

GMP-Z Z3 Appendix II: Aseptische handelingen met ATMP's

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn geneesmiddelen gebaseerd op genterapie, somatische celtherapie of weefselmanipulatie. Deze producten zijn van biologische oorsprong en kunnen van product tot product sterk verschillen in hun presentatie en manier van gebruik. Vanwege dit unieke karakter moet voor elk ATMP afzonderlijk worden bekeken welke handelingen moeten worden uitgevoerd en onder welke productbescherming dit moet worden gedaan. Aseptische handelingen van ATMP's kunnen uitgebreider zijn dan voor andere producten, en specifieke vereisten hebben vanuit de fabrikant voor een juiste toediening en doelmatige toepassing. Indien de fabrikant van een ATMP of de sponsor van een studie waarin ATMP's worden gebruikt instructies geeft voor klaarmaken van het product en de opslagcondities en houdbaarheid van het product tijdens en na aseptische handelingen, moeten deze leidend zijn voor het te volgen proces. Zie ook EU GMP voor ATMP hoofdstuk 16 reconstitutie of product after batch release.

Indien de fabrikant of sponsor deze specifieke instructies niet geeft, kan op basis van de tabel hieronder worden bepaald welke maatregelen nodig zijn voor klaarmaken van het product. Deze tabel geeft voorbeelden van type handelingen die met ATMP's kunnen worden uitgevoerd, de geschatte complexiteit van deze handelingen en welke minimale productbescherming hiervoor in acht moet worden genomen. Een risicoafweging op basis van de specifieke eigenschappen en vereisten van het product kan de basis vormen om van dit niveau af te wijken.

Procedures voor het omgaan met ATMP-geassocieerde risico's zoals het behandelen van lichaamsmateriaal en omgang met genetisch gemodificeerde organismen is beschreven in GMP-Z4.

Appendix II Tabel 1: Voorbeelden aseptische handelingen met ATMP's

Handeling	Complexiteit conform Z3¹	Minimaal productbeschermingsniveau	Toelichting
Ontdooien	Eenvoudig	Beperkt	Producten geleverd in (dampfase) vloeibare stikstof moeten gecontroleerd worden ontdooid.
Oplossen			ATMP zoals vaccin dat voor gebruik moet worden opgelost of supplementen voor cell bag.
Verdunnen			Opname van een product uit bag of vial in specifiek volume infuusvloeistof.
Dosis optrekken in spuit			Aanpassing van dosering op basis van patiëntstatus of QC data beschikbaar na invriezen.
Aanprikken verpakking met infuuslijn			Geschikt maken van cellbags voor koppeling aan infuussysteem en naspoelen.
Suspenderen	Eenvoudig tot complex	Beperkt	Bij producten die worden opgelost of verdund moet het materiaal worden gesuspenderd en gedispergeerd om homogene verdeling te bereiken voor het bepalen van de dosering en minimalisatie van verlies van het geneesmiddel.
Dispergeren			Medical devices zijn systemen anders dan cellbags, spuiten, of vials en worden door de sponsor/fabrikant geleverd. De leverancier geeft instructie voor hoe hier mee moet worden gewerkt.
Laden in toediensysteem / medical device			
Mengen met hulpstof	Eenvoudig tot complex	Maximaal	Hulpstoffen of matrixen waarmee gemengd moet worden voordat het ATMP kan worden toegediend. Kan aanleiding zijn voor werken met (semi-)open handelingen, daarom maximale productbescherming.
Toevoegen matrix			
Dosis overbrengen in zak	Complex	Verhoogd	Alternatief voor dosis opnemen in spuit, indien gebruik spuit niet mogelijk is. Kan via luer locks of tube welding worden overgebracht.
Wassen	Complex	Maximaal ³	Overbrengen van product in definitieve formulering (wat niet mogelijk was tijdens productieproces) of verwijderen
Buffer exchange			

			van cryopreservatie vloeistof gebruikt voor invriezen.
Centrifugeren			Aanpassing van de definitieve samenstelling van het product (wat niet mogelijk was tijdens productie) of aanpassing van de dosering op basis van de yield van de centrifuge of filtratie.
Filteren			Toevoeging van biologische basis/component voor activatie of hechting, zoals collageen.
Toevoegen patiëntenmateriaal			Als aanpassing van de dosis (die niet mogelijk was tijdens productie) of indien dosis reductie plaatsvindt in verband met toxiciteit.
Splitsen product			Handeling ingewikkelder dan optrekken volume in spuit of overbrengen in zak, zie ook toelichting bij wassen, buffer exchange, centrifugeren, filteren, toevoegen patiëntenmateriaal en splitsen product.
Aanpassen dosering ²			

¹ Complexiteit van product-specifieke handelingen kan worden ingeschaald op een ander niveau aan de hand van een verantwoording met risico-evaluatie.

² Een complexe aanpassing van de dosering wordt gezien als een handeling die omvangrijker is dan enkel het overbrengen van een specifiek volume van het product in een spuit of infuuszak, en kan onder andere bestaan uit ontdooien, wassen, centrifugeren, berekenen van de celdosis en overbrengen naar een nieuwe container.

³ Indien met gesloten systeem wordt gewerkt kan voor mengen met een hulpstof, toevoegen van een matrix, wassen, buffer exchange, of filteren van een ATMP een lager niveau worden verantwoord, mits hierbij een risico-evaluatie is uitgevoerd.