

**PROTOKÓŁ NR 3/2024/16**

**Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH  
KOMISJI FARMAKOPEI W DNIU 6 GRUDNIA 2024 R.**

**Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 2/2024/15 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF w dniu 15 października 2024 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.7 (tekst wraz z oryginałem w załączeniu) do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).

5.34. *Dodatkowe informacje o produktach leczniczych terapii genowej stosowanych u ludzi*<sup>1 (11.7)</sup> / 5.34. *Additional information on gene therapy medicinal products for human use*

5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w sprawie tekstów wymienionych w porządku obrad posiedzenia.

6. Wolne wnioski.

**Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei:**

|                           |                                                   |
|---------------------------|---------------------------------------------------|
| Przewodniczący            | - prof. dr hab. Jan Ludwicki                      |
| Zastępca Przewodniczącego | - prof. nadzw. dr hab. Bożenna Bucholc            |
| Członkowie:               | - prof. nadzw. dr hab. Ewa Augustynowicz          |
|                           | - dr Paulina Górską                               |
|                           | - prof. nadzw. dr hab. Wiesława Janaszek-Seydlitz |
|                           | - prof. dr hab. Anna Lutyńska                     |

**Nieobecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei:**

- prof. dr hab. Kazimierz Madaliński

**Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:**

|                                  |                            |
|----------------------------------|----------------------------|
| Dyrektor Departamentu Farmakopei | - Ewa Leciejewicz-Ziemecka |
| Departament Farmakopei           | - Maja Białobrzaska        |
|                                  | - Olga Sadownik            |

**Omówienie przebiegu posiedzenia:**

Ad 1) Posiedzenie otworzyli Przewodniczący Grupy eksperckiej Prof. dr hab. Krzysztof Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej. Posiedzenie odbyło się w formie wideokonferencji.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zmian.

Ad 3) Protokół nr 2/2024/15 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF z dnia 15 października 2024 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczną wersję nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.7, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII). Suplement 2025 FP XIII zawierać będzie polską wersję materiałów Suplementów 11.6, 11.7 i 11.8 Farmakopei Europejskiej oraz wymagania narodowe. Publikacja Suplementu 2025 FP XIII planowana jest w listopadzie 2025 r. wraz z kumulatywną wersją elektroniczną FP XIII.

Dyrektor DF poinformowała, że wprowadzone do Suplementu 11.7: tekst 5.34. *Dodatkowe informacje o produktach leczniczych terapii genowej stosowanych u ludzi* (*Additional information on gene therapy medicinal products for human use*) oraz monografia ogólna *Medicinae ab curatione genetica ad usum humanum* (*Produkty lecznicze terapii genowej stosowane u ludzi*) zastępują tekst 5.14. *Produkty lecznicze przenoszenia genu do stosowania u ludzi* (*Gene transfer medicinal products for human use*), stąd rozdział ten zostanie jednocześnie wycofany z Ph. Eur. (od 1 kwietnia 2025 r.). Dyrektor DF podkreśliła, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji załączone do zaproszenia na posiedzenie materiały zawierały wprowadzone przez Departament Farmakopei uzgodnione weryfikacje wstępne zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi (w tym z „Instrukcją do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej” oraz opublikowanymi w Farmakopei Polskiej) oraz sugestie zapisów. Następnie Członkowie Grupy przestali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF omówiła w formie prezentacji zebrane uwagi do poszczególnych tekstów. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadził Departament Farmakopei.

#### **5.34. Dodatkowe informacje o produktach leczniczych terapii genowej stosowanych u ludzi**

Ustalenia ogólne:

*bacterial host strain* – szczep gospodarza bakteryjnego;

*cell line* – linia komórek;

*cells retaining the plasmid* – komórki zachowujące plazmid;

*co-cultivation* – współhodowla;

*detector cell line* – linia komórek detektorowych;

*essential viral genes* – niezbędne geny wirusowe;

*expansion* – rozrost;

*final source cells* – końcowe komórki źródłowe;

*full vectors* – kompletne wektory;

*gene of interest* – dany gen;

*genomic integrity* – integralność genomowa;

*intermediate source cells* – pośrednie komórki źródłowe;

*inverted terminal repeat (ITR) sequence* – odwrócona powtórzona sekwencja końcowa;

*origin of replication* – początek miejsca replikacji;

*percentage* – procentowa zawartość;

*permissive* – permissywne;

*plaque assay* – metoda oznaczania łysinek;

*plasmid retention* – zachowanie plazmidu;  
*plate count method* – metoda bezpośredniego posiewu;  
*plating method* – metoda posiewu;  
*poxvirus vectors* – wektory pokswirusowe;  
*primary cells* – komórki pierwszorzędowe;  
*producer cells* – komórki produkujące;  
*region* – region;  
*regulatory elements* – elementy regulatorowe;  
*restriction-enzyme analysis* – analiza restrykcyjna;  
*sub-clones* – klony wtórne;  
*two-tiered cell-bank system* – dwustopniowy system banku komórek;  
*uniform composition* – jednakowy skład;  
*using relevant genotypic and phenotypic markers* – używając odpowiednich genotypowych i fenotypowych markerów;  
*wild-type poxvirus* – dziki typ pokswirusa.

Ustalenia szczegółowe:

Str. 2, wiersz 1–2 powinno być: „Fagi są otrzymywane przez namnażanie w szczepach gospodarzy bakteryjnych i oczyszczane odpowiednimi metodami.”

Str. 2, wiersz 26–29 powinno być: „Banki komórek muszą być scharakteryzowane i badane na różnych etapach, w tym MCB, WCB (jeżeli zostały utworzone), a także komórki na poziomach podwojenia co najmniej równym maksymalnym poziomom stosowanym do wytwarzania (określane jako komórki końcowego etapu wytwarzania (EOPC)).”

Str. 4, wiersz 26–27 powinno być: „Zwykle stosuje się dwustopniowy system banku komórek, składający się – oprócz MCB – z WCB wytworzonego przez namnażanie zawartości jednej lub więcej fiolek z MCB.”

Str. 5, wiersz 1–2 powinno być: „Cały wektor plazmidowy jest sekwencjonowany dla odpowiedniej liczby oczyszczonych zbiorów...”

Str. 5, wiersz 17–18 powinno być: „**Topologia DNA.** Proporcje form plazmidowego DNA: kolistego superhelikalnego, multimetrycznego, kolistego zrelaksowanego i liniowego monomeru są określane odpowiednią metodą.”

Str. 7, wiersz 4–6 powinno być: „**Topologia DNA.** Procentowa zawartość swoistej monomerycznej formy kolistej superhelikalnej jest oznaczana odpowiednią metodą.”

Str. 8, wiersz 30–31 powinno być: Należy określić sekwencję nukleotydową dla fragmentów, których funkcja jest krytyczna dla skuteczności i bezpieczeństwa GMBC.

Str. 10, wiersz 25–27 powinno być: „Nieobecność szkodliwych fagów, takich jak indukowalne profagi, w systemie wytwarzania na poziomach podwojenia co najmniej równym maksymalnym poziomom stosowanym do wytwarzania jest potwierdzana odpowiednimi metodami.”

Str. 12, wiersz 5–7 powinno być: „Jeżeli dotyczy i w zależności od drogi podania, krytyczne zanieczyszczenia powstałe podczas przygotowywania (np. białka bakteryjne lub DNA) są oznaczane odpowiednimi metodami.”

Str. 15, wiersz 7–9 powinno być: „W przypadku oAds wykazywana jest aktywność cytolityczna swoista dla nowotworu.”

Str. 16, wiersz 5–8 powinno być: „Pochodzenie wirusa pomocniczego, jego dalsze modyfikacje, szczególnie dotyczące regionów usuniętych lub zmodyfikowanych, oraz jego sekwencja nukleotydowa są udokumentowane.”

Str. 17, wiersz 15 oraz str. 30 wiersz 14–15 powinno być: „Cały genom wektora jest sekwencjonowany dla odpowiedniej liczby oczyszczonych zbiorów...”

Str. 17, wiersz 21–22 powinno być: „**Tożsamość**. Wektor jest potwierdzany odpowiednią metodą, taką jak SDS-PAGE (2.2.31), metoda immunochemiczna (2.7.1), NAT (2.6.21) lub analiza restrykcyjna.”

Str. 21, wiersz 14–15 powinno być: „...aktywność cytolityczna swoista dla nowotworu”.

Str. 21, wiersz 19–21 powinno być: „Sporządza się szczegółowy opis insertu genetycznego (insertów genetycznych) i regionów sąsiadujących z regionami kontrolnymi, włącznie z sekwencją nukleotydów.”

Str. 22, wiersz 18–19 powinno być: „**Endotoksyny bakteryjne** (2.6.14 lub 2.6.32): poniżej wartości granicznej zatwierdzonej dla danego preparatu.”

Str. 28, wiersz 3–4 powinno być: „Geny niezbędne są zwykle genami retrowirusowymi lub lentiwirusowymi, które kodują białka strukturalne (Gag i Env) oraz enzymy (Pol).”

Str. 29, wiersz 5 – powinno być: „DNA genomowy jest izolowany i oczyszczany z określonej liczby komórek...”

Str. 29, wiersz 25–29; str. 30 wiersz 28–31 oraz str. 33 wiersz 10–13 powinno być: „**Miano funkcjonalne**. Miano funkcjonalne (pomiar liczby funkcjonalnych cząstek wektora zdolnych do transdukcji komórek) jest oznaczane przez inokulację wektorów do komórek permissywnych, po której stosuje się metodę cytometrii przepływowej (2.7.24), ilościową NAT (np. qPCR, 2.6.21)...”

Ad 5) Po omówieniu powyższych tekstów Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

#### **UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI NR 3/2024/16 Z DNIA 6 GRUDNIA 2024 R.**

Działając na podstawie art. 7 ust. 8 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 2023, poz. 1223 ze zm.) Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

##### **§ 1.**

Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei zatwierdza niżej wymienioną polskojęzyczną wersję nowego tekstu podstawowego Farmakopei Europejskiej, omówionego i zweryfikowanego na posiedzeniu Grupy w dniu 6 grudnia 2024 r.

##### **5.34. *Dodatkowe informacje o produktach leczniczych terapii genowej stosowanych u ludzi*<sup>1(11.7)</sup>**

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 6 grudnia 2024 r., przeprowadzonym w formie wideokonferencji, została omówiona i zweryfikowana w zakresie zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej oraz z ustaleniami zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczna wersja nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Farmakopei

Europejskiej 11.7, przeznaczona do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).

Załączony do zaproszenia na posiedzenie materiał zawierał wprowadzone przez Departament Farmakopei weryfikacje wstępne zgodności z wersją oryginalną i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów; następnie Członkowie Grupy przestali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła w formie prezentacji zebrane uwagi do poszczególnych tekstów. Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 6 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za – 6, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej.

Głosy przeciw – 0.

Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranym za udział w posiedzeniu i merytoryczną dyskusję.

*Przewodniczący Grupy eksperckiej  
ds. Substancji i Metod Biologicznych  
Komisji Farmakopei*

  
prof. dr hab. Jan Ludwicki

*Przygotowano w Departamencie Farmakopei*

