Miejsca Prowadzenia Działalności.

Pozwolenie Ministra Zdrowia na prowadzenie działalności określonej w art. 25 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

Wytwórca przedstawił pozwolenie Ministra Zdrowia nr OIT.4041.22.2021.MN z dn. 29.06.2021 r. wydane na 5 lat na działalność określoną w art. 25 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów w ramach działalności komórki organizacyjnej: Banku Tkanek, w którym mi.in. określono, które preparaty mają zastosowanie w ramach medycznego eksperymentu leczniczego w rozumieniu ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty.

Wytwórca poinformował, iż w sierpniu 2021 r. wystąpi do Komisji bioetycznej o opinię o projekcie eksperymentu medycznego.

Certyfikacja i zwolnienie serii

Prezentowano nw. dokumenty dotyczące certyfikacji i zwolnienia serii:

- procedurę QP/BT_P/nr 3.6.1 „Certyfikacja i zwolnienie serii / donacji do dystrybucji”, wyd. 2, data obowiązywania: 31.10.2018 r.

Procedura nie opisywała w szczegółowy sposób postępowania podczas certyfikacji wstępnej do zwolnienia produktu leczniczego przed uzyskaniem wyniku z końcowego badania jałowości oraz certyfikacji końcowej po ocenie wyniku z końcowego badania jałowości produktu leczniczego. Również w procedurze nie uwzględniono postępowania podczas dwustopniowej certyfikacji serii w przypadku stwierdzenia braku spełnienia wymagań jakościowych na zgodność ze specyfikacją produktu leczniczego.

- rejestry QP/BT_D/nr 3.4 „Certyfikowane Serie Produktów Leczniczych Terapii zaawansowanych ATMP-HE” za okres od 2019 r. do 2021 r.

W rejestrach:

- ✓ odnotowywano „datę certyfikacji serii” przyjętą jako datę po otrzymaniu wyniku z końcowego badania jałowości produktu leczniczego, a nie jako „datę certyfikacji serii przed zwolnieniem do użycia”
- ✓ brak było potwierdzenia, że serie produktów leczniczych zostały wytworzone

- zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania
- ✓ brak było informacji, iż serie produktów leczniczych wytworzono w celu wykonania indywidualnie przepisanego produktu leczniczego
- ✓ brak było identyfikacji pacjenta
- ✓ rejestry prowadzone były w formie elektronicznej w niezabezpieczonym programie Excel, bez podpisu Osoby Kompetentnej potwierdzającej certyfikację serii
 - dokument QP/BT_D/nr 1.11 „Raport Produkcji Serii - Produkty lecznicze terapii zaawansowanej” dla donacji nr Z420921000006, w którym datą przygotowania hodowli komórkowej dla pacjenta był dzień 12.02.2021 r. - wytwórca datę tą określił jako „datę zwolnienia serii”, a nie jako „datę certyfikacji serii przed zwolnieniem do użycia”
 - dokumenty QP/BT_D/nr 3.2 „Certyfikat zwolnienia serii produktu leczniczego terapii zaawansowanej ATMP-HE” dla donacji nr Z420921000006 dla produktu leczniczego „Autologiczne hodowlane fibroblasty” oraz „Certyfikat zwolnienia serii produktu leczniczego terapii zaawansowanej ATMP-HE” dla donacji nr Z420921000006 dla produktu leczniczego „Autologiczne hodowlane keratynocyty”, w których odnotowano jako „datę zwolnienia do użycia” dzień 12.02.2021 r. (powinna to być „data certyfikacji serii przed zwolnieniem do użycia”), a „datę certyfikacji serii / donacji” przyjęto jako datę uzyskania wyniku z końcowego badania jałowości produktu leczniczego, tj. 26.02.2021 r.

Odchylenia, wyniki OOS/OOT, CAPA

Przedstawiono nw. dokumenty dotyczące postępowania z odchyleniami, wynikami OOS/OOT, CAPA:

- 1) procedurę QP/BT_P/nr 2.11 „Procedura postępowania z odchyleniami (CAPA, OOS i OOT)”, wyd. 3, data obowiązywania: 05.08.2019 r.

Przedstawiona procedura była nieczytelna i zbyt ogólna ze względu na połączenie w jednej procedurze dochodzenia związanego z odchyleniami i wynikami poza specyfikacją (OOS) / poza trendem (OOT) oraz podejmowaniem działań korygujących i zapobiegawczych (CAPA).

Brak było definicji wyników OOS/OOT, działań CAPA.

Procedura nie uwzględniała klasyfikacji odchyień w toku postępowania wyjaśniającego.

Brak było opracowania szczegółowego schematu postępowania z wynikami OOS/OOT ze wskazaniem np. wykluczenia błędu ludzkiego, etapu ponownego pobrania próby, liczby retestów, personelu wykonującego retest, nie określono działań CAPA oraz ich weryfikacji dla wyników OOS/OOT.

- 2) dokument QP/BT_D/nr 2.17 „Rejestr odchyień i wyników poza specyfikacją i trendem” za okres od 15.01.2021 r. do 25.06.2021 r. prowadzony papierowo

- 3) „Dokumentację zdarzenia jakościowego CAPA i OOS” o nr: - 2/2021 z dn. 02.02.2021 r.

Odchylenie dotyczyło planowanego wyłączenia prądu w całym Centrum Leczenia Oparzeń w dn. 01.02.2021 r. o godz. 15:00, w skutek czego nastąpiło zaburzenie kaskady ciśnień w pomieszczeniach czystych (wytwórca nie został poinformowany o wyłączeniu prądu). Wytwórca w zbyt mało szczegółowy i precyzyjny sposób opisał dochodzenie związane z odchyleniem, np. brak było informacji odnośnie czasu trwania odchylenia, których pomieszczeń czystych dotyczyło odchylenie. Określono działania CAPA, wpływ odchylenia na pacjenta oraz jakość serii produktu leczniczego.

- 8/2021 z dn. 17.06.2021 r.

Odchylenie dotyczyło przekroczenia temperatury powyżej 25°C w dn. 02.06.2021 r., 03.06.2021 r., 06.06.2021 r. i 07.06.2021 r. podczas badania jałowości podłóż mikrobiologicznych używanych w badaniu jałowości produktów

lecniczych. Wytwórca zidentyfikował przyczynę odchylenia, ustalił działania CAPA. Nie oceniono wpływu przekroczenia temperatury powyżej 25°C na jakość inkubowanych podłoży mikrobiologicznych.

- nr 9/2021 z dn. 25.06.2021 r.

Odchylenie dotyczyło przekroczenia temperatury powyżej 25°C podczas inkubacji „donacji” nr Z420921000062 1 ZM w badaniu jałowości po pierwszej zmianie podłoża hodowlanego. Przedstawiono wykres temperatury za okres całej 7-dniowej inkubacji „donacji” w badaniu jałowości - do przekroczenia temperatury powyżej 25°C doszło dwukrotnie, jednak wytwórca przeanalizował tylko jedno przekroczenie temperatury. Uzyskano ujemny wynik z badania jałowości. Określono najbardziej prawdopodobną przyczynę odchylenia, wprowadzono działania CAPA. Nie oceniono wpływu przekroczenia temperatury powyżej 25°C na inkubowaną „donację”.

W 2020 r. brak było zarejestrowanych odchyień co odnotowano w dokumencie „Analiza ryzyka (Ocena I/2021)” z dn. 18.01.2021 r.

Kontrola zmian

Strategia kontroli wprowadzania zmian została opisana w procedurze QP/BT_P/nr 2.12 „System zarządzania zmianami”, wyd. 3, data obowiązywania: 09.12.2019 r., w której zapisano m.in., iż „w przypadku uzyskania wniosku o prawdopodobnym negatywnym wpływie zmiany na proces produkcji lub jakość produktów, Osoba Odpowiedzialna i Kompetentna zgłasza zaistniałą sytuację Dyrekcji Szpitala. Dyrekcja szpitala wraz z Osobą Kompetentną ustalają, które zmiany zgodnie z obowiązującym prawodawstwem należy zgłosić do organów kompetentnych przed wprowadzeniem zmiany” - zapis taki świadczy o zgłaszaniu do organu kompetentnego tylko zmian mających negatywny wpływ na proces produkcji lub jakość produktów, a nie wszystkich zmian mających wpływ na proces wytwarzania produktów leczniczych.

Przedstawiono dokument QP/BT_D/nr 2.18 „Rejestr formularzy zmian” za okres od 2020 r. do 2021 r., w którym odnotowano 3 zmiany w 2020 r. i 1 zmianę w 2021 r., typ wszystkich zmian: produkcyjna.

Zapoznano się z nw. zmianami:

- nr 1/2020 z dn. 07.01.2020 r. dotyczącą wprowadzenia nowego produktu leczniczego ATMP-HE - komórek mezenchymalnych izolowanych z ludzkiej błony owodniowej

- nr 2/2020 z dn. 08.10.2020 r. dotyczącą zmiany płytki Petriego na butelkę o powierzchni 75 cm² podczas zakładania hodowli pierwotnej komórek skóry - fibroblastów

Dokumentacja zmian była dostępna i kompletna. Zmiana nr 2/2020 została zamknięta i oceniono wdrożenie zmiany. Zmiana 1/2020 jest w trakcie procedowania ze względu na brak wytwarzania nowego produktu leczniczego ATMP-HE.

Kwalifikacja dostawców

W Centrum Leczenia Oparzeń obowiązuje procedura zamówień publicznych, do której opracowuje się specyfikację zamówieniową.

Opracowano „Analizę Ryzyka (Ocena I/2021)” za 2020 r. z dn. 18.01.2021 r., w której m.in. udokumentowano wykonanie przeglądu:

- dostawców tkanek, szczególnie nowych, w tym kompletności szkoleń i umów
- dostawców materiałów opakowaniowych używanych do produktu, szczególnie tych pochodzących z nowych źródeł

Nie stwierdzono niezgodności.

PRACOWNICY

Schemat organizacyjny

Wytwórca prawidłowo opracował schemat organizacyjny umieszczony w Dokumentacji Głównej Miejsca Prowadzenia Działalności, wyd. 5, data obowiązywania: 15.06.2021 r. uwzględniając niezależność decyzyjną Osoby Kompetentnej.

Zakresy obowiązków

Sprawdzono zakresy obowiązków nw. osób:

1) p. A. Klama-Baryła - Osoba Kompetentna

- zakres obowiązków z dn. 20.02.2020 r. wymaga aktualizacji ze względu na zapisy nie zgodne z przepisami ustawy Prawo farmaceutyczne w zakresie produktów leczniczych ATMP-HE, które to przepisy weszły w życie dn. 01.08.2018 r. - m.in. zapisano, że Osoba Kompetentna stwierdza i poświadcza, że każda seria produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, którego produkty lecznicze ATMP-HE nie posiadają oraz, że Osoba Kompetentna posiada możliwość podejmowania niezależnych decyzji w ramach uprawnień wynikających z art. 42 pkt 7 ustawy Prawo farmaceutyczne, który to art. odnosi się do Osoby Wykwalifikowanej

2) p. W. Łabuś - Osoba Kompetentna

- brak określenia obowiązków, odpowiedzialności, uprawnień jako Osoby Kompetentnej

3) p. M. Stec - Kierownik Kontroli Jakości

- nie uwzględniono, że Kierownik Kontroli Jakości odpowiada m.in. za zatwierdzanie warunków badań zleczanych na zewnątrz, za nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi / materiałami i produktami leczniczymi, za zapewnienie monitorowania stabilności produktów leczniczych, za uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających związanych z jakością produktów leczniczych, za sprawdzenie zgodności między pochodzeniem materiału wyjściowego, a biorcą

4) p. M. Kraut - Kierownik Produkcji

- w pkt 1 zapisano, iż odpowiedzialna jest za przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych - nie uwzględniono produktów leczniczych oraz użyto nieaktualnej terminologii „półprodukt”

- w pkt 2 zapisano, iż odpowiedzialna jest za produkcję substancji czynnych i półproduktów - nie uwzględniono produktów leczniczych oraz użyto nieaktualnej terminologii „półprodukt”

Szkolenia

Przedstawiono nw. dokumenty:

- procedurę QP/BT_P/nr 2.3, wyd. 5, data obowiązywania: 30.01.2020 r. „Procedura szkolenia dla personelu kluczowego oraz pracowników pracowni hodowli komórek i tkanek in vitro z Bankiem Tkanek”

- dokumenty QP/BT_D/nr 2.1 „Indywidualne karty rozwoju pracownika” dla p. A. Klamy-Baryły, p. M. Kraut, p. M. Stec - w 2020 r. odnotowano m.in. specjalistyczne szkolenia z wymagań GMP

- dokumenty QP/BT_D/nr 2.1 „Indywidualne karty rozwoju pracownika” dla pracowników sprzątających pomieszczenia czyste z odnotowanym szkoleniem dotyczącym zasad przebiegania się w pomieszczeniach czystych z dn. 11.01.2020 r.

- Plan szkoleń na 2021 r.

Osoba Kompetentna p. A. Klama-Baryła, Kierownik Produkcji oraz Kierownik Kontroli Jakości nie miały udokumentowanych szkoleń z Załącznika nr 6 „Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych

terapii zaawansowanej” do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania po zmianie przepisów w zakresie ATMP (Dz.U. 2020 poz. 1868). Również nie oceniano przynajmniej raz w roku kompetencji personelu pracującego i sprzątającego w obszarze klasy A/B w zakresie spełniania wymagań dotyczących przebiegania się.

POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

Pomieszczenia

Podczas inspekcji za pomocą wideokonferencji poddano ocenie pomieszczenia produkcyjne i kontroli jakości. Pomieszczenia były zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Stan pomieszczeń był dobry, odpowiedni do prowadzonej w nich działalności. Pomieszczenia były właściwie oznakowane.

Sposób przebiegania się w szluzach osobowych o odpowiednich klasach czystości przed wejściem do stref produkcyjnych opisano w procedurze QP/BT_P/nr 3.4 „Odzież ochronna obowiązująca w pomieszczeniach czystych, zasady przebiegania się, zasady mycia oraz dezynfekcji rąk i skóry pracowników”, data obowiązywania: 04.02.2021 r. - w szluzach osobowych brak umieszczenia schematów przedstawiających prawidłowy sposób przebiegania się do poszczególnych pomieszczeń czystych celem zweryfikowania właściwego przebiegania się oraz mycia i dezynfekcji rąk.

Dnia 13.07.2021 r. obserwowano z pomieszczenia A3.04a Ekspedycja (klasa D) zmianę podłoża hodowlanego dokonywanego w pomieszczeniu A3.01a „Hodowla tkanek 1” (klasa B). Z powodu ograniczonej widoczności potwierdzono jedynie właściwy ubiór osoby w klasie B oraz właściwe przygotowywanie prób i materiałów do wstawienia do komory laminarnej.

Również wizytacji poddano pomieszczenie Kontroli Jakości E3.42, w którym znajdowało urządzenie do badania jałowości BacT/Alert o nr 004115. Dostępna była instrukcja obsługi urządzenia QP/BT_P/nr 5.4 „Instrukcja obsługi automatycznego systemu do szybkiego wykrywania zakażeń mikrobiologicznych BacT/Alert 3D”, wyd. 1, data obowiązywania: 30.12.2019 r. oraz „Paszport techniczny” z chronologicznymi zapisami dotyczącymi instalacji i regularnych przeglądów. W pomieszczeniu znajdowało się styropianowe pudełko wyposażone w sondy temperaturowe, w którym inkubowane były próby na badanie jałowości dla „donacji” nr Z420921000062 w zakresie temperatury od 20°C do 25°C - badanie jałowości w tej temperaturze nie zgodne z wymaganiami metody farmakopealnej 2.6.27 ze względu na badanie w systemie niezautomatyzowanym, ale w styropianowym pudełku.

Dnia 16.07.2021 r. inspekcji poddano następujące pomieszczenia (w dniu tym nie odbywały się procesy wytwórcze):

- pomieszczenie A3.06 Rejestracja / Dystrybucja, klasa D - w pomieszczeniu odbywa się rejestracja materiału wyjściowego przekazanego do założenia hodowli komórkowych, nadanie nr „donacji”; w pomieszczeniu znajdował się ekran do systemu RMS służącego do obserwacji parametrów w pomieszczeniach czystych, tj. różnica ciśnień, temperatura, wilgotność, ilość cząstek oraz parametrów w inkubatorach do hodowli komórkowych, tj. temperatura, wilgotność i poziom CO₂. W pomieszczeniu znajdowały się również dwa okna podawcze klasy C, tj. A3.07 służące do podawania odczynników, materiałów pomocniczych, materiałów wyjściowych do założenia hodowli komórkowych oraz A3.09a służące do odbioru wytworzonych produktów leczniczych.
- pomieszczenie A3.11 Śluza materiałowo-osobowa, klasa D - w śluzie dostępny był sterylny środek dezynfekcyjny Klercide 30/70 Denatured Ethanol o nr serii: 3190SWB401, dacie ważności: 05.2022 r.
- pomieszczenie A3.08 Śluza materiałowo-osobowa, klasa C - w śluzie dostępne były sterylne bezpudrowe rękawiczki o nr serii: 011570465, dacie ważności: 10.2025 r.

- pomieszczenie A3.09 Śluza materiałowo-osobowa, klasa B - do śluz tej prowadzą dwa okna podawcze klasy C, tj. A3.07 i A3.09a; znajdowały się sterylne jednorazowe kombinezony o nr serii: AHS2012154, dacie ważności: 03.2025 r.

- pomieszczenie A3.02 Pomieszczenie przygotowania, klasa B - w pomieszczeniu znajdowały się nw. urządzenia:

- lodówko-zamrażarka o nr 10080477 do przechowywania podłoż do hodowli komórkowych
- mikroskop o nr 601737 przeznaczony do oglądania komórek hodowlanych
- ciepłarka o nr 40763241722734 przeznaczona do rozmrażania i ogrzewania odczynników, nastawa temperatury 37°C
- licznik cząstek o nr 190656010

Dodatkowo w pomieszczeniu znajdował się regał z materiałami pomocniczymi, tj. sterylne pipety, płytki Petriego, rękawiczki - wszystkie materiały były w dacie ważności.

- pomieszczenie A3.03 Hodowla tkanek - 2, klasa B - w pomieszczeniu znajdowały się nw. urządzenia:

- wirówka o nr 24651854
- inkubator 1 o nr 41722734 oraz inkubator 2 o nr 40518491 z zachowanymi odpowiednimi parametrami temperatury, wilgotności i poziomu CO₂
- licznik cząstek o nr 1906566011
- licznik cząstek o nr 65219 przeznaczony do komory laminarnej
- komora laminarna o nr 200619265

- pomieszczenie A3.01a Hodowla tkanek - 1, klasa B - w pomieszczeniu znajdowały się nw. urządzenia:

- inkubator 1 o nr 42018143 oraz inkubator 2 o nr 40804102 z zachowanymi odpowiednimi parametrami temperatury, wilgotności i poziomu CO₂
- licznik cząstek o nr 190656008
- licznik cząstek przeznaczony do komory laminarnej
- komora laminarna o nr 200619267

Podczas przebierania się pracownika podczas przejść przez poszczególne śluzy osobowe do pomieszczeń czystych zaobserwowano, iż ubrania przeznaczone do pomieszczeń o wyższej klasie czystości przechowywane są w pomieszczeniu o niższej klasie czystości. Przenoszenie ubrań do pomieszczeń z niższej klasy czystości do pomieszczeń o wyższej klasie czystości odbywało się bez np. uprzedniej dezynfekcji opakowań zewnętrznych czy też bez zdjęcia dodatkowej warstwy opakowania zewnętrznego, co może generować zanieczyszczenia.

Higiena pomieszczeń

Za utrzymanie czystości pomieszczeń czystych odpowiedzialny jest zespół utrzymania czystości Centrum Leczenia Oparzeń.

W każdym pomieszczeniu o odpowiedniej klasie czystości znajdował się sprzęt do czyszczenia pomieszczeń, tj. mopy, sterylne jednorazowe nakładki na mopy - mopy w klasie B i C przechowywane były bezpośrednio na podłodze, co może generować zanieczyszczenia.

Zweryfikowano nw. dokumenty dotyczące utrzymania czystości w pomieszczeniach czystych:

- procedurę QP/ZUCz nr 22 „Dezynfekcja pomieszczeń Banku Tkanek”, wyd. 7, data obowiązywania: 01.03.2020 r.

- wykaz środków dezynfekcyjnych stosowanych w Centrum Leczenia Oparzeń

- Karty utrzymania czystości fizycznej i bakteriologicznej za okres od 01.05.2021 r. do 15.07.2021 r.

- Karty kontroli dezynfekcji za okres od 01.05.2021 r. do 15.07.2021 r.

Nie stwierdzono niezgodności.

Kwalifikacja pomieszczeń oraz instalacji wentylacji / klimatyzacji N1W1

- Przedstawiono nw. dokumentację dotyczącą kwalifikacji pomieszczeń czystych:
- procedurę QP/BT_P/nr 4.1 „Główny Plan Walidacji GWP”, wyd. 2, data obowiązywania: 08.07.2019 r.
 - procedurę QP/BT_P/nr 4.3 „Procedura kwalifikacji i rekwalifikacji pomieszczeń”, wyd. 2, data obowiązywania: 08.07.2019 r.
 - protokół OQ nr POQ.2020.00.HVAC-CR „Rekwalifikacja operacyjna instalacji wentylacji i klimatyzacji i pomieszczeń czystych zatwierdzony przez zleceniodawcę (Centrum Leczenia Oparzeń) z dn. 17.09.2020 r.
 - wybrany formularz 10 wraz z protokołem nr 36/2020/10 z dn. 19.08.2020 r. z wynikami dotyczącymi weryfikacji przecieku i szczelności mocowania filtrów HEPA w pom. czystych
 - wybrany formularz 11 wraz z protokołem nr 36/2020/11 z dn. 25.08.2020 r. z wynikami dotyczącymi weryfikacji różnicy ciśnień w pom. czystych
- Nie stwierdzono niezgodności.

Urządzenia i aparatura kontrolno-pomiarowa (AKP)

Kwalifikacja urządzeń

Przedstawiono procedurę QP/BT_P/nr 4.2 „Procedura kwalifikacji i rekwalifikacji urządzeń”, wyd. 5, data obowiązywania: 08.07.2019 r., w której opisano sposoby wykonania rekwalifikacji PQ urządzeń, przy czym nie uwzględniono wykonania rekwalifikacji PQ ze wsadem dla urządzenia inkubator CO₂.
Przedstawiono nw. dokumentację dotyczącą rekwalifikacji nw. urządzeń:

1) Inkubator CO₂ o nr 40518491

- protokół sprawdzenia parametrów inkubatora z podsumowaniem otrzymanych wyników oraz potwierdzeniem spełnienia wymagań
- dokument „Kwalifikacja procesowa PQ” wraz z „Raportem kwalifikacji procesowej PQ” z dn. 20.08.2020 r.

Rekwalifikację PQ urządzenia wykonano na pusto, bez wsadu.

2) BacT/Alert o nr 004115

- dokumenty „Kwalifikacja instalacyjna IQ” wraz z „Raportem kwalifikacji instalacyjnej IQ” z dn. 27.08.2019 r.
- dokumenty „Kwalifikacja operacyjna OQ” wraz z „Raportem kwalifikacji instalacyjnej IQ” z dn. 27.08.2019 r.
- dokumenty „Kwalifikacja procesowa PQ” wraz z „Raportem kwalifikacji instalacyjnej IQ” z dn. 30.09.2020 r.

W dokumencie dotyczącym kwalifikacji PQ urządzenia przedstawiono m.in. wyniki badań mikrobiologicznych dla „próbki tlenowej i beztlenowej”. Z ustnych informacji przekazanych przez wytwórcę podczas inspekcji, próby tlenowe i beztlenowe dotyczyły podłoży mikrobiologicznych zaszczerpionych śliną ludzką ze względu na brak drobnoustrojów wzorcowych. Z uwagi na fakt, iż urządzenie to używane jest do badania jałowości produktów leczniczych, a walidację metody badania jałowości powinno wykonać się przy użyciu drobnoustrojów wzorcowych zalecanych w metodzie farmakopealnej 2.6.27, tak wykonana kwalifikacja urządzenia może skutkować, iż urządzenie nie będzie odpowiednie do zamierzonej operacji. Wytwórca nie dysponował również zapisami z danymi surowymi dotyczącymi m.in. sposobu wykonania zaszczerpienia podłoży mikrobiologicznych, jak również danymi identyfikującymi użyte podłoża, materiały, odczynniki.

Nadzór nad aparaturą kontrolno-pomiarową (AKP)

Przedstawiono nw. dokumentację dla licznika cząstek nr 131184:

- certyfikat kalibracji dla z dn. 07.08.2020 r., z terminem ważności kalibracji do dn. 07.08.2021 r.
- protokół serwisowy z dn. 07.08.2020 r.

- Kartę techniczną z zapisem wykonania ww. kalibracji i serwisu
Nie stwierdzono niezgodności.

DOKUMENTACJA

Dokumentacja wytwarzania

Wytwórca od ostatniej inspekcji wytwarzał dwa produkty lecznicze, tj. keratynocyty skóry, autologiczne biowitalne oraz fibroblasty skóry, autologiczne, biowitalne.

Sprawdzono wybraną nw. dokumentację produkcyjną dla hodowlanych komórek keratynocytów i fibroblastów dla donacji nr Z420921000006:

- procedurę QP/BT_P/nr 3.5.1 „Przygotowanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej”, wyd. 3, data obowiązywania: 30.01.2020 r.
- procedurę QP/BT_P/nr 3.5.1.1 „Keratynocyty skóry, autologiczne, biowitalne”, wyd. 2, data obowiązywania: 22.10.2018 r.
- procedurę QP/BT_P/nr 3.5.1.2 „Fibroblast skóry, autologiczne, biowitalne”, wyd. 2, data obowiązywania: 14.12.2020 r.
- Raport produkcji serii - Produkty lecznicze terapii zaawansowanej dla produktu Autologiczna hodowla komórek
- Kartę zamówienia nr 3/2020 przeprowadzenia procedury hodowli i przeszczepu autologicznych keratynocytów / fibroblastów / allogenicznych MSC z dn. 22.01.2021 r. dla pacjenta Benedykt Świąconek
- Oświadczenie ww. pacjenta na wyrażenie zgody m.in. na pozyskanie i zastosowanie autogenicznych hodowlanych komórek skóry w leczeniu ran oparzeniowych z dn. 20.01.2021 r.
- Kartę kwalifikacji dawcy z dn. 22.01.2021 r.
- wyniki badań laboratoryjnych ww. pacjenta
- Kartę dawcy tkanek - Dane dotyczące pobrania - Raport z dn. 22.01.2021 r.
- Badania immunoserologiczne surowicy krwi ww. pacjenta
- kopię etykiet „Kwarantanna” i „Dopuszczono do przetwarzania” z dn. 23.01.2021 r.
- dokument „Założenie hodowli” z dn. 22.01.2021 r.
- Raport z badania czystości mikrobiologicznej niejałowych produktów farmaceutycznych” nr 155/2021 r. dotyczący badania czystości mikrobiologicznej medium transportowego użytego podczas transportu wycinka skóry ww. pacjenta
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 25.01.2021 r. dotyczące pierwszej zmiany podłoża hodowlanego i przekazania próby produktu pośredniego na badanie jałowości dla ww. donacji
- wynik z badania jałowości produktu pośredniego po pierwszej zmianie podłoża hodowlanego z dn. 09.02.2021 r.
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 27.01.2021 r. dotyczące drugiej zmiany podłoża hodowlanego
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 29.01.2021 r. dotyczące trzeciej zmiany podłoża hodowlanego
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 01.02.2021 r. dotyczące czwartej zmiany podłoża hodowlanego
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 03.02.2021 r. dotyczące piątej zmiany podłoża hodowlanego i przekazania próby produktu pośredniego na badanie jałowości
- wynik z badania jałowości produktu pośredniego po piątej zmianie podłoża hodowlanego z dn. 17.02.2021 r.
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 05.02.2021 r. dotyczące szóstej zmiany podłoża hodowlanego
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne” z dn. 08.02.2021 r. dotyczące siódmej zmiany podłoża hodowlanego
- dokument „Zmiana pożywki, pobranie próbek na badania mikrobiologiczne”

- z dn. 10.02.2021 r. dotyczące ósmej zmiany podłoża hodowlanego
 - dokument „Zakończenie hodowli - przeszczep” z dn. 12.02.2021 r. dotyczący zakończenia hodowli komórek oraz przekazania produktu na badanie jałowości
 - wynik z badania jałowości produktu końcowego z dn. 26.02.2021 r.
 - Protokół wykonania przeszczepu autologicznych hodowlanych komórek skóry nr 2/2021 z dn. 12.02.2021 r.
 - Raport z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w klasie czystości A
- Nie stwierdzono niezgodności.

Test Media Fill

Przedstawiono nw. dokumenty:

- procedurę QP/BT_P/nr 2.18 „Procedura walidacji procesu aseptycznej hodowli keratynocytów i fibroblastów”, wyd. 2, data obowiązywania: 29.03.2021 r.
- Raport z wykonania badania 4#Mediafill-3 dla produktów: Autologiczne, biowitalne keratynocyty oraz Autologiczne, biowitalne fibroblasty z dn. 25.05.2021 r.
- Raport z badań mikrobiologicznych środowiska wytwarzania w czasie pracy z produktem w klasie A potwierdzający spełnienie wymagań
- wydruk z urządzenia BacT/Alert potwierdzający jałowość prób z testu Media Fill

Wytwórca zgodnie z ww. procedurą QP/BT_P/nr 2.18 do przeprowadzenia testu Media Fill zastosował media do hodowli keratynocytów i fibroblastów wykorzystywane podczas rutynowego procesu wytwarzania - brak uzasadnienia do wyboru użytych mediów do hodowli komórek w teście Media Fill. Wytwórca podczas symulacji aseptycznego wytwarzania zastosował również enzymy / odczynniki wykorzystywane w rutynowym procesie wytwarzania, tj. np. tripsyna, dispaza, PBS - brak oceny / udowodnienia czy zastosowane enzymy / odczynniki nie wpłyną na zahamowanie wzrostu ewentualnych drobnoustrojów, jakie mogłyby pojawić się przy niezachowaniu aseptycznej pracy. Wytwórca nie inkubował napełnionych pojemników po teście Media Fill i nie dokonał wizualnej oceny napełnionych pojemników po inkubacji, lecz przekazał je na badanie jałowości, jakie jest wykonywane dla produktu pośredniego czy końcowego produktu leczniczego przy zastosowaniu urządzenia BacT/Alert.

Monitoring mikrobiologiczny środowiska

Przedstawiono nw. dokumenty dotyczące monitoringu mikrobiologicznego środowiska:

- procedurę QP/BT_P/nr 4.4 „Monitoring czystości mikrobiologicznej powierzchni oraz mikrobiologicznej i cząsteczkowej powietrza w pomieszczeniach czystych”, wyd. 4, data obowiązywania: 08.07.2019 r.
- procedurę QP/BT_P/nr 4.4.1 „Harmonogram wykonywanych badań mikrobiologicznych”, wyd. 1, data obowiązywania: 22.07.2020 r.
- wyniki z monitorowania mikrobiologicznego powierzchni, powietrza, dłoni pracowników za 2020 r. - wyniki spełniły kryteria akceptacji za wyjątkiem jednego wyniku z dn. 19.02.2020 r. dotyczącego czystości mikrobiologicznej kombinezonu do klasy B dla p. W. Łabusia, przekroczony został limit dopuszczalny wynoszący 5 cfu/płytkę, otrzymano wynik 7 cfu/płytkę
- wyniki z monitorowania mikrobiologicznego powierzchni, powietrza, dłoni pracowników za okres od 13.01.2021 r. do 23.06.2021 r. - wyniki spełniły kryteria akceptacji

Wytwórca nie wykonał analizy ryzyka do wytypowania miejsc i częstotliwości monitorowania środowiska.

Nie wyznaczono limitów alarmowych i działania oraz nie określono sposobu

postępowania podczas przekroczenia limitów alarmowych, działania i dopuszczalnych.

Wytwórca nie wykonuje badania czystości mikrobiologicznej środowiska metodą odciskową w klasie D.

Wykonana analiza trendów wyników z monitorowania mikrobiologicznego środowiska wykonana była tylko dla wyników z czystości mikrobiologicznej powietrza i opierała się na wykonaniu wykresów, bez wykonania podsumowania czy interpretacji uzyskanych wyników z analizy trendów. Brak analizy trendów dla wyników z monitorowania czystości mikrobiologicznej powierzchni.

Wytwórca nie określił również kiedy należy wykonać identyfikację i w jakim zakresie wyrosłych kolonii drobnoustrojów w badaniach czystości mikrobiologicznej środowiska.

Nie udokumentowano jako odchylenia, nie dokonano oceny wpływu odchylenia na produkt leczniczy oraz nie przeprowadzono dochodzenia wyjaśniającego dotyczącego przekroczenia limitu dopuszczalnego dla wyniku z badania czystości mikrobiologicznej kombinezonu w klasie B (poinformowano ustnie, że przeszkolono pracownika z procedury dotyczącej sposobu przebierania się).

Higiena, nadzór nad odzieżą do pomieszczeń czystych

Przedstawiono procedurę QP/BT_P/nr 3.4 „Odzież ochronna obowiązująca w pomieszczeniach czystych, zasady przebierania się, zasady mycia oraz dezynfekcji rąk i skóry pracowników”, data obowiązywania: 04.02.2021 r., w której opisano główne założenia higieniczne dotyczące personelu, odzieży.

Wytwórca w pomieszczeniach czystych stosuje jednorazową sterylną odzież.

Nie wykonywano wizualnej oceny integralności noszonej odzieży po wyjściu z pomieszczeń czystych.

Systemy skomputeryzowane

Przedstawiono nw. dokumenty dotyczące walidacji systemu skomputeryzowanego Bact Alert 3D dla urządzenia do badania jałowości produktów leczniczych BacT/Alert:

- procedurę QP/BT_P/nr 4.8 „Walidacja oprogramowania i systemów skomputeryzowanych”, wyd. 4, data obowiązywania: 31.01.2020 r.
- „Wykaz systemów skomputeryzowanych”
- „Specyfikację istotnych warunków zamówienia w trybie przetargu nieograniczonego”, nr sprawy: CLO/ZP/35/2018 z dn. 06.08.2018 r. dla analizatora mikrobiologicznego (Pakiet 2) - w dokumencie uwzględniono parametry dotyczące funkcjonalności i wyposażenia urządzenia, tj. np. rozpoznanie butelek z podłożami, możliwość odczytu każdej próbki co max. 10 min., powiadomienie o wyniku dodatnim na ekranie urządzenia, dostęp do określonych podłoży do hodowli
- „Protokół kwalifikacji operacyjnej” z dn. 16.10.2018 r. wykonanej przez sprzedawcę urządzenia - wykonano m.in. weryfikację loginu i hasła, weryfikację wprowadzania i zmiany hasła, weryfikację dodawania i usuwania użytkownika, weryfikację Audit Trail, weryfikację wykonania kopii zapasowej
- „Protokół walidacji systemu skomputeryzowanego” z dn. 30.09.2020 r., w którym potwierdzono spełnienie wymagań zawartych w „Specyfikacji istotnych warunków zamówienia w trybie przetargu nieograniczonego” - w protokole brak kryteriów akceptacji dla poszczególnych testów, protokół w części „Wynik walidacji” zawierał skróty angielskie „Y”/ „N”/ „NA”, w części II odnosił się do „Systemu skomputeryzowanego LAB-EL”, brak było powiązania ze specyfikacją funkcjonalną

PRODUKCJA

Podczas inspekcji dn. 13.07.2021 r. w pomieszczeniu A3.01a (klasa B) odbywała się ostatnia zmiana podłoża hodowlanego, a w dn. 15.07.2021 r. w tym samym pomieszczeniu odbywało się przygotowanie produktu leczniczego dla „donacji” nr Z420921000071.

KONTROLA JAKOŚCI

Przeanalizowano badania jakościowe produktu leczniczego „Autologiczna hodowla komórek skóry” dla donacji nr Z420921000006 zapoznając się z nw. dokumentami:

- procedurą QP/BT_P/nr 2.7.1 „Specyfikacja - keratynocyty skóry, autologiczne, biowitalne”, wyd. 1, data obowiązywania: 31.01.2020 r.
- procedurą QP/BT_P/nr 2.7.2 „Specyfikacja - fibroblasty skóry, autologiczne, biowitalne”, wyd. 1, data obowiązywania: 30.01.2020 r.
- procedurą QP/BT_P/nr 3.5.1.4 „Badanie jałowości sterylnych produktów pośrednich oraz produktów leczniczych terapii zaawansowanej wyjątek szpitalny (ATMP-HE)”, wyd. 2, data obowiązywania: 15.01.2020 r.
- „Raport z badania serii - Produkty lecznicze terapii zaawansowanej” dla ww. donacji zawierający wynik badania czystości mikrobiologicznej medium transportowego oraz wyniki badań jakościowych produktów pośrednich na zgodność ze specyfikacją - wyniki spełniły wymagania jakościowe
- „Raport z badania czystości mikrobiologicznej niejałowych produktów farmaceutycznych” nr 155/2021 z wynikiem czystości mikrobiologicznej medium transportowego użytego dla ww. donacji - wyniki spełniły wymagania jakościowe
- wydruki z urządzenia BacT/Alert z wynikami badań jałowości produktów pośrednich - wyniki spełniły wymagania jakościowe
- wydruk z urządzenia BacT/Alert z wynikiem badania jałowości końcowego produktów leczniczego - wyniki spełniły wymagania jakościowe

Wytwórca przeprowadzał badanie jałowości metodą farmakopealną 2.6.27 „Kontrola mikrobiologiczna preparatów komórkowych”. Wytwórca inkubował najpierw próby przez 7 dni w zakresie temperatury od 20°C do 25°C w styropianowym pudełku, a następnie przez kolejne 7 dni za pomocą urządzenia BacT/Alert w temperaturze 37°C - wytwórca inkubował próby w zakresie temperatury od 20°C do 25°C niezgodnie z metodą farmakopealną 2.6.27, która zaleca inkubację w systemie zautomatyzowanym. Wytwórca nie dokonał oceny wyboru temperatury i czasu inkubacji podczas badania jałowości, m.in. pod kątem specyfiki preparatów komórkowych czy też ewentualnego ryzyka zanieczyszczenia ze środowiska. Dodatkowo w zakresie temperatury od 20°C do 25°C inkubowane były próby na podłożu beztlenowym, a zgodnie z zaleceniami metody farmakopealnej 2.6.27 powinny być inkubowane tylko próby na podłożu tlenowym. Brak również było zapisów z wykonania codziennej oceny podłoży do badania jałowości pod względem ewentualnego wzrostu drobnoustrojów.

Nadzór na podłożami, odczynnikami, materiałami pomocniczymi sprawdzono zapoznając się z nw. dokumentami:

- procedurą QP/BT_P/nr 4.9 „Specyfikacje materiałów / odczynników / wyrobów medycznych / dopuszczenie ich do użytku”, wyd. 5, data obowiązywania: 25.01.2021 r.
- procedurą QP/BT_P/nr 4.10 „Zarządzanie materiałami, odczynnikami, przygotowanie i zabezpieczenie materiałów i odczynników, postępowanie w przypadku przeterminowania”, wyd. 5, data obowiązywania: 26.01.2021 r.
- wynikami z badania jałowości wybranych odczynników, materiałów użytych podczas wytwarzania / badania donacji nr Z420921000006, tj. dispaza II o nr LOT: 0206001, zestaw pojemników z polipropylenu o poj. 50 ml i 100 ml do

transportu tkanek dla pacjenta o nr LOT: 141191, medium do hodowli keratynocytów chemicznie zdefiniowane (KCCM) o nr LOT: 2003255, medium do hodowli fibroblastów (DMEM) o nr LOT: 23020003 - potwierdzono jałowość Wytwórca nie przeprowadzał badania żywności podłoż używanych do badania jałowości produktu leczniczego.

Walidacja metody badania jałowości produktów leczniczych

Wytwórca przedstawił dokument „Walidacja jałowości metody alternatywnej” - walidację przeprowadzono niezgodnie z zaleceniami opisanymi w metodzie farmakopealnej 2.6.27, tzn. bez użycia produktu leczniczego, w związku z czym nie oceniono czy produkt leczniczy nie działa hamująco na wzrost drobnoustrojów. Również nie użyto wszystkich zalecanych w metodzie farmakopealnej 2.6.27 drobnoustrojów wzorcowych, tj. nie zastosowano szczepów *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes* oraz nie wykonano co najmniej 3 powtórzeń.

OOS/OOT

Procedurę dotyczącą wyników OOS/OOT opisano w punkcie ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ „Odchylenia, wyniki OOS/OOT, CAPA” niniejszego raportu.

WYTWARZANIE I ANALIZY NA ZLECENIE

Zapoznano się z nw. umowami:

- nr 205/2020 z dn. 04.08.2020 r. podpisaną z laboratorium Mikrografia Sp. z o.o. z Krakowa na przeprowadzanie badań czystości mikrobiologicznej środowiska produkcyjnego, produktu leczniczego - w umowie brak dołączenia wzoru formularza zamówienia wystawianego przez Centrum Leczenia Oparzeń na przeprowadzenie badań, jak i wzoru formularza „Raport z badań mikrobiologicznych” wystawianego przez laboratorium
- 168/2020 z dn. 16.07.2020 r. podpisaną z Biomerieux Polska Sp. z o.o. z Warszawy na dostarczanie akcesoriów i odczynników laboratoryjnych

REKLAMACJE I WYCOFANIE PRODUKTU

Opracowano procedurę QP/BT_P/nr 2.17 „Reklamacje i zwroty”, wyd. 3, data obowiązywania: 28.01.2021 r. oraz QP/BT_P/nr 2.8 „Procedura postępowania w przypadku zaistnienia istotnych zdarzeń lub reakcji niepożądanych”, wyd. 3, data obowiązywania: 03.02.2021 r.

Od czasu ostatniej inspekcji nie odnotowano żadnych reklamacji, ani zdarzeń niepożądanych. Informację o nie otrzymaniu reklamacji / zwrotów oraz o braku wystąpienia działań niepożądanych w 2020 r. odnotowano w „Analizie Ryzyka (Ocena I/2021)” za 2020 r. z dn. 18.01.2021 r.

INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

Opracowano procedurę QP/BT_P/nr 2.4 „Procedura inspekcji / audytów wewnętrznych i zewnętrznych”, wyd. 5, data obowiązywania: 30.01.2020 r.

Wytwórca przedstawił dokument QP/BT_D/nr 2.23 „Program / plan inspekcji / audytów zewnętrznych i wewnętrznych” na lata 2020-2021, w którym odnotowano nie przeprowadzenie audytów zewnętrznych zaplanowanych na 2020 r. ze względu na pandemię COVID-19 i przeniesieniu ich na 2021 r. - w planie na 2021 r. nie uwzględniono audytów zewnętrznych przeniesionych z 2020 r., mimo informacji zawartej w planie na 2020 r. o przeniesieniu ich na następny rok.

W 2021 r. zaplanowano w I i III kwartale audyt wewnętrzny sprawdzający takie zagadnienia jak analizę jakości, kwalifikację sprzętu, spójność dokumentacji, badanie środowiska wytwarzania, badania jałowości, szkolenia - odnotowano przeprowadzenie audytu wewnętrznego w I kwartale, jednak nie sporządzono Raportu z inspekcji na zgodność z ww. procedurą.

Dystrybucja i transport

Przedstawiono nw. dokumenty opisujące sposób transportu materiału wyjściowego od momentu pobrania do czasu przekazania do laboratorium oraz transportu produktu leczniczego do pacjenta:

- procedurę QP/BT_P/nr 3.3 „Transport materiału komórkowego i tkanek oraz sposoby ich identyfikacji i zabezpieczania podczas transportu”, wyd. 6, data obowiązywania: 31.01.2020 r., w której zapisano, iż przechowywanie hodowlanych keratynocytów i fibroblastów w trakcie transportu odbywa się w temperaturze pokojowej, nie niższej niż 20°C

- procedurę QP/BT_P/nr 4.11 „Walidacja transportu materiału komórkowego i tkankowego”, wyd. 3, data obowiązywania: 11.09.2019 r., w której opisano m.in. sposób wykonania walidacji transportu hodowlanych komórek na blok operacyjny

- dokument „Badanie terminu ważności produktu leczniczego i walidacja transportu na blok” z dn. 31.03.2021 r. - w dokumencie zapisano, iż przeprowadzono walidację transportu produktu leczniczego na blok operacyjny, jednak przedstawione dane dotyczą przechowywania hodowanych komórek w różnych temperaturach przez różny czas; brak wykonania walidacji transportu produktu leczniczego na blok operacyjny na zgodność z procedurą QP/BT_P/nr 4.11

Próby z mikrobiologicznego monitorowania środowiska czy media transportowe na badanie czystości mikrobiologicznej, transportowane są do inkubacji / badań mikrobiologicznych do laboratorium zewnętrznego Mikrografia Sp. z o.o. z Krakowa, za odbiór prób odpowiedzialne jest laboratorium. Przeprowadzono walidację transportu prób z Centrum Leczenia Oparzeń do ww. laboratorium, podczas której przyjęto najdłuższy czas przechowywania prób od momentu pobrania do czasu dostarczenia do inkubacji w laboratorium na 72h. Po zweryfikowaniu m.in. dokumentu „Raport z badania czystości mikrobiologicznej niejałowych produktów farmaceutycznych” nr 155/2021 wystawionym przez laboratorium Mikrografia Sp. z o.o. dotyczącym badania czystości mikrobiologicznej medium transportowego, zaobserwowano, iż maksymalny zwalidowany czas 72h na dostarczenie prób do laboratorium jest przekraczany - próby pobrano dn. 22.01.2021 r., a dostarczono do laboratorium po 4 dniach, tj. 26.01.2021 r. Wytwórca nie ocenił wpływu przekroczenia zwalidowanego czasu transportu prób do inkubacji na jakość dostarczanych prób, a tym samym na otrzymane wyniki.

Ocena dokumentów związanych z prowadzoną działalnością

Nie dotyczy.

Inne specyficzne zagadnienia

Nie dotyczy.

Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności (DGM)

Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności dostępna była przed inspekcją, wydanie 5, data obowiązywania: 15.06.2021 r. Dokumentacja wymaga aktualizacji w zakresie dodania Osoby Kompetentnej - p. Wojciecha Łabusia.

Różne

Pobrane próby

Nie dotyczy.

Rozdzielnik raportu

Niniejszy raport został sporządzony w formie dokumentu elektronicznego, który otrzymuje kontrolowany. Raport w formie dokumentu elektronicznego jest także przechowywany w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym

Załączniki

Brak.

Lista niezgodności wg następującego podziału krytyczne, ważne, inne

Niezgodności, z odniesieniem do:

- (1) *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2020 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2020 r. poz. 1868)*
- (2) *Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974)*
- (3) *Farmakopea Europejska 10.5 (07/2021:20627), 2.6.27 „Microbiological examination of cell-based preparations”*

Niezgodności krytyczne:

Nie stwierdzono.

Niezgodności ważne:

1. Odchylenia

- a) Nie udokumentowano jako odchylenia, nie dokonano oceny wpływu odchylenia na produkt leczniczy oraz nie przeprowadzono dochodzenia wyjaśniającego dotyczącego przekroczenia limitu dopuszczalnego dla wyniku z badania czystości mikrobiologicznej kombinezonu w klasie B z dn. 19.02.2020 r. [(1) Załącznik nr 3, pkt 1.24 ppkt 7), pkt 6.27, pkt 9.14]

2. Test Media Fill

- a) Wytwórca nie inkubował napełnionych pojemników po teście Media Fill i nie dokonał wizualnej oceny napełnionych pojemników po inkubacji, lecz przekazał je na badanie jałowości, jakie jest wykonywane dla produktu pośredniego czy końcowego produktu leczniczego przy zastosowaniu urządzenia BacT/Alert [(1) Załącznik nr 3, pkt 9.59]
- b) Brak uzasadnienia wyboru użytych mediów do hodowli komórek podczas testu Media Fill [(1) Załącznik nr 3, pkt 2.13 - 2.17, pkt 9.55, pkt 9.56]
- c) Brak oceny czy zastosowane enzymy / odczynniki w teście Media Fill nie wpłyną na zahamowanie wzrostu ewentualnych drobnoustrojów, jakie mogłyby pojawić się przy niezachowaniu aseptycznej pracy [(1) Załącznik nr 3, pkt 2.13 - 2.17, pkt 9.55, pkt 9.56]

3. Badanie jałowości produktów leczniczych

- a) Badanie jałowości produktów leczniczych wykonywane niezgodnie z metodą farmakopealną 2.6.27 ze względu na inkubowanie produktów leczniczych w zakresie temperatury od 20°C do 25°C w systemie nieautomatyzowanym (inkubacja w pudełku styropianowym) oraz ze względu na inkubowanie podłoży beztlenowych w zakresie temperatury od 20°C do 25°C [(3) pkt 3-1-3]

4. Walidacja metody badania jałowości produktów leczniczych

- a) Walidację metody badania jałowości przeprowadzono niezgodnie z zaleceniami opisanymi w metodzie farmakopealnej 2.6.27, tzn. bez użycia produktu leczniczego, w związku z czym nie oceniono czy produkt leczniczy nie działa hamująco na wzrost drobnoustrojów [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.48; (3) pkt 3-1-2]
- b) Podczas walidacji metody badania jałowości nie użyto wszystkich zalecanych w metodzie farmakopealnej 2.6.27 drobnoustrojów wzorcowych, tj. nie zastosowano szczepów *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes* [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.48; (3) pkt 3-1-2]
- c) Podczas walidacji metody badania jałowości nie wykonano co najmniej 3 powtórzeń [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.48; (3) pkt 3-1-2]

Niezgodności inne:

1. Dokumentacja Zapewnienia Jakości

- a) Procedura QP/BT_P/nr 3.6.1 „Certyfikacja i zwolnienie serii / donacji do dystrybucji” nie opisywała w szczegółowy sposób postępowania podczas certyfikacji wstępnej do zwolnienia produktu leczniczego przed uzyskaniem końcowego wyniku z badania jałowości oraz certyfikacji końcowej po ocenie końcowego badania jałowości [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
- b) W procedurze QP/BT_P/nr 3.6.1 „Certyfikacja i zwolnienie serii / donacji do dystrybucji” nie uwzględniono postępowania podczas dwustopniowej certyfikacji serii w przypadku stwierdzenia braku spełnienia wymagań jakościowych na zgodność ze specyfikacją produktu leczniczego [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14, pkt 11.41]
- c) W Rejestrach QP/BT_D/nr 3.4 „Certyfikowane Serie Produktów Leczniczych Terapii zaawansowanych ATMP-HE”:
 - brak było potwierdzenia, że serie produktów leczniczych zostały wytworzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania [(2) art. 38a ust. 14]
 - brak było informacji, iż serie produktów leczniczych wytworzono w celu wykonania indywidualnie przepisanego produktu leczniczego [(2) art. 38a ust. 14]
 - brak było identyfikacji pacjenta [(2) art. 38a ust. 14]
 - rejestry prowadzone były w formie elektronicznej w niezabezpieczonym programie Excel, bez podpisu Osoby Kompetentnej potwierdzającej certyfikację serii [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.13 ppkt 1), 2), pkt 10.13; Załącznik nr 5, Aneks 11, Reguła]
- d) Procedura QP/BT_P/nr 2.11 „Procedura postępowania z odchyleniami (CAPA, OOS i OOT)”:
 - była nieczytelna i zbyt ogólna ze względu na połączenie w jednej procedurze dochodzenia związanego z odchyleniami i wynikami poza specyfikacją (OOS) / poza trendem (OOT) oraz podejmowaniem działań korygujących i zapobiegawczych (CAPA) [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - brak było definicji wyników OOS/OOT, działań CAPA [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - nie uwzględniała klasyfikacji odchyień w toku postępowania wyjaśniającego [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - brak było opracowania szczegółowego schematu postępowania z wynikami OOS/OOT ze wskazaniem np. wykluczenia błędu ludzkiego,

etapu ponownego pobrania próby, liczby retestów, personelu wykonującego retest, nie określono działań CAPA oraz ich weryfikacji dla wyników OOS/OOT [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]

- e) W procedurze QP/BT_P/nr 2.12 „System zarządzania zmianami” uwzględniono informowanie organów kompetentnych tylko o zmianach mających negatywny wpływ na proces produkcji lub jakość produktów leczniczych, a nie wszystkich zmian mających wpływ na proces wytwarzania produktów leczniczych [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14; (2) art. 38aa, ust. 1, pkt 2)]
- f) Zakres obowiązków p. A. Klama-Baryły (Osoba Kompetentna) wymaga aktualizacji ze względu na zapisy nie zgodne z przepisami ustawy Prawo farmaceutyczne w zakresie produktów leczniczych ATMP-HE - m.in. zapisano, że Osoba Kompetentna stwierdza i poświadcza, że każda seria produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, którego produkty lecznicze ATMP-HE nie posiadają oraz, że Osoba Kompetentna posiada możliwość podejmowania niezależnych decyzji w ramach uprawnień wynikających z art. 42 pkt 7 ustawy Prawo farmaceutyczne, który to art. odnosi się do Osoby Wykwalifikowanej [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
- g) W zakresie obowiązków p. W. Łabusia (Osoba Kompetentna) brak określenia obowiązków, odpowiedzialności, uprawnień jako Osoby Kompetentnej [(1) Załącznik nr 3, pkt 1.24 ppkt 1), pkt 6.14]
- h) W zakresie obowiązków p. M. Stec (Kierownik Kontroli Jakości) nie uwzględniono odpowiedzialności Kierownik Kontroli Jakości m.in. za zatwierdzanie warunków badań zleczanych na zewnątrz, za nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi / materiałami i produktami leczniczymi, za zapewnienie monitorowania stabilności produktów leczniczych, za uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających związanych z jakością produktów leczniczych, za sprawdzenie zgodności między pochodzeniem materiału wyjściowego, a biorcą [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14, pkt 12.12 ppkt 2), ppkt 3), ppkt 4), ppkt 6), ppkt 7)]
- i) W zakresie obowiązków p. M. Kraut (Kierownik Produkcji) nie uwzględniono odpowiedzialności za przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych dla produktów leczniczych oraz za produkcję produktów leczniczych, jak również użyto nieaktualnej terminologii dla półproduktu [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
- j) W procedurze QP/BT_P/nr 4.2 „Procedura kwalifikacji i rekwalifikacji urządzeń” nie uwzględniono wykonania rekwalifikacji PQ ze wsadem dla urządzenia inkubator CO₂ [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14, pkt 10.22]
- k) W planie audytów na 2021 r. nie uwzględniono audytów zewnętrznych przeniesionych z 2020 r., mimo informacji zawartej w planie na 2020 r. o przeniesieniu ich na następny rok [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
- l) Brak sporządzenia Raportu z inspekcji wewnętrznej wykonanej w I kwartale 2021 r. na zgodność z procedurą QP/BT_P/nr 2.4 „Procedura inspekcji / audytów wewnętrznych i zewnętrznych” [(1) Załącznik 3, pkt 1.25, pkt 6.14]
- m) Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności jest nieaktualna –

nie wskazano Osoby Kompetentnej p. Wojciecha Łabusia [(1) Załącznik nr 3 pkt 6.14, pkt 6.31]

2. Higiena

- a) Przenoszenie ubrań z pomieszczeń o niższej klasie czystości (z klasy D) do pomieszczeń o wyższej klasie czystości (do klasy C) oraz analogicznie z klasy C do klasy B, bez uprzedniej dezynfekcji opakowań zewnętrznych czy też bez zdjęcia dodatkowej warstwy opakowania zewnętrznego, co może generować zanieczyszczenia [(1) Załącznik nr 3, pkt 1.24 ppkt 2), pkt 4.10]
- b) Przechowywanie mopów w klasie B i C bezpośrednio na podłodze, co może generować zanieczyszczenia [(1) Załącznik nr 3, pkt 1.24 ppkt 2), pkt 4.10, pkt 4.11 ppkt 1)]
- c) Brak wykonywania wizualnej oceny integralności noszonej odzieży po wyjściu z pomieszczeń czystych [(1) Załącznik nr 3, pkt 3.26]

3. Kwalifikacja / rekwalifikacja urządzeń

- a) Rekwalifikację PQ inkubatora CO₂ nr 40518491 wykonano na pusto, bez wsadu [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.10, pkt 10.22]
- b) Wykonanie rekwalifikacji urządzenia BacT/Alert nr 004115 stosowanego do badania jałowości przy użyciu nie właściwego materiału (śliny ludzkiej), może skutkować, że urządzenie będzie nieodpowiednie do zamierzonej operacji [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.10, pkt 10.22]

4. Zarządzanie Jakością

- a) Niewłaściwa data certyfikacji serii produktu leczniczego odnotowywana w Rejestrach QP/BT_D/nr 3.4 „Certyfikowane Serie Produktów Leczniczych Terapii zaawansowanych ATMP-HE”, w dokumentach QP/BT_D/nr 1.11 „Raport Produkcji Serii - Produkty lecznicze terapii zaawansowanej” oraz w dokumentach QP/BT_D/nr 3.2 „Certyfikat zwolnienia serii produktu leczniczego terapii zaawansowanej ATMP-HE” ze względu na przyjęcie „daty certyfikacji serii” jako daty po otrzymaniu wyniku z końcowego badania jałowości produktu leczniczego, a nie jako „daty certyfikacji serii przed zwolnieniem do użycia” [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14, pkt 11.33]
- b) Brak oceny kompetencji personelu pracującego i sprzątającego w obszarze klasy A/B w zakresie spełniania wymagań dotyczących przebierania się [(1) Załącznik nr 3, pkt 3.10, pkt 3.15]
- c) W szłuchach osobowych brak umieszczenia schematów przedstawiających prawidłowy sposób przebierania się do poszczególnych pomieszczeń czystych celem zweryfikowania właściwego przebierania się oraz mycia i dezynfekcji rąk [(1) Załącznik nr 3, pkt 3.23, pkt 3.24]
- d) Brak zapisów z danymi surowymi dotyczącymi sposobu wykonania zaszczepienia podłóg mikrobiologicznych, jak również danymi identyfikującymi użyte podłoża, materiały, odczynniki podczas wykonywania kwalifikacji urządzenia BacT/Alert [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.10, pkt 6.14, pkt 6.25]
- e) Brak analizy ryzyka do wytypowania miejsc i częstotliwości monitorowania mikrobiologicznego środowiska [(1) Załącznik nr 3, pkt 4.44, pkt 4.45]

- f) Brak oceny wyboru temperatury i czasu inkubacji podczas badania jałowości, m.in. pod kątem specyfiki preparatów komórkowych czy też ewentualnego ryzyka zanieczyszczenia ze środowiska [(1) Załącznik nr 3, pkt 2.13 - 2.17; (3) pkt 3-1-3]
- g) Brak zapisów z wykonania codziennej oceny podłóż do badania jałowości produktów leczniczych pod względem ewentualnego wzrostu drobnoustrojów [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.10, pkt 6.14; (3) pkt 3-1-4]
- h) Brak wykonywania badania żywności podłóż mikrobiologicznych używanych do badania jałowości produktów leczniczych [(3) pkt 3-1-1]
- i) Wytwórca nie ocenił wpływu przekroczenia zwalidowanego czasu transportu prób do inkubacji na jakość dostarczanych prób, a tym samym na otrzymane wyniki [(1) Załącznik nr 3, pkt 2.13 - 2.17]

5. Monitoring mikrobiologiczny środowiska

- a) Nie wyznaczono limitów alarmowych i działania oraz nie określono sposobu postępowania podczas przekroczenia limitów alarmowych, działania i dopuszczalnych [(1) Załącznik nr 3, pkt 4.60]
- b) Wytwórca nie wykonuje badania czystości mikrobiologicznej środowiska metodą odciskową w klasie D [(1) Załącznik nr 3, pkt 4.56, pkt 4.59]
- c) Wykonana analiza trendów wyników z monitorowania mikrobiologicznego środowiska powietrza opierała się na wykonaniu wykresów, bez wykonania podsumowania czy interpretacji uzyskanych wyników z analizy trendów oraz brak analizy trendów dla wyników z monitorowania czystości mikrobiologicznej powierzchni [(1) Załącznik nr 3, pkt 1.25, pkt 4.43, 6.14]
- d) Wytwórca nie określił kiedy należy wykonać identyfikację i w jakim zakresie wyrosłych kolonii drobnoustrojów w badaniach czystości mikrobiologicznej środowiska [(1) Załącznik nr 3, pkt 4.61]

6. Umowy

- a) W umowie z laboratorium Mikrografia Sp. z o.o. brak dołączenia wzoru formularza zamówienia wystawianego przez Centrum Leczenia Oparzeń na przeprowadzenie badań, jak i wzoru formularza „Raport z badań mikrobiologicznych” wystawianego przez laboratorium [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]

7. Transport

- a) Brak wykonania walidacji transportu produktu leczniczego na blok operacyjny na zgodność z procedurą QP/BT_P/nr 4.11 „Walidacja transportu materiału komórkowego i tkankowego” [(1) Załącznik nr 3, pkt 10.52]

8. Systemy skomputeryzowane

- a) W protokole walidacji systemu skomputeryzowanego Bact Alert 3D:
 - brak kryteriów akceptacji dla poszczególnych testów [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - w części „Wynik walidacji” zawarto skróty angielskie „Y”/ „N”/ „NA” [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - w części II odnosił się do „Systemu skomputeryzowanego LAB-EL” [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
 - brak było powiązania ze specyfikacją funkcjonalną [(1) Załącznik nr 5, Aneks

11, Reguła, pkt 4.3]

9. Odchylenia

- a) W odchyleniu nr 2/2021 w zbyt mało szczegółowy i precyzyjny sposób opisano dochodzenie związane z odchyleniem [(1) Załącznik nr 3, pkt 6.14]
- b) W odchyleniu nr 8/2021 nie oceniono wpływu odchylenia w związku z przekroczeniem temperatury powyżej 25°C na jakość inkubowanych podłoży mikrobiologicznych podczas badania ich jałowości [(1) Załącznik nr 3 pkt 2.13 - 2.17, pkt 6.27, pkt 9.14]
- c) W odchyleniu 9/2021 rozpatrzono jako odchylenie tylko jedno przekroczenie temperatury powyżej 25°C podczas inkubacji donacji nr Z420921000062 1 ZM w badaniu jałowości po pierwszej zmianie podłoża hodowlanego oraz nie oceniono wpływu odchylenia na inkubowaną donację nr Z420921000062 1 ZM podczas badania jej jałowości po pierwszej zmianie podłoża hodowlanego [(1) Załącznik nr 3, pkt 2.13 - 2.17, pkt 6.27, pkt 9.14]

10. Personel - szkolenia

- a) Brak szkolenia z Załącznika nr 6 „Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej” do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz.U. 2020 poz. 1868) dla Osoby Kompetentnej p. A. Kłama-Baryły, Kierownika Produkcji oraz Kierownika Kontroli Jakości [(1) Załącznik nr 3, pkt 3.11, pkt 3.12, pkt 11.12; (2) art. 38a, ust. 13, pkt 2)]

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

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

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

Zalecenia

Brak.

Podsumowanie i wnioski

Dowody zebrane podczas przeprowadzonej inspekcji pozwalają stwierdzić, że wytwórca produktu leczniczego terapii zaawansowanej - wyjątków szpitalnych zapewnił spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Zgodnie z art. 122g ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974) kontrolowany, który nie zgadza się z ustaleniami raportu z inspekcji, może, w terminie 7 dni od dnia jego doręczenia, złożyć zastrzeżenia lub wyjaśnienia, wskazując jednocześnie stosowne wnioski dowodowe.

Warszawa, 16.08.2021 r.

Inspektorzy:

Magdalena

Odachowska

Elektronicznie podpisany
przez Magdalena
Odachowska
Data: 2021.08.16 13:33:26
+02'00'