

Příloha č. 1 Technický dodatek

Tabulka 1 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S OBJEDNÁNÍM VÝROBY LÉČIVA**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Vytvoření <i>Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i>	X	
Průběžné vedení záznamu v <i>Žádance o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i>	X	X
Vytvoření čísla šarže (= číslo subjektu mimo Studii) a vedení převodní matice – číslo šarže mimo Studii, číslo šarže ve Studii a ID pacienta		X
Příprava a dodržování instrukcí pro předávání biologického materiálu a/nebo Léčiva (shodné jako pro Studii KDO_DC1311)	X	X
Uchovávání a vedení dokumentace	X	X
Žádost o výrobu Léčiva (e-mail s vyplněnou <i>Žádkou o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i> ; alespoň 2 pracovní dny před operací nebo alespoň 1 týden před leukaferézou)		X
Šetření odchylek a OOS (mimo specifikaci)	X	X*

*Objednatel je odpovědný za šetření fáze odběru nádorové tkáně, leukaferézy a jejich přepravu k Zhotoviteli a za přepravu Léčiva od Zhotovitele k Objednateli.

Tabulka 2 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S DODÁNÍM KRITICKÉHO MATERIÁLU – NÁDOROVÉ TKÁNĚ**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro odběr nádorové tkáně		X
<i>Předávací protokol</i> , ve kterém bude zaznamenáván celý proces odběru a předání nádorové tkáně.		X
Vedení záznamu <i>Předávacího protokolu</i>	X	X
Zajištění sérologického vyšetření v den operace a dodání výsledků LF MU.		X
Specifikace nádorové tkáně	X	
Potvrzení specifikací nádorové tkáně		X
Specifikace kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně = odběrový set	X	

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Příprava kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně = odběrový set a jeho označení číslem šarže mimo Studii (příprava štítků)	X	X
Kontrola odběrového setu		X
Odběr nádorové tkáně		X
Zaslepení značení (ID pacienta – nemocniční číslo) odběrového setu po odebrání nádorové tkáně		X
Kontrola a propuštění nádorové tkáně pro výrobu Léčiva		X
Předání odebrané nádorové tkáně a Předávacího protokolu výrobnímu místu ACIU		X
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 3 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S VÝROBOU NÁDOROVÉHO LYZÁTU**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro výrobu nádorového lyzátu	X	
Záznamová dokumentace pro výrobu nádorového lyzátu (SOP, formuláře)	X	
Specifikace nádorového lyzátu	X	
Potvrzení možnosti výroby NLP a potvrzení termínu operace; alespoň 1 den před operací	X	
Zpracování nádorové tkáně kvalifikovaným personálem; do 72 hodin od operace	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude vyráběn nádorový lyzát	X	
Uchování certifikátů použitých materiálů a reagensů	X	
Značení primárního obalu vyrobeného nádorového lyzátu štítkem „číslo šarže mimo Studii, datum výroby, dle IMPD, KDO_DC1311“	X	
Uchování nádorového lyzátu v parách tekutého dusíku	X	
Likvidace biologického materiálu (nádorová tkáň) v případě, že ji nebylo možné zpracovat v LF MU	X	
Likvidace nádorového lyzátu v případě, že nebyl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely		X
Likvidace nádorového lyzátu v případě, že byl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely	X	

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 4 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S DODÁNÍM KRITICKÉHO MATERIÁLU – LEUKAFERETICKÉHO PRODUKTU**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) na provádění leukaferézy		X
<i>Předávací protokol</i> , ve kterém bude zaznamenáván celý proces předávání leukaferetického produktu.		X
Vedení záznamu <i>Předávacího protokolu</i>	X	X
Zajištění sérologického vyšetření v den leukaferetického odběru a dodání výsledků LF MU		X
Specifikace leukaferetického produktu	X	
Specifikace kritického materiálu pro provedení leukaferézy		X
Příprava kritického materiálu pro provedení leukaferézy		X
Příprava a dodání štítků pro značení odběrového setu leukaferetického produktu číslem šarže ve Studii	X	
Provedení leukaferézy		X
Zaslepení značení (ID pacienta – nemocniční číslo) odběrového vaku leukaferetického produktu po provedení leukaferézy		X
Kontrola a propuštění leukaferetického produktu pro výrobu Léčiva		X
Předání leukaferetického produktu a <i>Předávacího protokolu</i> výrobnímu místu ACIU		X

Tabulka 5 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S VÝROBU LÉČIVA**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro výrobu a kontrolu kvality Léčiva	X	
Záznamová dokumentace pro výrobu a kontrolu kvality Léčiva (SOP, formuláře)	X	

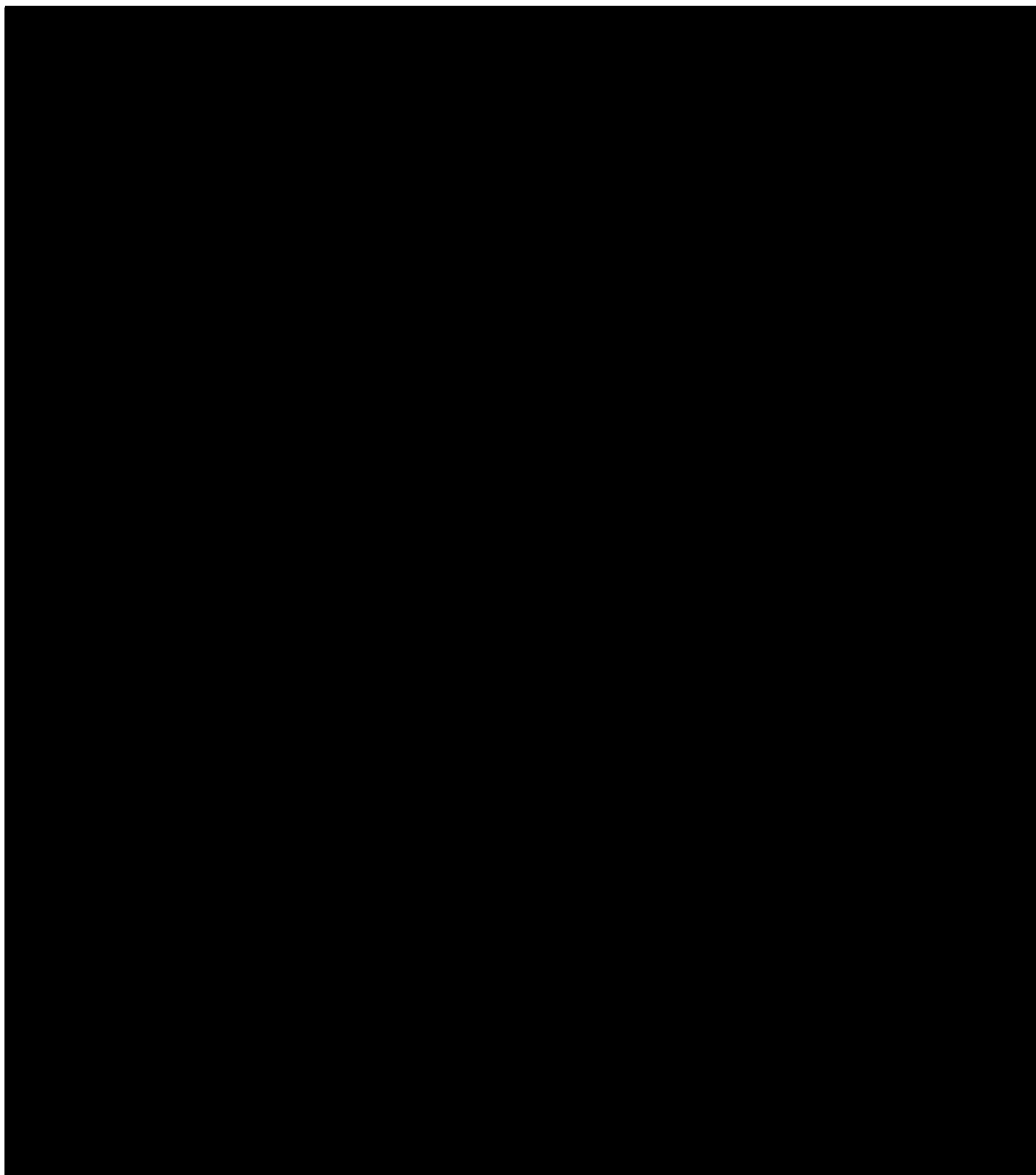
Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Specifikace Léčiva	X	
Potvrzení možnosti výroby Léčiva a potvrzení termínu odběru; alespoň 4 dny před odběrem	X	
Výroba Léčiva kvalifikovaným personálem; zpracování leukaferetického produktu do 24 hodin od odběru	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude vyráběno Léčivo	X	
Uchování certifikátů použitých materiálů a reagensů	X	
Značení primárního obalu vyrobeného Léčiva štítkem „číslo šarže, datum výroby, mimo KH“	X	
Uchování Léčiva v parách tekutého dusíku	X	
Kontrola kvality vyrobeného Léčiva kvalifikovaným personálem - v plném rozsahu; do 40 dnů od leukaferetického odběru	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude hodnocena kvalita vyrobeného Léčiva	X	
Rozhodnutí o propuštění Léčiva k aplikaci; do 40 dnů od leukaferetického odběru	X	
Likvidace biologického materiálu (leukaferetický produkt) v případě, že nebylo možné vyrobit Léčivo	X	
Likvidace Léčiva v případě, že nebyl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely		X
Likvidace Léčiva v případě, že byl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely	X	
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 65 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH SE SKLADOVÁNÍM A VÝDEJEM K DISTRIBUCI VYROBENÉHO LÉČIVA**

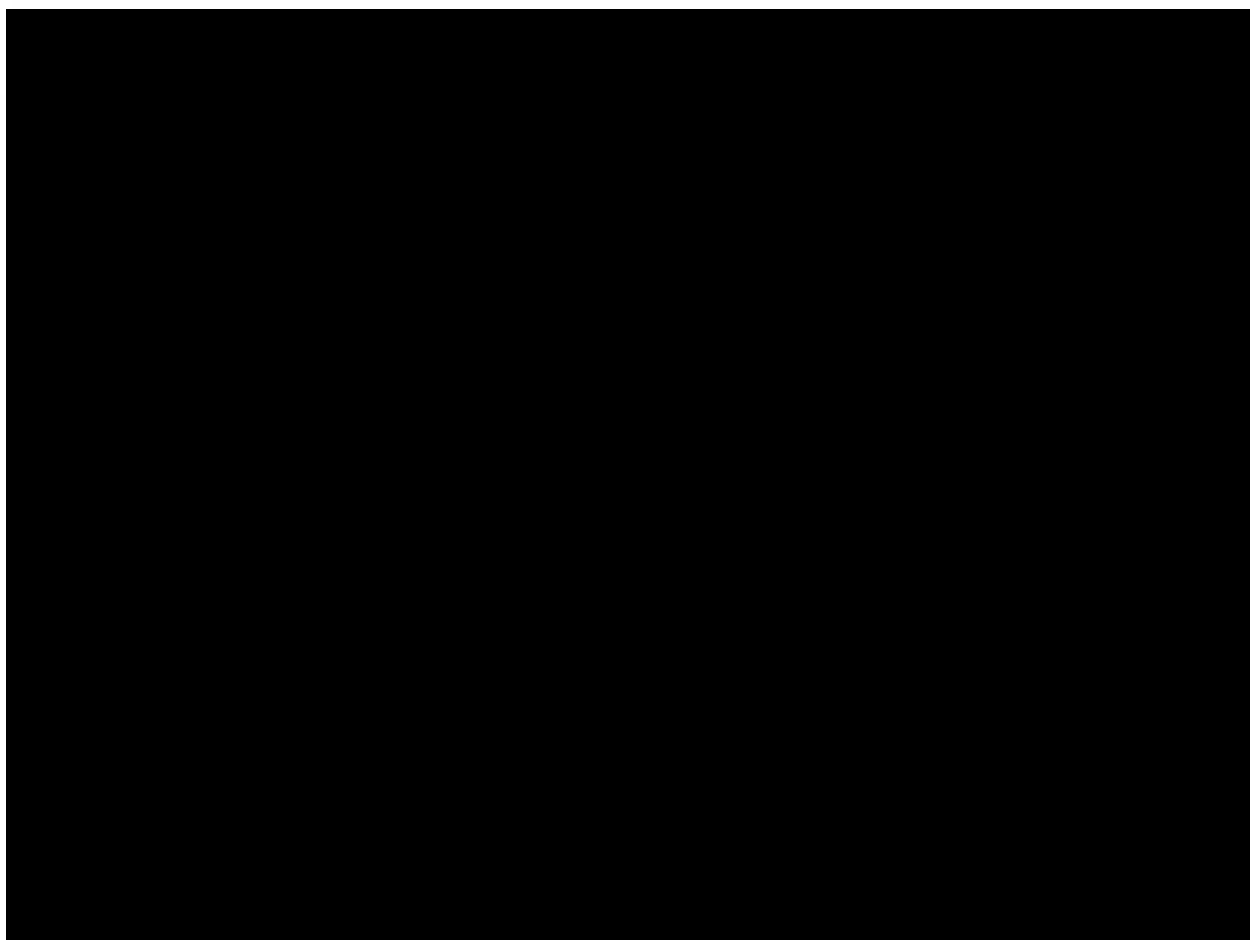
Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Validace transportních boxů a transportu Léčiva		X
Postup (SOP) pro přepravu Léčiva	X	X
<i>Předávací protokol</i> Léčiva	X	
Vedení záznamu v <i>Předávacím protokolu</i> Léčiva	X	X
Uchovávání a sdílení dokumentace	X	X

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Příprava a předání Léčiva řidiči Oddělení dopravy FN Brno v den aplikace	X	

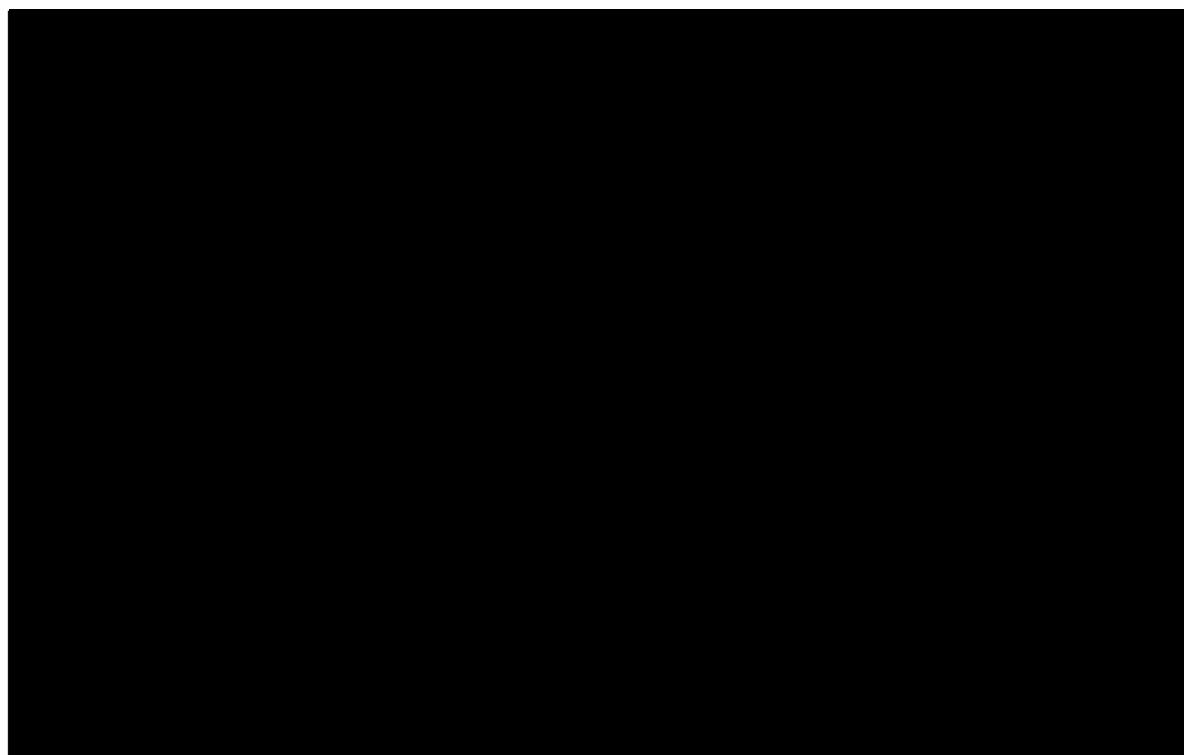
SPECIFIKACE NÁDOROVÉ TKÁNĚ:



SPECIFIKACE LEUKAFERETICKÉHO PRODUKTU:



SPECIFIKACE LÉČIVA:



Seznam hlavní PŘEDPISOVÉ A ZÁZNAMOVÉ DOKUMENTACE, podle které/ve které bude zaznamenáván celý průběh předávání kritického materiálu (nádorová tkáň, leukaferéza) a Léčiva a průběh výroby a kontroly kvality Léčiva

1. Sdílené formuláře Objednatel a Zhotovitelem, zaznamenávající informace o průběhu výroby Léčiva, předávání kritického materiálu (nádorové tkáně nebo leukaferetického produktu) a přepravu Léčiva

- a. „Žádanka o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku“ :
 - nevyplněné dodá Zhotovitel Objednateli, Objednatel vyplní a dodá ACIU
 - ACIU bude průběžně zaznamenávat a informovat o stavu výroby šarže Léčiva
- b. Předávací protokol odběrového setu nádorové tkáně:
 - spolu s připraveným odběrovým setem nádorové tkáně dodá ACIU formulář „*Protokol o předání odběrového setu nádorové tkáně*“
 - bude připraven ve 2 vyhotoveních (1 výtisk pro odběrové zařízení, 1 výtisk pro ACIU)
- c. Předávací protokol kritického materiálu (nádorová tkáň, leukaferéza):
 - spolu s kritickým materiálem (nádorová tkáň, leukaferéza) dodá FN Brno formulář „*Zpráva o odběru a předání lidských tkání a buněk*“
 - z důvodu zaslepení vzorků ACIU budou předávací protokoly vydány ve 3 vyhotoveních (1 výtisk pro odběrové zařízení, 1 výtisk pro tkáňové zařízení a 1 výtisk pro ACIU); výtisk určený pro ACIU bude označen pouze číslem šarže, nikoli ID pacienta
- d. Předávací protokol Léčiva:
 - spolu s Léčivem dodá ACIU formulář „*Předávací protokol NLP*“, ve kterém bude zaznamenáván průběh výdeje a dodání Léčiva od Zhotovitele k Objednateli

2. Seznam instrukcí pro klinické hodnocení KDO_DC1311, podle kterých je dopravován kritický materiál (nádorová tkáň, leukaferéza) z FN Brno do LF MU a Léčivo z LF MU do FN Brno

Instrukce pro odběr nádorové tkáně a transport do místa výroby, Klinické hodnocení:

KDO_DC1311

Instrukce pro odběr leukaferézy a transport do místa výroby, Klinické hodnocení:

KDO_DC1311

KDO_DC1311 – Instrukce pro studijní tým – část I (Zařazení pacienta a kroky spojené s výrobou HLP)

KDO_DC1311 – Instrukce pro studijní tým – část II (Re-screening pacienta a kroky spojené s aplikací HLP)

3. Předpisová dokumentace LF MU, podle které je řízeno probíhající klinické hodnocení, jsou do LF MU dodávány vstupní biologické materiály a je prováděna přeprava a podání léčiva pacientovi (interní dokumentace LF MU)

SOP Koordinace klinického hodnocení a přeprava biologického materiálu

SOP Přeprava, rozmražení a podání hodnoceného léčivého přípravku

4. Předpisová a záznamová dokumentace, podle které bude Léčivo vyráběno a kontrolována jeho kvalita (interní dokumentace LF MU)

SOP Příprava odběrového setu nádorové tkáně

SOP Příprava nádorového lyzátu

SOP Měření koncentrace proteinů

SOP Elutriace

SOP Kultivace dendritických buněk

SOP Kontrola kvality dendritických buněk

SOP Detekce Mycoplasma sp. v buněčné suspenzi

SOP Příprava PBMC a T-lymfocytů pro allo- a auto-MLR

5. Dokumentace, která bude dodána s každou jednotlivou dávkou Léčiva do FN Brno

a. Předávací protokol Léčiva :

- spolu s Léčivem dodá ACIU formulář „*Předávací protokol neregistrovaného léčivého přípravku*“, ve kterém bude zaznamenáván průběh výdeje a dodání Léčiva od Zhotovitele k Objednateli

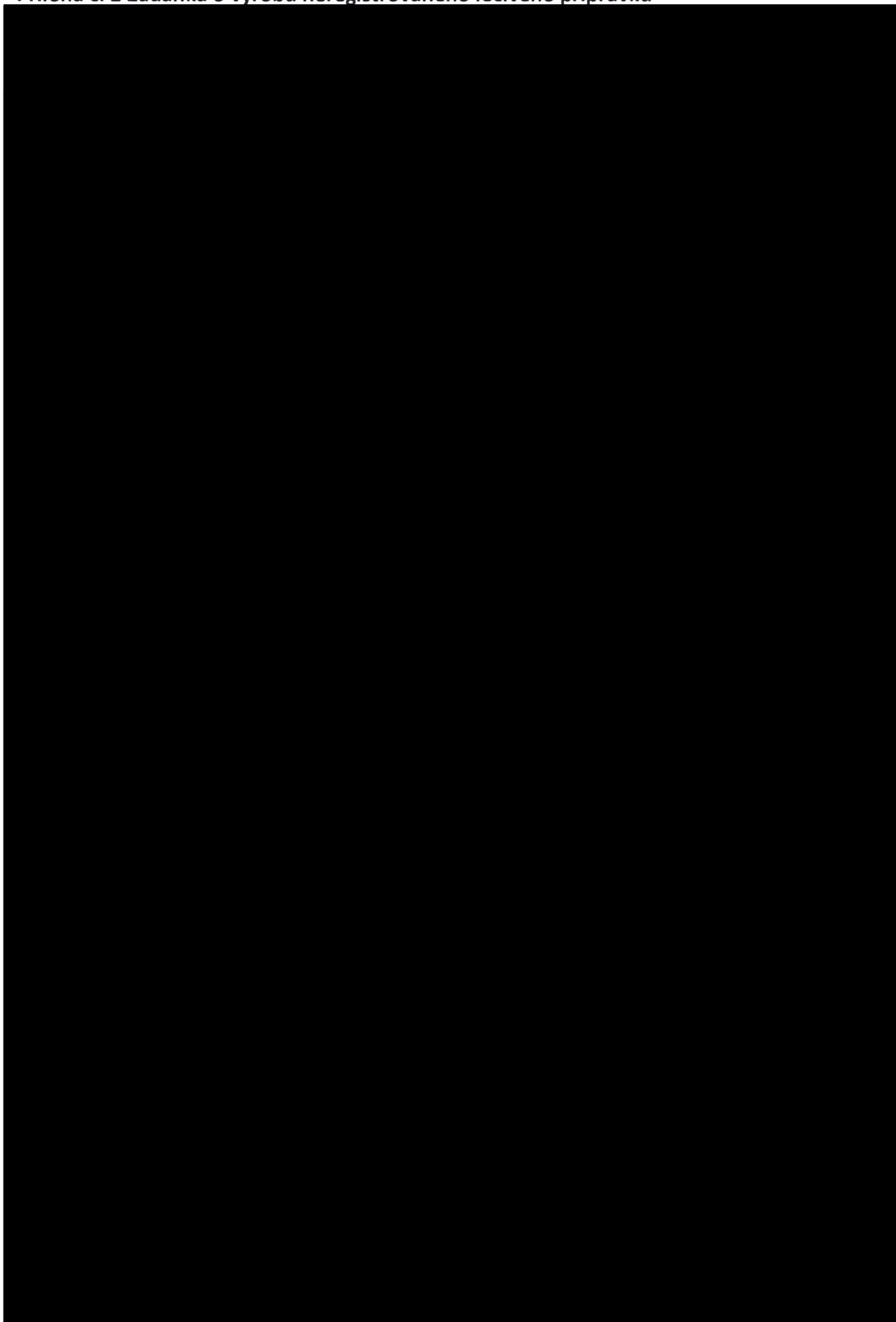
b. Analytický certifikát Léčiva:

- kopii certifikátu kvality Léčiva, dodá LF MU pouze s první aplikovanou dávkou nebo v případě nepropuštění Léčiva k aplikaci spolu s informací o nepropuštění (s *Žádankou o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*)

c. Příbalová informace Léčiva:

- pro každou jednotlivou dávku vystavený formulář „*Značení neregistrovaného léčivého přípravku*“

Příloha č. 2 Žádanka o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku



Verze formuláře: 3

Předávací protokol NLP

Datum účinnosti formuláře: 06.02.2018

Číslo šarže:

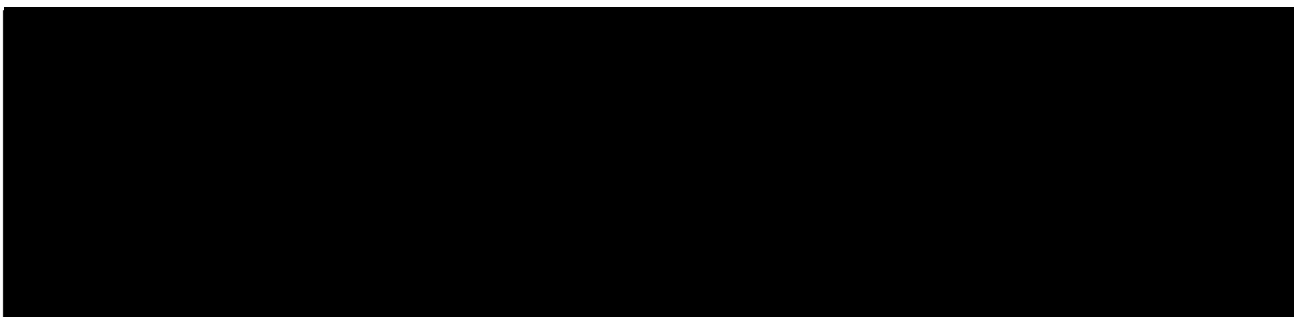
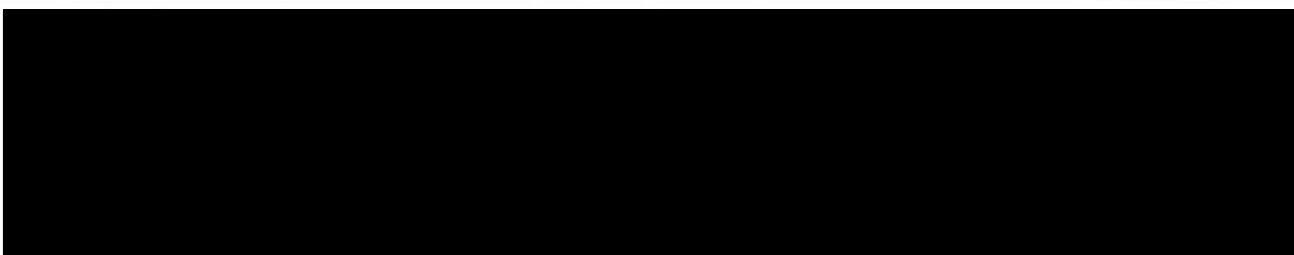
Předávací protokol neregistrovaného léčivého přípravku

Číslo subjektu: _____

Číslo šarže NLP: _____

Exspirace: _____

Datum transportu: _____

ODESÍLAJÍCÍ – VÝROBNÍ MÍSTO**PŘIJÍMAJÍCÍ – MÍSTO APLIKACE NLP****Při PŘEVZETÍ NLP prosím zkontrolujte a zaznamenejte v tabulce:**

dodání HLP podle podmínek daných aktuální verzí protokolu a aktuální verzí dokumentu „Instrukce pro transport HLP“

Kontrolované parametry	Ano	Ne
Přiložení čitelné doprovodné dokumentace - formuláře: „Značení neregistrovaného léčivého přípravku“ „Analytický certifikát“ (pouze s první dávkou NLP)		
Léčivý přípravek byl přepraven v označeném a nepoškozeném přepravním termoboxu		
Dodržení přepravních teplotních podmínek – dodáno na suchém ledu		
Dodržení doby přepravy – transport netrval déle než 2 hodiny		
Nepoškozený primární obal (kryozkumavka)		
Čitelný a dobře uchycený popis značení NLP (štítek)		
Jiná nesrovnalost, případně upřesnění zaznamenaného výše:		

Kontrolu převzetí NLP provedl: *Jméno:* _____ *Podpis:* _____**APLIKACE NLP:** NLP musí být ze zavřeného transportního boxu vyjmut až bezprostředně před aplikací.

Datum aplikace NLP: _____

Čas aplikace NLP: _____

Aplikoval: *Jméno:* _____*Podpis:* _____