



# DZIENNIK USTAW

## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 2 września 2024 r.

Poz. 1323

### ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>

z dnia 12 sierpnia 2024 r.

#### zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania<sup>2)</sup>

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686) zarządza się, co następuje:

**§ 1.** W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2022 r. poz. 1273) wprowadza się następujące zmiany:

- 1) do tytułu rozporządzenia dodaje się odnośnik nr 2 w brzmieniu:  
„<sup>2)</sup> Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:
  - 1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);
  - 2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).”;
- 2) w § 1 w pkt 6 kropkę zastępuje się średnikiem i dodaje się pkt 7 w brzmieniu:  
„7) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawarte w załączniku nr 7 do rozporządzenia.”;
- 3) w załączniku nr 2 do rozporządzenia:
  - a) pkt 2.22 otrzymuje brzmienie:  
„2.22. Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (np. produktów sterylnych) są określone w odpowiednich Aneksach załącznika nr 5 do rozporządzenia i w załączniku nr 7 do rozporządzenia.”;
  - b) pkt 6.14 otrzymuje brzmienie:  
„6.14. Dalsze wymagania dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych są określone w odpowiednich Aneksach załącznika nr 5 do rozporządzenia i załączniku nr 7 do rozporządzenia.”;

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 2704).

<sup>2)</sup> Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:

- 1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);
- 2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).

c) pkt 6.28 otrzymuje brzmienie:

„6.28. Program ciągłego badania stabilności i monitorowanie dotyczy produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale bierze się też pod uwagę włączenie do programu produktu luzem (np. w przypadku produktu luzem magazynowanego przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania ocenia się i bada, jaki wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego mają warunki otoczenia). Ponadto należy zwrócić uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania; stabilność produktu po rekonstytucji należy monitorować tylko tam, gdzie jest to istotne.”;

4) w załączniku nr 5 do rozporządzenia:

a) w aneksie 3 pkt 8 otrzymuje brzmienie:

„8. Produkty radiofarmaceutyczne przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze są dodatkowo wytwarzane zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku nr 7 do rozporządzenia oraz rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającym rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12), zwanym dalej „rozporządzeniem 2017/1569”.”;

b) w aneksie 13 w słowniczku:

– pkt 5 otrzymuje brzmienie:

„5) produkt porównawczy – badany produkt leczniczy używany w badaniach klinicznych jako produkt referencyjny lub placebo;”;

– pkt 7 otrzymuje brzmienie:

„7) zamówienie – zlecenie wytworzenia lub zapakowania, lub wysyłki określonej liczby opakowań badanego produktu leczniczego, przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu;”;

c) w aneksie 14:

– w słowniczku po pkt 3 dodaje się pkt 3a w brzmieniu:

„3a) Osoba Odpowiedzialna – osoba, o której mowa w art. 14a ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;”;

– pkt 2.5 otrzymuje brzmienie:

„2.5. Dla wszystkich kolejnych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, z uwzględnieniem rozdzielania, zamrażania, przechowywania i transportu do wytwórcy) stosuje się odpowiednio przepisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te są prowadzone w miejscu, na które zostało wydane zezwolenie na wytwarzanie lub import, w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej. Jeśli specyficzne etapy przetwarzania w odniesieniu do osocza przeznaczonego do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, to w tym wypadku wyznaczenie Osoby Wykwalifikowanej może nie być konieczne, ponieważ te obowiązki może wykonywać Osoba Odpowiedzialna. Odpowiednie ujęcie tej konkretnej sytuacji oraz zapewnienie Osobie Wykwalifikowanej możliwości wykonywania obowiązków i korzystania z uprawnień określa umowa zawarta zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia między zakładem frakcjonowania lub wytwórcą produktu końcowego a zakładem krwiodawstwa. Osoba Odpowiedzialna zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu końcowego powinni być zaangażowani w sporządzanie tej umowy zgodnie z pkt 3.5 niniejszego Aneksu. Osoba Wykwalifikowana zapewnia przeprowadzenie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa spełnia warunki umowy.”;

– pkt 4.2 otrzymuje brzmienie:

„4.2. Określa się odpowiedzialność za identyfikowalność produktu, która nie zawiera żadnych luk i pozwala na monitorowanie drogi produktu:

- 1) od krwiodawcy i donacji w zakładzie krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania (odpowiedzialność Osoby Odpowiedzialnej albo Osoby Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa);
- 2) z zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdego dodatkowego zakładu, bez względu na to, czy jest to wytwórca produktu leczniczego, czy wyrobu medycznego (odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej).”;

- pkt 6.7 otrzymuje brzmienie:
- „6.7. Osocze do frakcjonowania jest zwolnione, tzn. przesunięte, ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi jego odpowiednią jakość niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Odpowiedzialną albo Osobę Wykwalifikowaną (lub w przypadku poboru krwi lub osocza w krajach trzecich – przez osobę posiadającą równoważny zakres odpowiedzialności i kwalifikacji), że osocze do frakcjonowania jest zgodne z wymaganiami i specyfikacjami określonymi w odpowiednich pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.”,
- d) w aneksie 15 pkt 5.15 otrzymuje brzmienie:
- „5.15. Walidacja procesowa badanych produktów leczniczych jest opisana w załączniku nr 7 do rozporządzenia oraz w rozporządzeniu 2017/1569, a dla badanych produktów leczniczych – w Aneksie 13 niniejszego załącznika.”,
- e) w aneksie 17 pkt 4.3 otrzymuje brzmienie:
- „4.3. Zwalnianie parametryczne może być stosowane wyłącznie do produktów sterylizowanych w ich bezpośrednim opakowaniu przy użyciu pary wodnej, suchego i gorącego powietrza lub promieniowania jonizującego (zwolnienie dozymetryczne), zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej.”,
- f) w aneksie 19 pkt 1 otrzymuje brzmienie:
- „1. **Zakres**
- Niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące pobierania i utrzymywania referencyjnych prób materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz archiwalnych prób produktów końcowych. Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są określone w załączniku nr 7 do rozporządzenia i rozporządzeniu 2017/1569. Niniejszy Aneks zawiera także wymagania dotyczące pobierania archiwalnych prób produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego lub dystrybucji równoległej.”,
- g) dodaje się aneks 21 w brzmieniu:
- „Aneks 21 Import produktów leczniczych**
1. Zakres
- Niniejszy Aneks streszcza wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące posiadacza zezwolenia na wytworzenie lub import produktu leczniczego w zakresie importu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, importu badanych produktów leczniczych, importu weterynaryjnych produktów leczniczych spoza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Wymagania zawarte w innych załącznikach do rozporządzenia mają również zastosowanie, w stosownych przypadkach, do innych prowadzonych działań dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania i należy się z nimi zapoznać w celu uzyskania dodatkowych wskazówek. Niniejszym Aneksem nie są objęte produkty lecznicze, które są wprowadzane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym wyłącznie w celu dalszego eksportu i które nie są przetwarzane w żaden sposób ani nie są dopuszczane do obrotu na terytorium Unii Europejskiej ani państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
2. Reguła
- 2.1. W niniejszym Aneksie termin „import” odnosi się do czynności polegających na fizycznym sprowadzeniu produktu leczniczego spoza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Transakcje podatkowe nie są objęte niniejszym Aneksem. Certyfikacja serii produktu leczniczego lub potwierdzenie etapu wytwarzania serii produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną następuje tylko po fizycznym imporcie i odprawie celnej na obszar celny państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Importowane produkty luzem i produkty pośrednie mogą podlegać dalszym czynnościom wytwórczym zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego przed certyfikacją serii lub potwierdzeniem etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną. Miejsca, co do których określono szczególne obowiązki w zakresie importu produktu leczniczego, produktu luzem lub produktu pośredniego, to:
- 1) fizyczne miejsce importu;
  - 2) miejsce certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną importowanych produktów leczniczych lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną dla produktów luzem lub produktów pośrednich poddawanych dalszemu przetwarzaniu.
- Powyższe obowiązki importowe muszą być realizowane przez posiadacza zezwolenia na wytworzenie lub import produktu leczniczego w odpowiednim zakresie.

2.2. Wszystkie etapy wytwarzania importowanych produktów leczniczych w krajach trzecich są prowadzone zgodnie z niniejszym rozporządzeniem lub równoważnymi standardami oraz zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego albo pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego i odpowiednią umową jakościową, jeżeli ich dotyczy.

2.3. W przypadku produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym całkowita odpowiedzialność za wprowadzenie produktów leczniczych do obrotu spoczywa na posiadaczu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.4. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię gwarantuje, że wszystkie produkty lecznicze przeznaczone do stosowania u ludzi lub zwierząt lub badane produkty lecznicze, które są importowane do Unii Europejskiej z kraju trzeciego, zostały wytworzone zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w niniejszym rozporządzeniu lub standardami uznanymi za równoważne, a w przypadku produktów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, że zostały zbadane po zaimportowaniu do Unii Europejskiej, chyba że istnieją odpowiednie ustalenia między Unią Europejską a krajem trzecim, np. umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) lub protokół w sprawie oceny zgodności oraz akceptacji wyrobów przemysłowych (ACAA). Dodatkowe wymagania w tym zakresie są zawarte w Aneksie 16 niniejszego załącznika i w załączniku nr 7 do rozporządzenia – w odniesieniu do badanych produktów leczniczych (dla ludzi).

2.5. Badanie w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym obejmuje wszystkie badania potrzebne do wykazania, że produkt leczniczy spełnia wymagania specyfikacji określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

2.6. Prowadzący działalność wytwórczą lub importową zawiera pisemną umowę z podmiotem odpowiedzialnym lub sponsorem, zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Umowa określa w szczególności miejsce wytwarzania, w którym jest prowadzona działalność wytwórcza lub importowa.

### 3. Farmaceutyczny System Jakości

3.1. W miejscu prowadzenia działalności importowej powinien być ustanowiony odpowiednio szczegółowy Farmaceutyczny System Jakości zgodnie z rozdziałem 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, odzwierciedlający zakres prowadzonych działań.

3.2. Przeglądy jakości produktu powinny być przeprowadzane przez Osobę Wykwalifikowaną w miejscu wskazanym jako miejsce certyfikacji serii produktów importowanych, w tym produktów importowanych w celu dalszego przetworzenia przed eksportem, z wyjątkiem badanych produktów leczniczych.

Określone obowiązki stron: podmiotu odpowiedzialnego, importera, wytwórcy w miejscu wytwarzania, w którym prowadzona jest certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, oraz wytwórców z kraju trzeciego, w odniesieniu do sporządzania przeglądów jakości produktu, które zostały wymienione w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, określa się w pisemnych umowach zawieranych między tymi stronami.

Oprócz wymagań dotyczących przeglądu jakości produktu opisanych w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, gdy pobieranie prób produktu importowanego odbywa się w kraju trzecim zgodnie z Aneksiem 16 niniejszego załącznika, przegląd jakości produktu zawiera ocenę, co ma uzasadnić ciągle poleganie na tej praktyce pobierania prób. Przegląd jakości produktu obejmuje również przegląd odchyleń związanych z transportem aż do momentu certyfikacji serii. Szczegółowe wymagania dotyczące pobierania prób i transportu importowanych produktów są opisane w Aneksie 16 niniejszego załącznika.

W ramach tego przeglądu wyniki analityczne z badań importowanych produktów są porównywane z wynikami w świadectwie analizy wytwórcy z kraju trzeciego. Wszelkie rozbieżności lub wyniki poza trendami należy udokumentować i prześledzić.

### 4. Pomieszczenia i urządzenia

4.1. Miejsce prowadzenia działalności importowej musi posiadać właściwe pomieszczenia i urządzenia, dzięki czemu czynności są wykonywane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

4.2. Importowane produkty lecznicze po przyjęciu są poddane kwarantannie do czasu ich zwolnienia do dalszego przetwarzania, certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną, zgodnie z Aneksiem 16 niniejszego załącznika. Dla produktów w kwarantannie są przygotowane wydzielone obszary. Każdy system zastępujący fizyczną kwarantannę musi zapewniać bezpieczeństwo w taki sam sposób.

### 5. Dokumentacja

5.1. W momencie certyfikacji lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii pełna dokumentacja serii jest dostępna dla Osoby Wykwalifikowanej, która jest odpowiedzialna za certyfikację serii lub potwierdzenie etapu wytwarzania serii u posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego. Inni posiadacze zezwoleń na wytwarzanie lub import produktu leczniczego zaangażowani w proces importu mają dostęp do dokumentacji serii, w razie potrzeby zgodnie z działaniami, które są wykonywane w danym miejscu, i zgodnie z ustaleniami zawartymi w pisemnych umowach między stronami zaangażowanymi w proces importu.

5.1.1. W miejscu przeprowadzania certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną zapewnia się dostęp do dokumentów, które potwierdzają certyfikację serii zgodnie z Aneksiem 16 niniejszego załącznika. Częstotliwość, z jaką pełna dokumentacja serii jest przeglądana w miejscu przeprowadzania certyfikacji lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną, jest uzasadniana na podstawie oceny ryzyka i zdefiniowana w Farmaceutycznym Systemie Jakości. Powinna być dostępna dokumentacja potwierdzająca, że Osoba Wykwalifikowana certyfikowała serię lub potwierdziła etap wytwarzania serii zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego oraz wszelkimi innymi ograniczeniami regulacyjnymi, które mogą mieć zastosowanie (np. gdy certyfikat potwierdzający spełnianie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania ogranicza działalność do określonych jednostek produkcyjnych lub budynków w miejscu wytwarzania w kraju trzecim).

5.1.2. Dokumentacja w miejscu fizycznego importu zawiera co najmniej szczegóły dotyczące transportu i przyjęcia produktu zgodnie z Aneksiem 16 niniejszego załącznika.

5.1.3. Odpowiednia dokumentacja zamówienia i dostawy jest dostępna do wglądu w miejscu wskazanym jako miejsce certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną i wskazuje:

- 1) miejsce, z którego produkt został wysłany (pochodzenie produktu);
- 2) miejsce fizycznego importu;
- 3) szczegóły wysyłki, w tym zapisy dotyczące trasy transportu i monitorowania temperatury oraz dokumenty celne, takie jak list przewozowy, dokumentacja frachtu lub deklaracja celna importu, jeżeli mają zastosowanie.

5.2. Dokumentację przechowuje się zgodnie z wymaganiami rozdziału 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Wytwórca w miejscu wytwarzania, w którym jest prowadzona certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, gwarantuje, że w miejscu wytwarzania w kraju trzecim są stosowane zasady przechowywania dokumentacji odpowiadające wymaganiom Unii Europejskiej.

5.3. Dokumentacja serii, w tym certyfikaty serii, dostarczone przez miejsce wytwarzania z kraju trzeciego, ma format zrozumiały dla importera. Może być konieczne dostarczenie dokumentów w więcej niż jednym języku, aby ułatwić ich zrozumienie.

5.4. Powinny istnieć udokumentowane dowody na to, że w miejscu, gdzie odbywa się certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, dokonuje się kwalifikacji wytwórcy z kraju trzeciego i regularnie monitoruje jego działalność przez okresowe audyty na miejscu (przeprowadzane przez wytwórcę lub importera, u którego odbywa się certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną albo przez stronę trzecią w jego imieniu) zgodnie z Aneksiem 16 do niniejszego załącznika. Jest to potwierdzenie, że importowane produkty są wytwarzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub równoważnymi wymaganiami oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego.

5.5. W przypadku gdy seria została podzielona, a poszczególne części serii są importowane oddzielnie, dokumentacja potwierdzająca przeprowadzenie bilansu ilościowego jest dostępna w miejscu przeprowadzania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną. Wszelkie rozbieżności należy zbadać pod nadzorem Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.

## 6. Czynności

6.1. Gwarantuje się, że w miejscu prowadzenia certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną jest wdrożony program ciągłego badania stabilności, zgodnie z wymaganiami rozdziału 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Program ciągłego badania stabilności może być realizowany w miejscu wytwarzania w kraju trzecim jako działalność zlecona na zewnątrz, pod warunkiem że Osoba Wykwalifikowana posiada wszystkie niezbędne informacje, aby mieć pewność co do utrzymania odpowiedniej jakości produktu. Szczegóły programu ciągłego badania stabilności, takie jak protokoły, wyniki i raporty, są dostępne do wglądu w miejscu przeprowadzania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

6.2. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię jest odpowiedzialna za to, aby zgodnie z wymaganiami zostały umieszczone na opakowaniu zabezpieczenia obejmujące niepowtarzalny identyfikator oraz element uniemożliwiający naruszenie opakowania.

6.3. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię jest również odpowiedzialna za to, aby próby referencyjne i archiwalne zostały pobrane zgodnie z wymaganiami zawartymi w Aneksie 19 niniejszego załącznika oraz w załączniku nr 7 do rozporządzenia.

## 7. Reklamacje, wady jakościowe i wycofanie produktu

7.1. Pomiędzy importerem, wytwórcą z kraju trzeciego i podmiotem odpowiedzialnym lub sponsorem istnieją odpowiednie pisemne uregulowania dotyczące rozpatrywania reklamacji, wad jakościowych i wycofania produktów, zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.”;

- 5) w załączniku nr 6 do rozporządzenia pkt 1.10 otrzymuje brzmienie:

„1.10. Zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania jest obowiązkowa dla wszystkich produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wytwarzanie badanych produktów leczniczych musi być również zgodne z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu 2017/1569.

Produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne muszą być wytwarzane zgodnie ze standardami jakości równoważnymi standardom wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.”;

- 6) dodaje się załącznik nr 7 do rozporządzenia w brzmieniu określonym w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

**§ 2. 1.** Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia, stosuje się przepisy dotychczasowe.

2. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów badanego produktu leczniczego, którzy wytwarzają produkt na potrzeby badania klinicznego, dla którego zostało wydane pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego na podstawie art. 371 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne w brzmieniu obowiązującym przed dniem 14 kwietnia 2023 r., wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia, stosuje się przepisy dotychczasowe, jednak nie dłużej niż do dnia 31 stycznia 2025 r.

**§ 3.** Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie miesiąca od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *wz. M. Kos*

Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia  
z dnia 12 sierpnia 2024 r. (Dz. U. poz. 1323)

## SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) produkt porównawczy – badany produkt leczniczy używany w badaniach klinicznych jako produkt referencyjny lub placebo;
- 2) randomizacja – proces przydzielenia uczestników badania do grupy leczonej lub kontrolnej, z zastosowaniem losowego przydziału do grup w celu zmniejszenia błędu systematycznego;
- 3) termin ważności – datę umieszczoną na opakowaniu lub etykietach badanych produktów leczniczych, określającą czas, do którego upłynięcia oczekuje się, że badany produkt leczniczy spełnia wymagania specyfikacji ustalonej na koniec okresu ważności, jeżeli będzie przechowywany w określonych warunkach, i po którego upłynięciu produkt nie powinien być użyty;
- 4) wysyłka – procesy pakowania do wysłania i dostarczania zamówionych produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych;
- 5) zamówienie – zlecenie wytworzenia lub zapakowania, lub wysyłki określonej liczby opakowań badanego produktu leczniczego, przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu;
- 6) zaślepienie – celowe zamaskowanie tożsamości badanego produktu leczniczego zgodnie z instrukcjami sponsora.

### WPROWADZENIE

Niniejszy załącznik służy stosowaniu art. 63 ust. 1 akapit drugi rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi i uchylającego dyrektywę 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, z późn. zm.<sup>1)</sup>), zwanego dalej „rozporządzeniem nr 536/2014”.

Niniejszy załącznik uzupełnia rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 przez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12), zwane dalej „rozporządzeniem 2017/1569”.

Niniejszy załącznik określa odpowiednie narzędzia do rozwiązywania problemów dotyczących badanych produktów leczniczych w odniesieniu do Dobrej Praktyki Wytwarzania. Narzędzia te są elastyczne, tak aby można było uwzględnić zmiany następujące w miarę wzrostu wiedzy o procesie wytwarzania, odpowiednie do etapu rozwoju produktu leczniczego.

Badany produkt leczniczy został zdefiniowany w art. 2 ust. 2 pkt 5 rozporządzenia nr 536/2014 jako produkt leczniczy, który jest badany lub stosowany w badaniu klinicznym jako produkt referencyjny, w tym jako placebo, a wytwarzanie oznacza całkowite i częściowe wytwarzanie, jak również różne procesy podziału, pakowania i etykietowania, w tym zaślepienie, co określono w art. 2 ust. 2 pkt 24 tego rozporządzenia.

Zgodnie z art. 63 ust. 1 rozporządzenia nr 536/2014 badane produkty lecznicze wytwarza się z zastosowaniem Dobrej Praktyki Wytwarzania, która zapewnia ich jakość, a tym samym bezpieczeństwo uczestników oraz wiarygodność i odporność danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego.

Dobra Praktyka Wytwarzania badanych produktów leczniczych została określona w rozporządzeniu 2017/1569 oraz w niniejszym załączniku.

W stosownych przypadkach wytwórcy i krajowe organy kompetentne biorą również pod uwagę szczegółowe wytyczne, o których mowa w art. 47 akapit drugi dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz.

<sup>1)</sup> Zmiany wymienionego rozporządzenia zostały ogłoszone w Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5.

UE L 311 z 28.11.2001, str. 67 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69, z późn. zm.<sup>2)</sup>), w szczególności wymagania rozdziału 2 i 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia, oraz inne przewodniki publikowane przez Komisję Europejską w części III tomu 4 Eudralex (np. wytyczne Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (*Quality Risk Management*) i ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*), wzór certyfikatu zwolnienia serii badanego produktu leczniczego, wytyczne dotyczące odpowiedzialności sponsora w odniesieniu do postępowania i wysyłki badanych produktów leczniczych).

Rozporządzenie nr 536/2014 nie określa wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla substancji czynnych stosowanych do wytwarzania badanych produktów leczniczych. W przypadku gdy badanie kliniczne ma być przeprowadzone w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy wziąć pod uwagę wymagania określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

Procedury muszą być elastyczne, aby zapewnić możliwość zmian, ponieważ wiedza na temat procesu wzrasta, oraz odpowiednio do etapu rozwoju produktu leczniczego.

W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami leczniczymi dopuszczonymi do obrotu. Celem zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania i importu badanych produktów leczniczych jest zagwarantowanie, że uczestnik badania nie będzie narażony na nadmierne ryzyko i że na wyniki badań klinicznych nie będą miały wpływu nieodpowiednia jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność badanego produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego wytwarzania lub importu. Jednocześnie celem wdrożenia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania jest zagwarantowanie, że istnieje zgodność między seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych, oraz że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i udokumentowane.

Stopień złożoności wytwarzania badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu ze względu na brak utrwalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych i różne sposoby pakowania. Randomizacja i zaślepienie dodatkowo zwiększają ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto mogą zachodzić inne okoliczności, takie jak niepełna wiedza na temat siły działania i toksyczności badanego produktu leczniczego, brak pełnej walidacji procesu, przepakowanie lub zmiana wprowadzona do produktu leczniczego posiadającego dopuszczenie do obrotu. Te wyzwania wymagają od personelu pełnego zrozumienia i przeszkolenia w stosowaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wzrost stopnia skomplikowania procesów wytwarzania wymaga skutecznego systemu zapewnienia jakości.

Aby wytwórcy mogli stosować wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych oraz przestrzegać tych wymagań, jest konieczna współpraca między wytwórcami i sponsorami badań klinicznych. Współpraca powinna być opisana w umowie między sponsorem a wytwórcą, zgodnie z pkt 4 preambuły rozporządzenia 2017/1569.

## 1. Zakres

Treść niniejszego załącznika ma zastosowanie do wytwarzania lub importu badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi nie mają zastosowania do wytwarzania lub importu badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Zgodnie z art. 16 rozporządzenia 2017/1569 wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania należy dostosować do specyfiki produktów leczniczych terapii zaawansowanej zgodnie z podejściem opartym na ryzyku i zgodnym z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania mającymi zastosowanie do produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Te wymagania są określone w załączniku nr 6 do rozporządzenia.

Rekonstytucja badanych produktów leczniczych nie jest uważana za wytwarzanie, a zatem nie jest objęta niniejszym rozporządzeniem. Rekonstytucja jest rozumiana jako prosty proces rozpuszczania albo dyspergowania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania, albo rozcieńczania, albo mieszania badanego produktu leczniczego z inną substancją używaną jako nośnik w celu podania go uczestnikowi badania. Rekonstytucja nie jest mieszaniami kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego. Badany produkt leczniczy musi

<sup>2)</sup> Zmiany wymienionej dyrektywy zostały ogłoszone w Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346, Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003, str. 46 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 31, str. 253, Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 34 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 262, Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 85 – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 313, Dz. Urz. UE L 230 z 24.08.2006, str. 12, Dz. Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1, Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, Dz. Urz. UE L 81 z 20.03.2008, str. 51, Dz. Urz. UE L 87 z 31.03.2009, str. 174, Dz. Urz. UE L 168 z 30.06.2009, str. 33, Dz. Urz. UE L 242 z 15.09.2009, str. 3, Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 74, Dz. Urz. UE L 174 z 01.07.2011, str. 74, Dz. Urz. UE L 276 z 21.10.2011, str. 63, Dz. Urz. UE L 131 z 22.05.2012, str. 11, Dz. Urz. UE L 299 z 27.10.2012, str. 1, Dz. Urz. UE L 117 z 05.05.2017, str. 1, Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 44, Dz. Urz. UE L 4 z 07.01.2019, str. 24, Dz. Urz. UE L 198 z 25.07.2019, str. 241, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 4 oraz Dz. Urz. UE L 157 z 20.06.2023, str. 1.



istnieć przed procesem zdefiniowanym jako rekonstytucja. Rekonstytucję należy przeprowadzić przed podaniem tak szybko, jak jest to możliwe, i należy ją opisać w dokumentacji dołączonej do wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego oraz w dokumencie dostępnym w ośrodku badań klinicznych.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do procesów, o których mowa w art. 61 ust. 5 rozporządzenia nr 536/2014.

## 2. Farmaceutyczny System Jakości

Farmaceutyczny System Jakości jest wymagany od wytwórcy zgodnie z art. 5 rozporządzenia 2017/1569. Farmaceutyczny System Jakości zaprojektowany, ustanowiony i poddawany przeglądowi przez wytwórcę powinien być opisany w procedurach w odniesieniu do badanych produktów leczniczych, z uwzględnieniem przepisów rozdziału 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju badanego produktu leczniczego, ale należy udokumentować i utrzymywać pełną kontrolę nad zmianami oraz zapewniać możliwość prześledzenia historii zmian. Odstępstwa od uprzednio ustalonych specyfikacji i instrukcji oraz zastosowane odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze są rejestrowane i wyjaśniane.

Wybór, kwalifikacja, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów wyjściowych oraz nabywanie i akceptowanie materiałów wyjściowych są udokumentowane jako część Farmaceutycznego Systemu Jakości, aby zapewnić integralność łańcucha dostaw i ochronę przed produktami sfalszowanymi. Poziom nadzoru jest proporcjonalny do ryzyka, jakie stwarzają poszczególne materiały, i uwzględnia ich pochodzenie, proces wytwarzania, złożoność łańcucha dostaw oraz końcowe zastosowanie w badanym produkcie leczniczym. Dowody potwierdzające zatwierdzenie każdego dostawcy i każdego materiału są dokumentowane i przechowywane.

### 2.1. Podstawowa dokumentacja produktu

Podstawowa dokumentacja produktu, zgodnie z art. 2 pkt 3 rozporządzenia 2017/1569, zawiera wszystkie istotne dokumenty referencyjne, w celu potwierdzenia, aby wytwarzanie badanych produktów leczniczych było zgodne z Dobrą Praktyką Wytwarzania i z pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego. Podstawowa dokumentacja produktu jest jednym z istotnych elementów Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Odpowiednie części podstawowej dokumentacji produktu są dostępne przed rozpoczęciem wytwarzania pierwszej serii badanego produktu leczniczego do badania klinicznego.

Podstawowa dokumentacja produktu podlega na bieżąco aktualizacji, w miarę rozwoju produktu, co zapewnia odpowiednie śledzenie historii zmian w odniesieniu do poprzednich wersji. Podstawowa dokumentacja produktu zawiera w szczególności:

- 1) specyfikację i metody analityczne dla materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktu pośredniego, produktu luzem i produktu końcowego;
- 2) metody wytwarzania;
- 3) opis badania podczas procesu wytwarzania i metody badania;
- 4) zatwierdzony wzór etykiety;
- 5) odpowiednie pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych i ich zmiany, protokoły badań klinicznych i kodów randomizacyjnych – stosownie do przypadku;
- 6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami i zleceniobiorcami, jeżeli jest to zasadne;
- 7) plany i raporty z badań stabilności;
- 8) szczegółowe informacje w odniesieniu do planów poboru i uzgodnień, dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych;
- 9) warunki przechowywania i transportu;
- 10) szczegółowe informacje dotyczące łańcucha dostaw, w tym miejsca wytwarzania, pakowania, etykietowania i kontroli badanych produktów leczniczych – w formie kompleksowego schematu, jeżeli to możliwe.

Wymieniona lista dokumentów nie jest wyczerpująca i kompletna. Zawartość podstawowej dokumentacji produktu może się różnić w zależności od badanego produktu leczniczego i etapu rozwoju.

Jeżeli różne etapy wytwarzania są przeprowadzane w różnych miejscach pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, dopuszcza się tworzenie oddzielnych podstawowych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do działań wykonywanych w tych miejscach. W miejscu wytwarzania zapewnia się dostęp do niezbędnej dokumentacji zawartej w podstawowej dokumentacji produktu, ze zmianami wprowadzonymi do tej dokumentacji, tak aby było możliwe wykonanie odpowiednich działań.

### 3. Personel

Wymagania dotyczące personelu zostały określone w art. 6 rozporządzenia 2017/1569. W odpowiednich przypadkach należy również uwzględnić wymagania rozdziału 2 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Personel wykonujący prace związane z wytwarzaniem, importem, przechowywaniem lub obsługą badanych produktów leczniczych jest odpowiednio przeszkolony w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów.

Każda seria powinna być wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości, nawet w przypadku gdy personel zaangażowany w wytwarzanie lub import badanych produktów leczniczych jest niewielki.

Osoba Wykwalifikowana musi spełniać wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686) i art. 61 ust. 2 lit. b rozporządzenia nr 536/2014.

Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i szczegółowo opisane w art. 12 rozporządzenia 2017/1569.

Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię badanych produktów leczniczych do użycia w badaniu klinicznym, musi posiadać szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego, procesów badań klinicznych i łańcucha dostaw danej serii oraz zapewniać, że są stosowane systemy spełniające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

### 4. Pomieszczenia i urządzenia

Wiedza na temat toksyczności, siły działania i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być niepełna, co wymusza konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt pomieszczeń i wyposażenia, kontrole i metody badań oraz limity akceptacji stosowane po czyszczeniu odzwierciedlają to ryzyko i uwzględniają zasady zarządzania ryzykiem jakości wyszczególnione w rozdziałach 3 i 5 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Wytwarzanie kampanijne to wytwarzanie kolejnych serii tego samego produktu w określonym czasie i w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem zanieczyszczeń do innego produktu, po którym jest przeprowadzana odpowiednia (zwalidowana) procedura czyszczenia. Jeżeli jest to zasadne, bierze się pod uwagę możliwość prowadzenia wytwarzania kampanijnego. Przy wyborze środka czyszczącego bierze się pod uwagę rozpuszczalność produktu.

Proces zarządzania ryzykiem jakości obejmujący siłę działania i ocenę toksykologiczną stosuje się, aby ocenić i kontrolować ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego, jakie stwarzają wytwarzane badane produkty lecznicze. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują:

- 1) projekt pomieszczeń i wyposażenia oraz ich użytkowanie;
- 2) przepływ pracowników i materiałów;
- 3) kontrole mikrobiologiczne;
- 4) właściwości fizykochemiczne substancji czynnej;
- 5) charakterystykę procesu;
- 6) procesy czyszczenia;
- 7) możliwości analityczne w odniesieniu do odpowiednich limitów ustanowionych na podstawie oceny badanych produktów leczniczych.

Przewiduje się, że pomieszczenia i wyposażenie są kwalifikowane zgodnie z Aneks 15 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

### 5. Dokumentacja

Dokumentacja jest przygotowywana i nadzorowana zgodnie z wymaganiami zawartymi w rozdziale 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Okres przechowywania instrukcji i zapisów wymaganych do wykazania zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania jest określony dla danego rodzaju dokumentu zgodnie z art. 8 rozporządzenia 2017/1569. Zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia 2017/1569 dokumentacja jest spójna z podstawową dokumentacją produktu. Dokumenty będące częścią podstawowej dokumentacji produktu przechowywane są przez co najmniej 5 lat zgodnie z wymaganiami art. 8 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

Zgodnie z art. 58 rozporządzenia nr 536/2014 sponsor ma określone obowiązki w zakresie przechowywania dokumentacji badania klinicznego i jest obowiązany do przechowywania takiej dokumentacji przez co najmniej 25 lat od dnia zakończenia badania. Jeżeli sponsor i wytwórca nie są tym samym podmiotem, sponsor musi dokonać odpowiednich ustaleń z wytwórcą, aby spełnić wymóg dotyczący przechowywania dokumentacji badania klinicznego. Uzgodnienia dotyczące rodzaju dokumentów, które należy przechowywać, oraz sposobu ich przechowywania powinny zostać określone w umowie między sponsorem a wytwórcą.

### 5.1. Specyfikacje i instrukcje

Specyfikacje materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, wewnętrzne przepisy dotyczące wytwarzania oraz instrukcje wytwarzania i pakowania powinny oddawać, najdokładniej jak to możliwe, aktualny stan wiedzy. Dokumenty te należy przeglądać w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem leczniczym i aktualizować, jeżeli jest to konieczne. Każda nowa wersja powinna uwzględniać najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, zmiany w prawie i zmiany we właściwej farmakopei oraz umożliwiać prześledzenie historii zmian w odniesieniu do poprzedniego dokumentu. Wszystkie zmiany powinny być wprowadzane zgodnie z procedurami, które uwzględniają każdy możliwy wpływ zmiany na jakość produktu leczniczego, jak również na jego stabilność i biorównoważność. W proces zatwierdzania instrukcji i zmian musi być zaangażowany personel odpowiedzialny w miejscu wytwarzania za działania w tym zakresie.

Wprowadzone zmiany należy pisemnie uzasadnić, a skutki zmian związane z badanym produktem leczniczym i wszelkimi trwającymi badaniami klinicznymi – wyjaśnić i udokumentować.

### 5.2. Zamówienie

Wytwórca przechowuje zamówienie na badane produkty lecznicze jako część dokumentacji serii. Zamówienie na badany produkt leczniczy musi zawierać żądanie wytworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub ich dystrybucji i jest przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Zamówienie powinno być złożone w formie pisemnej albo za pośrednictwem środków komunikacji elektronicznej oraz musi być sporządzone na tyle precyzyjnie, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności. Zamówienie powinno być formalnie zatwierdzone przez sponsora lub jego przedstawiciela i odnosić się do odpowiedniej podstawowej dokumentacji produktu i odpowiedniego protokołu badań klinicznych.

### 5.3. Przepisy wytwarzania i instrukcje procesowe

Dla każdej operacji wytwórczej lub dostawy należy sporządzić odpowiednie i zrozumiałe pisemne instrukcje i zapisy z wykorzystaniem informacji dotyczących konkretnego badania klinicznego wyszczególnionych w podstawowej dokumentacji produktu. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które będą stosowane podczas rutynowej produkcji po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Odpowiednie informacje, w tym informacje o warunkach przechowywania, zawarte w podstawowej dokumentacji produktu są wykorzystywane przy redagowaniu szczegółowych instrukcji wytwarzania, pakowania, badań kontroli jakości i przechowywania.

### 5.4. Instrukcje pakowania

Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla każdego uczestnika włączonego do badania klinicznego. Liczba jednostkowych opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do przeprowadzenia kontroli jakości oraz przechowywania prób archiwalnych. Wytwórca dokonuje odpowiednich uzgodnień, np. ze sponsorem czy z pracownikami kontroli jakości, aby zagwarantować, że na każdym etapie przetwarzania została uwzględniona odpowiednia ilość każdego z wymaganych produktów.

Specyfikacja, tworzenie, kontrola, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych stosowanych do pakowania badanych produktów leczniczych, a także mechanizm odkodowywania powinny być opisane w procedurach. Zapisy z tych procesów należy przechowywać.

### 5.5. Zapisy serii

W zapisach serii są zawarte informacje, które umożliwiają dokładne odtworzenie kolejnych działań. Zapisy zawierają wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, zwiększające wiedzę o produkcji, służące udoskonalaniu działalności wytwórczej i dokumentujące odchylenia od wcześniej określonych wymagań.

Zapisy wytwarzania serii powinny być przechowywane przez wytwórcę przez co najmniej pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym została użyta dana seria, zgodnie z art. 8 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

## 6. Produkcja

### 6.1. Materiały opakowaniowe

W specyfikacji oraz badaniach w ramach kontroli jakości są uwzględnione wymagania, które zapobiegają nieumyślnym odświeżeniom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

## 6.2. Operacje wytwarzania

Podczas prac rozwojowych powinny być określone krytyczne parametry i kontrole wewnętrzne stosowane przede wszystkim do kontrolowania procesu. Na podstawie nabytych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposoby kontroli procesu. Personel kluczowy powinien je starannie analizować, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągle aktualizować z uwzględnieniem doświadczenia zdobytego podczas produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów powinno być uzasadnione w świetle aktualnego stanu wiedzy.

Zgodnie z art. 9 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569 proces wytwarzania badanych produktów leczniczych nie musi być walidowany w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale podlega walidacji w całości w zakresie, w jakim jest to właściwe ze względu na etap rozwoju produktu. Walidacja powinna być dokumentowana zgodnie z wymaganiami wyszczególnionymi w Aneksie 15 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Wytwórca identyfikuje etapy procesu, które zapewniają bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego oraz wiarygodność i odporność danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego, zgodnie z art. 9 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

Aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym, powinny być dostępne pisemne procedury czyszczenia i metody analityczne do weryfikacji procesu czyszczenia.

W przypadku produktów sterylnych walidacja procesów sterylizacji jest przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, i uwzględnia wymagania dotyczące wytwarzania produktów sterylnych zawarte w Aneksie 1 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania badanych produktów leczniczych pochodzenia biotechnologicznego i biologicznego, kiedy jest to wymagane, należy wykazać, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego zostały wykonane z uwzględnieniem najlepszej wiedzy i metod naukowych określonych w dostępnych wytycznych w tej dziedzinie.

Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej serii. Liczba napełnionych jednostek może wtedy odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. Jeżeli jest to wykonalne oraz odzwierciedla proces wytwarzania, to w celu symulacji danego procesu napełnia się pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie jest często operacją ręczną lub półautomatyczną, która stanowi duże wyzwanie dla zapewnienia sterylności, dlatego należy zwrócić większą uwagę na szkolenie operatorów i walidację techniki aseptycznej poszczególnych operatorów.

## 6.3. Modyfikacja produktów porównawczych

Jeżeli produkt porównawczy jest modyfikowany, zapewnia się dostępność danych, np. dotyczących stabilności, porównania uwalniania lub porównania biodostępności, w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotne cechy jakościowe produktu.

Termin ważności podany dla produktu porównawczego w oryginalnym opakowaniu może nie mieć zastosowania do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub który może wykazywać niezgodność z tym produktem. Termin ponownego badania to termin, w którym materiał powinien zostać ponownie zbadany, aby można się było upewnić, że nadal jest zdatny do użycia. Odpowiedni termin ponownego badania, uwzględniający rodzaj produktu, właściwości pojemnika oraz warunki przechowywania, jakim może być poddany produkt, powinien zostać ustalony przez sponsora lub przedstawiciela sponsora. Taki termin powinien być uzasadniony i nie przekraczać terminu ważności produktu leczniczego w opakowaniu oryginalnym. Powinna istnieć zgodność terminu ważności i czasu trwania badania klinicznego.

Próbę referencyjną produktu porównawczego, który został przepakowany lub zakodowany w celu zaślepienia, należy pobrać w punkcie reprezentatywnym dla dodatkowego procesu przetwarzania i zachować, ponieważ dodatkowy etap przetwarzania może mieć wpływ na stabilność produktu. Próba może być również potrzebna do celów identyfikacyjnych, jeżeli będzie prowadzone postępowanie wyjaśniające w związku z wadą jakościową, czego nie obejmuje próba pobrana w procesie wytwarzania produktu komercyjnego.

## 6.4. Operacje zaślepienia

W przypadku badanych produktów leczniczych, które są zaślepione, tworzy się system zapewniający osiągnięcie i utrzymanie zaślepienia, umożliwiając w razie potrzeby identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, w tym numeru serii produktu, przed operacją zaślepienia. W nagłych wypadkach należy zapewnić możliwość szybkiej identyfikacji badanego produktu leczniczego. W przypadku gdy wytwórca przekazał odpowiedzialność za tworzenie kodów randomizacji, wytwórca przed dostarczeniem badanych produktów leczniczych do ośrodka prowadzącego badanie kliniczne powinien umożliwić dostęp do odsłepionych informacji właściwemu, odpowiedzialnemu personelowi tego ośrodka.

Jeżeli badany produkt leczniczy jest zaślepiany, termin ważności wyznacza się, biorąc pod uwagę najkrótszy, aby utrzymać zaślepienie, termin ważności tego produktu.

### 6.5. Pakowanie

Podczas pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami leczniczymi na tej samej linii pakującej. Ryzyko niezamierzonego pomieszania produktów musi być zminimalizowane przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia oraz przez odpowiednie szkolenie personelu. Dokumentacja musi być wystarczająca, aby można było wykazać, że podczas każdej operacji pakowania została utrzymana odpowiednia segregacja.

Proces pakowania i oznakowania badanych produktów leczniczych jest zwykle bardziej skomplikowany i bardziej podatny na nieprawidłowości, które są także trudniejsze do wykrycia niż w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy zaślepiane produkty mają podobny wygląd. Wprowadza się wzmożone środki ostrożności zapobiegające błędom podczas etykietowania, takie jak rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii oraz prowadzenie sprawdzeń podczas procesu przez odpowiednio przeszkolony personel.

Opakowanie musi zapewniać dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Każde otwarcie lub naruszenie opakowania zewnętrznego podczas transportu powinno być łatwo dostrzegalne.

Operacje przepakowania mogą być wykonywane przez upoważniony personel w podmiotach leczniczych, o których mowa w art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014, spełniających zawarte tam wymagania.

### 6.6. Etykietowanie

Etykietowanie badanych produktów leczniczych następuje zgodnie z art. 66–69 rozporządzenia nr 536/2014. Wykaz informacji, które są umieszczone na etykiecie, znajduje się w załączniku VI do rozporządzenia nr 536/2014. Proces etykietowania przeprowadza się w miejscu wytwarzania, które spełnia wymagania określone w art. 61 ust. 2 rozporządzenia nr 536/2014, zatwierdzonym przez organ kompetentny.

Jeżeli wystąpi konieczność zmiany terminu ważności, na badanym produkcie leczniczym umieszcza się dodatkową etykietę. Na dodatkowej etykiecie należy umieścić nowy termin ważności oraz powtórzyć numer serii produktu i numer referencyjny badania klinicznego. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzedni termin ważności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii.

Czynność ponownego etykietowania jest przeprowadzana przez odpowiednio wyszkolony personel zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i określonymi standardowymi procedurami operacyjnymi oraz jest sprawdzana przez drugą osobę. Dodatkowe oznakowanie jest odpowiednio dokumentowane w zapisach serii. Aby uniknąć pomyłek, dodatkowe czynności związane z etykietowaniem należy przeprowadzać w miejscu, które jest oddzielone od innych działań lub trwale wydzielone.

Kontrolę czystości linii należy przeprowadzić na początku i końcu działań oraz dokonać rozliczenia etykiet. Wszelkie rozbieżności zaobserwowane podczas rozliczania etykiet muszą być zbadane i wzięte pod uwagę przed zwolnieniem serii produktu.

Operacje ponownego etykietowania mogą być wykonywane przez upoważniony personel w podmiotach leczniczych, o których mowa w art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014, spełniających zawarte tam wymagania.

## 7. Kontrola jakości

Zgodnie z art. 10 rozporządzenia 2017/1569 wytwórca jest obowiązany ustanowić i utrzymywać system kontroli jakości podlegający osobie, która posiada odpowiednie kwalifikacje i jest niezależna od osoby, której podlega produkcja.

Badania pełnią ważną rolę w zapewnieniu, że każda seria w czasie badania jest zgodna z zatwierdzoną specyfikacją, ponieważ procesy wytwarzania mogą nie być wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.

Kontrola jakości badanego produktu leczniczego, w tym produktu porównawczego, jest przeprowadzana zgodnie z informacjami zgłoszonymi na podstawie art. 25 rozporządzenia nr 536/2014, zatwierdzonymi przez państwo członkowskie Unii Europejskiej.

Należy przeprowadzić i udokumentować weryfikację skuteczności zaślepiania.

Okresy przechowywania prób badanych produktów leczniczych muszą być zgodne z wymaganiami określonymi w art. 11 ust. 1 rozporządzenia 2017/1569.

Próby badanych produktów leczniczych przechowuje się, w taki sposób, aby można było dysponować:

- 1) próbami potrzebnymi do przyszłych badań analitycznych;
- 2) typowymi egzemplarzami końcowego badanego produktu leczniczego, które mogą być wykorzystane w wyjaśnianiu wady jakościowej produktu.

Próby mogą być zaliczone do następujących kategorii:

- 1) próba referencyjna – próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana badaniom, jeżeli stabilność produktu na to pozwala; należy przechowywać próby referencyjne pobrane z krytycznych pośrednich etapów wytwarzania (np. tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub pobrane z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy;
- 2) próba archiwalna – próba w pełni zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego, która jest przechowywana w celach identyfikacyjnych, w okresie ważności danej serii, pozwalająca na ustalenie np. wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii, terminu ważności.

W wielu przypadkach dla końcowych produktów leczniczych próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały tak samo jak całkowicie zapakowane jednostki. Jeżeli zaistnieją wyjątkowe okoliczności, np. gdy na różne rynki są pakowane małe ilości serii lub w przypadku wytwarzania produktów leczniczych o znacznej wartości, można przechowywać próby referencyjne bez przechowywania obydwu rodzajów prób.

W przypadku prób archiwalnych jest dopuszczalne przechowywanie informacji mającej formę opisową, fotograficzną lub elektroniczną, o opakowaniu końcowym badanego produktu leczniczego, jeżeli te zapisy dostarczają wystarczających informacji, np. na temat próbek opakowań, etykiet i każdej towarzyszącej dokumentacji, tak aby umożliwić prowadzenie postępowań wyjaśniających związanych ze stosowaniem produktu. W przypadku zapisów elektronicznych system skomputeryzowany musi spełniać wymagania Aneksu 11 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

Jeżeli próby referencyjne i archiwalne wyglądają tak samo jak w pełni zapakowane jednostki, próby te mogą być traktowane zamiennie.

Nie jest wymagane przechowywanie prób badanego produktu leczniczego, który jest niezaślepienym produktem referencyjnym w oryginalnym opakowaniu i pochodzi z zatwierzonego łańcucha dostaw w Unii Europejskiej, lub produktu leczniczego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ kompetentny w Unii Europejskiej lub przez Komisję Europejską.

Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych określa umowa między sponsorem a wytwórcą. Umożliwia się właściwym organom kompetentnym dostęp do prób w odpowiednim czasie.

Próby referencyjne należy przechowywać w wymaganych warunkach na terytorium Unii Europejskiej lub w kraju trzecim, z którym jako miejscem eksportu Unia Europejska zawarła odpowiednie umowy w celu zagwarantowania, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważne do wymagań obowiązujących w państwach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach próby referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale taki przypadek należy uzasadnić i udokumentować w umowie między sponsorem, importerem w Unii Europejskiej i wytwórcą w kraju trzecim.

Próby referencyjne są przechowywane w ilości, która wystarczy na przeprowadzenie co najmniej dwóch pełnych badań wszystkich krytycznych cech jakościowych, zdefiniowanych w dokumentacji badanego produktu leczniczego zatwierdzonej przez krajowy organ kompetentny. Każde odstępstwo od tej reguły powinno być uzasadnione i uzgodnione z właściwym krajowym organem kompetentnym.

## 8. Zwolnienie serii

Zwolnienie badanych produktów leczniczych nie może nastąpić do czasu, gdy Osoba Wykwalifikowana, zgodnie z art. 62 ust. 1 rozporządzenia nr 536/2014, nie zaświadczy, że zostały spełnione wymagania określone w art. 63 ust. 1 i 3 rozporządzenia nr 536/2014 oraz wymagania określone w art. 12 rozporządzenia 2017/1569.

Podczas ustalania, jakie są obowiązki Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych, uwzględnia się następujące okoliczności:

- 1) badany produkt leczniczy został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej, ale nie jest dopuszczony do obrotu na tym terytorium – obowiązki są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i art. 12 ust. 1 lit. a rozporządzenia 2017/1569;
- 2) produkt leczniczy pozyskany na wolnym rynku na terytorium Unii Europejskiej posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ Unii Europejskiej niezależnie od miejsca wytwarzania – obowiązki są takie same jak opisane w pkt 1, ale zakres certyfikacji badanego produktu leczniczego może być ograniczony do zapewnienia, że produkty oraz ewentualne dalsze przetwarzanie przez wytwórcę w celu zaślepienia, pakowania i etykietowania specyficznego dla badania klinicznego są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych;
- 3) badany produkt leczniczy importowany bezpośrednio z kraju trzeciego – obowiązki są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i art. 12 ust. 1 lit. b rozporządzenia 2017/1569, a jeżeli badane produkty lecznicze są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę z Unią Europejską obejmującą swym zakresem te produkty, taką jak umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA – *Mutual Recognition Agreement*), podlegają równoważnym wymaganiom Dobrej Praktyki

Wytwarzania, z zastrzeżeniem że każda taka umowa obowiązuje w odniesieniu do badanego produktu leczniczego; w przypadku braku umowy o wzajemnym uznawaniu Osoba Wykwalifikowana powinna ustalić po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, czy obowiązują u niego równoważne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, przy czym wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy. W obydwu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może następnie dokonać certyfikacji badanego produktu leczniczego na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego i powinna udokumentować uzasadnienie certyfikacji.

Informacje zawarte w dokumentacji podstawowej produktu stanowią podstawę oceny przydatności danej serii przez Osobę Wykwalifikowaną podczas certyfikacji i zwolnienia serii, dlatego ta dokumentacja powinna być dla niej dostępna.

Ocena, której podczas certyfikacji dokonuje Osoba Wykwalifikowana, każdej serii przed jej zwolnieniem powinna uwzględniać wymagania wyszczególnione w Aneksie 16 załącznika nr 5 do rozporządzenia oraz może obejmować:

- 1) zapisy serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli wewnętrznej oraz raporty zwolnienia wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacji, przy czym zapisy te powinny obejmować informacje o wszystkich odchyleniach lub planowanych zmianach oraz wszystkie wynikające z nich dodatkowe kontrole i badania oraz powinny zostać sporządzone i zatwierdzone przez personel upoważniony do tego zgodnie z systemem jakości;
- 2) warunki produkcji;
- 3) zapisy czyszczeń;
- 4) status kwalifikacji wyposażenia i pomieszczeń, status walidacji procesów i metod;
- 5) badanie końcowych opakowań;
- 6) wyniki wszystkich badań lub testów wykonanych po dokonaniu importu,
- 7) plan i raporty badań stabilności;
- 8) źródło pochodzenia produktu oraz weryfikację warunków przechowywania i transportu;
- 9) raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy;
- 10) dokumenty poświadczające, że wytwórca jest uprawniony przez właściwe organy w kraju trzecim do wytwarzania badanego produktu leczniczego przeznaczonego na eksport;
- 11) wymagania prawne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, obowiązujące wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, oraz urzędowe weryfikacje zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 12) weryfikację łańcucha dostaw, w tym miejsca wytwarzania, pakowania, etykietowania i kontroli badanych produktów leczniczych;
- 13) wszystkie inne czynniki mające znaczenie dla jakości serii znane Osobie Wykwalifikowanej.

Znaczenie powyższych elementów zależy od państwa pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu badanego produktu leczniczego, tj. posiadania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez organy kompetentne w Unii Europejskiej lub w kraju trzecim, oraz etapu rozwoju produktu.

Jeżeli badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, podział odpowiedzialności między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii jest określony w dokumencie formalnie uzgodnionym przez wszystkie strony.

W przypadku gdy jest to wymagane do potwierdzenia certyfikacji badanego produktu leczniczego, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że badane produkty lecznicze były przechowywane i transportowane w warunkach zapewniających utrzymanie jakości produktu i bezpieczeństwo łańcucha dostaw. Związane z tym sytuacje mogą dotyczyć produktów o krótkim terminie ważności, produktów wydanych przed końcową certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną lub przypadku zwrotu badanych produktów leczniczych do wytwórcy, gdy jest możliwe ich ponowne etykietowanie i przepakowanie.

Osoba Wykwalifikowana nie jest obowiązana do poświadczania przepakowywania lub ponownego etykietowania przeprowadzonego zgodnie z art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014.

Jeżeli wytwórca jest upoważniony przez sponsora, aby oprócz certyfikacji produktu leczniczego badanego przez Osobę Wykwalifikowaną wykonywać również zwolnienie serii, ustalenia w tym zakresie powinny być określone w umowie zawartej między sponsorem a wytwórcą. Odpowiednie informacje dotyczące pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i wprowadzone zmiany są dostępne w odniesieniu do podstawowej dokumentacji produktu, a wytwórca powinien zapewnić, że wymagane pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych są dostępne przed wysłaniem produktu do użycia w badaniu klinicznym.

Po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną badane produkty lecznicze należy przechowywać i transportować w warunkach zapewniających utrzymanie jakości produktu i bezpieczeństwo łańcucha dostaw.

## **9. Działania zlecane na zewnątrz**

Działania zlecane na zewnątrz powinny być określone, uzgodnione i kontrolowane na podstawie pisemnych umów między zleceniodawcą a stroną, której zleca się te czynności zgodnie z art. 13 rozporządzenia 2017/1569 oraz wymaganiami zawartymi w rozdziale 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

## **10. Reklamacje**

W miejscu wytwarzania, przechowywania lub importu badanego produktu leczniczego są ustanowione pisemne procedury opisujące działania, które należy podjąć po otrzymaniu reklamacji. Wszystkie reklamacje są dokumentowane i oceniane w celu ustalenia, czy wiążą się z potencjalną wadą jakościową lub innym problemem. Procedury powinny zapewniać sponsorowi możliwość oceny reklamacji, aby mógł ustalić, czy jest uzasadnione zgłoszenie poważnego naruszenia zgodnie z wymaganiami zawartym w art. 52 rozporządzenia nr 536/2014.

Postępowanie w przypadku wady jakościowej należy przeprowadzić zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Wnioski z postępowania wyjaśniającego powinny być omówione niezwłocznie między wytwórcą i sponsorem (jeżeli są to różne podmioty) z udziałem Osoby Wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, aby można było ocenić wszelkie możliwe wpływy reklamacji na badanie kliniczne, rozwój produktu oraz na uczestników badania.

## **11. Wycofania i zwroty**

### **11.1. Wycofania**

Procedury odbioru wycofanych badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru powinny być zgodne z art. 14 rozporządzenia 2017/1569 i uzgadniane przez sponsora we współpracy z wytwórcą, jeżeli są to różne podmioty. Wytwórca, badacz i sponsor lub przedstawiciel sponsora powinni znać swoje obowiązki związane z procedurami odbioru badanych produktów leczniczych, które powinny być zgodne z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Aby ułatwić wycofanie, należy posiadać szczegółowy spis wysyłek wykonanych przez wytwórcę.

### **11.2. Zwroty**

Zwrócone badane produkty lecznicze powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, kontrolowanym obszarze. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów.

### **11.3. Niszczenie**

Wytwórca lub przedstawiciel sponsora powinien niszczyć badane produkty lecznicze wyłącznie po uzyskaniu pisemnej zgody sponsora. Uzgodnienia dotyczące niszczenia badanych produktów leczniczych muszą być opisane w protokole. Wszystkie ustalenia między sponsorem a wytwórcą powinny być w tym zakresie określone w umowie między nimi.

Niszczenie niewykorzystanych badanych produktów leczniczych odbywa się wyłącznie po uzgodnieniu ilości dostarczonych, wykorzystanych i odebranych produktów oraz po ich zbadaniu w stopniu, który umożliwia wyjaśnienie wszelkich rozbieżności, i po akceptacji uzgodnień przez wytwórcę i sponsora.

Należy przechowywać zapisy dotyczące operacji niszczenia, w tym opatrzony datą certyfikat niszczenia lub dowód niszczenia dostarczony sponsorowi. Dokumenty te jednoznacznie identyfikują lub umożliwiają prześledzenie zmian numerów serii i zmian danych uczestników oraz wskazują rzeczywiste ilości zniszczonych produktów.