

Obrat za napredna celična zdravljenja: vzpostavitev, izzivi in dosežki

Katka Pohar

15. junij 2023



Univerza v Ljubljani | Medicinska fakulteta

INŠTITUT ZA MIKROBIOLOGIJO IN IMUNOLOGIJO

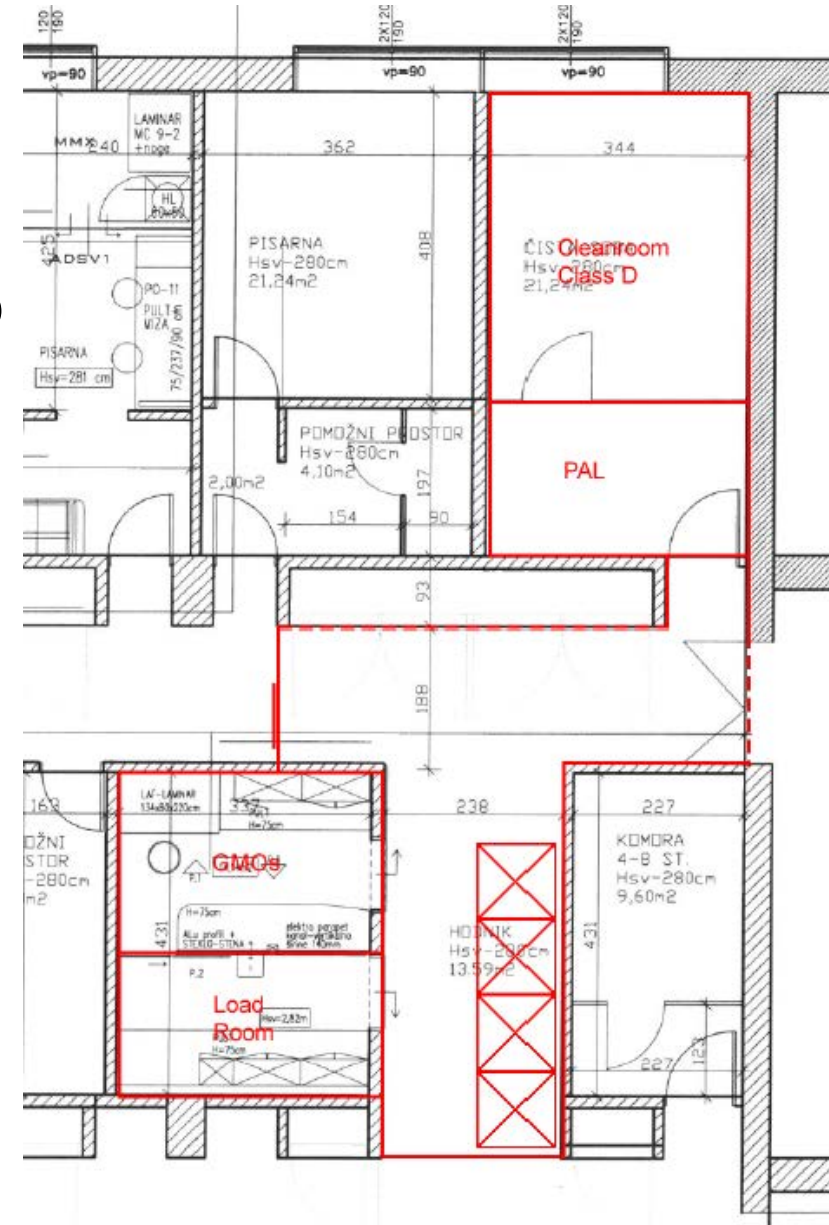
Začetki

- Leto 2021
 - Klinični oddelek za hematologijo UKCLJ
 - Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo
- Kaj želimo?
- Kakšne so regulatorne in tehnične zahteve?
- Kaj potrebujemo?



Želje

- Proizvodnja in kontrola kakovosti pod eno streho
- Možnost širitve v primeru novih potreb
- Čim boljša lokacija
- Lokacija 😊 Izvedba ☹️



Lokacije



Lokacije



Lokacije



Izbrana lokacija



Regulatorne in tehnične zahteve



EUROPEAN
COMMISSION

- **Poznati moraš zdravilo, ki ga boš proizvajal**
 - Zdravila za napredno zdravljenje (ATMP)
 - Genska terapija
 - Za proizvodnjo uporabljamo lentivirusni vektor (GSO 2. varnostnega razreda)

Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO)

• Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (Uradni list RS, št. 23/05 – uradno prečiščeno besedilo, 21/10 in 90/12 – ZdZPVHVVR)

Naslov ang. Management of Genetically Modified Organisms Act

Datum sprejetja	11.07.2002	EVA	2000-2511-0055
Datum objave	26.07.2002	EPA	1331-II
Datum začetka veljavnosti	10.08.2002	SOP	2002-01-3235



Opozorilo: Neuradno prečiščeno besedilo predpisa predstavlja zgolj informativni delovni pripomoček, glede katerega organ ne jamči odškodninsko ali kako drugače.

- Neuradno prečiščeno besedilo Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi obsega:
- Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi – ZRGSO (Uradni list RS, št. 67/02 z dne 26. 7. 2002),
 - Zakon o spremembah in dopolnitvah zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi – ZRGSO-A (Uradni list RS, št. 73/04 z dne 5. 7. 2004),
 - Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi – uradno prečiščeno besedilo –ZRGSO- UPB1 (Uradni list RS, št. 23/05 z dne 10. 3. 2005),
 - Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi – ZRGSO-B (Uradni list RS, št. 21/10 z dne 15. 3. 2010),
 - Zakon o spremembah in dopolnitvah določenih zakonov na področju varne hrane, veterinarstva in varstva rastlin – ZdZPVHVVR (Uradni list RS, št. 90/12 z dne 30. 11. 2012).

ZAKON o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO)

(neuradno prečiščeno besedilo št. 4)

ali kako drugače.

- Neuradno prečiščeno besedilo Zakona o zdravilih obsega:
- Zakon o zdravilih – ZZdr-2 (Uradni list RS, št. 17/14 z dne 7. 3. 2014),
 - Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravilih – ZZdr-2A (Uradni list RS, št. 66/19 z dne 5. 11. 2019).

ZAKON O ZDRAVILIH (ZZdr-2)

(neuradno prečiščeno besedilo št. 1)

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
Manufacturing Practice

Manufacturing Practice specific to Advanced
Medicinal Products

11-2711-0079
08-VI
14-01-0539

ni pripomoček, glede katerega organ ne jamči odškodninsko



Regulatorne in tehnične zahteve - prostori

- **Poznati moraš zahteve za čiste prostore**
 - Čisti prostori po standardu ISO 14644
 - Uredba o merilih za uvrstitev dela z gensko spremenjenimi organizmi v zaprtem sistemu v varnostni razred in o zadrževalnih ter drugih varnostnih ukrepih za posamezen varnostni razred
- Zadrževalni ukrepi za delo z GSO v laboratoriju

An effective contamination control strategy requires:

- Understanding of the activities and processes that are at risk of contamination and the type(s) of contamination.)
- Understanding of the sources of contamination, their likely concentrations, characteristics and impact
- Identifying the Critical Control Points in the cleanroom environment that need to be controlled.
- Establishing the limits of the allowed contaminant, type(s) and level(s) at each of these Critical Control Points,
- Considering engineering control measures of contamination risk elimination or mitigation, including isolation, segregation, separation and containment, e.g., creating a clean zone inside a less clean environment.
- Limiting contamination sources inside a controlled environment (materials, equipment, people in cleanroom clothing etc).
- Limiting introduction of contamination from outside into a clean or controlled zone (overpressure, entry procedure, transfer of goods (materials and equipment)).
- Diluting or displacing airborne contamination by supplying adequately filtered air.
- Removing contamination by return and exhaust air and surface cleaning.
- Environmental control system to maintain the cleanroom environment conditions within agreed parameters.

PRILOGA 1

Zadrževalni ukrepi za delo z GSO v laboratoriju

	Tehnične zahteve	Zadrževalne stopnje			
		1	2	3	4
1	Laboratorijski oddelek: izolacija ¹	ni obvezno	ni obvezno	obvezno	obvezno
2	Možnost zatesnitve laboratorija ob zaplinjenju	ni obvezno	ni obvezno	obvezno	obvezno
Oprema					
3	Površine, ki so odporne zoper vodo, kisline, baze, topila, razkužila, sredstva za dekontaminacijo in ki se lahko čistijo	obvezno (delovne površine)	obvezno (delovne površine)	obvezno (delovne površine, tla)	obvezno (delovne površine, tla, stene in strop)
4	Vstop v laboratorij skozi zračno komoro ²	ni obvezno	ni obvezno	po izbiri	obvezno
5	Podtlak glede na tlak v neposrednem okolju	ni obvezno	ni obvezno	obvezno razen za ³	obvezno
6	Izpust in dovod zraka v laboratorij naj bosta skozi filter HEPA ⁴	ni obvezno	ni obvezno	obvezno HEPA - odvod zraka razen za ³	obvezno ⁵ HEPA - izpust in dovod zraka
7	Delovno mesto osebe, odgovorne za biološko varnost*	ni obvezno	po izbiri	obvezno	obvezno
8	Avtoklav	na isti lokaciji, na kateri je laboratorij (on site)	v stavbi	na oddelku ⁵	v laboratoriju = avtoklav – z enosmernim pretokom materiala (double ended)



Tehnične zahteve in potrebe – oprema

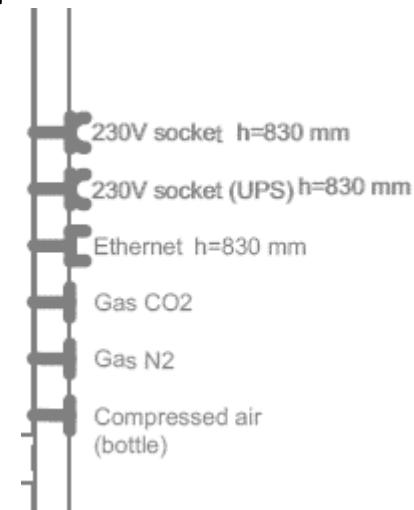
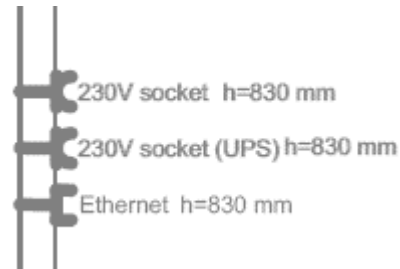
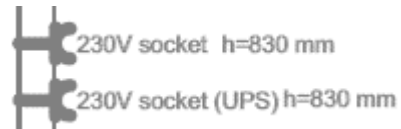
- **Oprema**

- Za proizvodnjo
- Kontrola kakovosti
- Shranjevanje
- Zakonsko predpisana oprema
- Kaj če ...?



Tehnične zahteve in potrebe – oprema in prostori

- **Oprema**
 - Za proizvodnjo
 - Kontrola kakovosti
 - Shranjevanje
 - Zakonsko predpisana oprema
 - Kaj če ...?
- **Tehnične specifikacije**
 - Velikost
 - Omrežna napetost
 - Priklop na mrežo
 - Oddajanje toplote
 - Plini
- **Lokacija opreme**
- **Pohištvo**
- **Podporni prostori**



Dosežki

- 15. 2. 2022: Podpis Pogodbe za postavitev modularnih čistih prostorov za namen proizvodnje CAR T celične terapije
- 16. 6. 2022: Tovarniški prevzemni preizkus modularnih čistih prostorov
- 7. 7. 2022: Dostava modularnih čistih prostorov
- 16. 9. 2022: Prevzem modularnih čistih prostorov
- 12. 1. 2023: Ogled znanstvenega odbora za delo z GSO v zaprtem sistemu
- 2. 2. 2023: Vpis zaprtega sistema za delo z GSO 1. in 2. VR v register GSO
- 21. 4. 2023: Dovoljenje za delo z GSO

Prihodnost

- Oddaja vloge za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil v kliničnem preskušanju
- Pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravil



Dosežki



Zahvale

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Univerza v Ljubljani | Medicinska fakulteta
INŠTITUT ZA MIKROBIOLOGIJO IN IMUNOLOGIJO



J&L
SLOVENSKO ZDRUŽENJE
BOLNIKOV Z LIMFOMOM IN LEVKEMIJO



KO ZA HEMATOLOGIJO



KEMIJSKI INŠTITUT



**Centro de
Diagnóstico
Biomédico**

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari



Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg | Hessen
gemeinnützige GmbH



Univerza v Ljubljani | Medicinska fakulteta
INŠTITUT ZA MIKROBIOLOGIJO IN IMUNOLOGIJO

Zahvale

Alcoteh d.o.o.
Električni biro Ladislav Koprivec s.p.
ESH d.o.o.
Ferodis d.o.o.
Fibernet d.o.o.
Hils d.o.o.
Alpod d.o.o.
E.P.S. inženiring d.o.o.
Jagodić Igor zaključna dela v gradbeništvo d.o.o.

Klimateh d.o.o.
Lestur, proizvodnja in prodaja, d.o.o.
Osana Gorazd s.p.
Proarhing d.o.o.
Semlab, servis, zastopanje in storitve d.o.o.
Socomec Sicon d.o.o.
Thorax d.o.o.
Unimont avtomatizacija d.o.o.
Xenya d.o.o.
Medicinstal d.o.o.



Hvala za pozornost!