

Projekt z dnia 22 sierpnia 2012 r.

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

z dnia.....2012 r.

**zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.<sup>2)</sup>) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z 2009 r. Nr 135, poz. 1114, z 2011 r. Nr 19, poz. 99 oraz z 2012 r. poz. 380) wprowadza się następujące zmiany:

1) w § 2:

a) po pkt 8a dodaje się pkt 8b w brzmieniu:

„8b) Dokumentacja Główna Osocza – niezależny dokument wydzielony z dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierający wszystkie istotne, szczegółowe informacje służące do scharakteryzowania całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy lub surowy materiał do produkcji końcowych lub pośrednich frakcji, składników substancji pomocniczych oraz substancji aktywnych będących częścią osocza i wprowadzanych w procesie wytwarzania do produktów leczniczych lub wyrobów medycznych;”

b) po pkt 10 dodaje się pkt 10a w brzmieniu:

„10a) frakcjonowanie – oddzielanie składników krwi w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z późn. zm.<sup>3)</sup>) obejmujące proces wytwarzania w zakładzie frakcjonowania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;”

c) pkt 28 otrzymuje brzmienie:

„28) krew – krew w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi pobraną od dawcy i przeznaczoną do transfuzji lub dalszego przetworzenia;”

d) po pkt 58 dodaje się pkt 58a i 58b w brzmieniu:

„58a) Osoba Odpowiedzialna – osobę, o której mowa w art. 14a ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;

---

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

<sup>2)</sup> Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98 poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679 oraz z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696.

<sup>3)</sup> Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz. 1382, z 2003 r. Nr 223, poz. 2215, z 2007 r. Nr 166, poz. 1172, z 2010 r. Nr 96, poz. 620, z 2011 r. Nr 112, poz. 654 oraz z 2012 r. poz. 742.

58b) osocze do frakcjonowania – płynną część krwi ludzkiej pozostałą po oddzieleniu elementów komórkowych z krwi zebranej w pojemniku zawierającym antykoagulant lub oddzieleniu metodą sączenia, lub wirowania krwi z antykoagulantem w procesie aferezy, przeznaczoną do wytwarzania produktów leczniczych krwiopochodnych, w szczególności albumin, czynników krzepnięcia oraz immunoglobulin pochodzenia ludzkiego opisanych w monografii Farmakopei Europejskiej „Osocze ludzkie do frakcjonowania”;

e) po pkt 67 dodaje się pkt 67a w brzmieniu:

„67a) produkt leczniczy pochodzący z krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego – produkt leczniczy na bazie składników krwi wytwarzany przemysłowo w publicznych lub prywatnych zakładach frakcjonowania;”;

f) po pkt 71 dodaje się pkt 71a w brzmieniu:

„71a) program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich – umowę dotyczącą frakcjonowania zawartą z przedsiębiorcą prowadzącym działalność w zakresie frakcjonowania lub wytwarzania na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, używającym materiałów wyjściowych pochodzących z krajów trzecich i wytwarzającym produkty, które nie są przeznaczone na rynek Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;”;

g) pkt 83 otrzymuje brzmienie:

„83) składniki krwi – składniki krwi w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi o znaczeniu terapeutycznym (krwinki czerwone, krwinki białe, płytki krwi lub osocze), które mogą być przygotowywane przy użyciu różnych metod;”;

h) po pkt 106 dodaje się pkt 106a w brzmieniu:

„106a) zakład krwiodawstwa – jednostki organizacyjne publicznej służby krwi, o których mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2-4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;”;

2) w załączniku do rozporządzenia Aneks 14 otrzymuje brzmienie określone w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

**MINISTER ZDROWIA**

**Za zgodność pod względem  
prawnym i redakcyjnym**

Dyrektor Departamentu  
Prawnego

*Krzysztof Jędrzejewicz*  
www.inforlex.pl  
Rada Prawny

*M. Cybulski*  
27.08.2012 r.

**DYREKTOR**  
Departamentu Prawnego

*Władysław Puzoń*  
Rada Prawny

## **ANEKS 14**

### **WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO**

#### **1. Cel**

- 1.1. Wytyczne zawarte w Aneksie stosowane są do produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi i osocza, frakcjonowanych na terenie Unii Europejskiej lub importowanych na jej teren. Aneks dotyczy również materiałów wyjściowych (np. osocze ludzkie) do tych produktów. W powiązaniu z warunkami ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/63/WE zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003, str. 46; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 31, str. 253), wytyczne dotyczą również stabilizatorów pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza (np. albumina), które będą stanowiły integralną część wyrobów medycznych.
- 1.2. Aneks ten definiuje specyficzne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla procesu przetwarzania, przechowywania i transportu osocza do frakcjonowania oraz procesu wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza.  
Proces przetwarzania oznacza czynność technologiczną w preparatyce składników krwi, która była zastosowana od momentu pobrania krwi aż do czasu wydania składnika krwi, np. rozdzielanie i mrożenie składników krwi. W niniejszym aneksie, proces technologiczny jest uzupełniony o odnośne operacje wykonywane w zakładach krwiodawstwa, które są właściwe dla pozyskania osocza do frakcjonowania.
- 1.3. Wytyczne zawarte w Aneksie odnoszą się również do specyficznych warunków, wtedy gdy materiał wyjściowy jest importowany z kraju trzeciego w związku z programem kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich.
- 1.4. Aneks ten nie dotyczy składników krwi przeznaczonych do transfuzji.

#### **2. Reguła**

- 2.1. Wytwarzanie produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza oraz ich substancji aktywnych, które są używane jako materiały wyjściowe musi być zgodne z zasadami i wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Produkty te określone są jako biologiczne produkty lecznicze i wymagania dotyczą również ich materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego zawierające takie składniki jak komórki lub płyny (włączając krew i osocze) pochodzenia ludzkiego (załącznik I, część I, punkt 3.2.1.1. lit. b dyrektywy 2001/83/WE). Ich specyficzne właściwości wynikają z biologicznej natury materiału źródłowego, np. przekazywanie czynników chorobotwórczych, szczególnie wirusów, może powodować kontaminację materiału źródłowego. Jakość i bezpieczeństwo tych produktów są zapewnione przede wszystkim poprzez kontrolę materiału źródłowego oraz jego pochodzenia tak dalece, jak tego wymagają późniejsze procedury wytwarzania, włączając badania markerów zakaźnych, usuwanie wirusów i inaktywację wirusów.

- 2.2. Substancje czynne używane jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych muszą być zgodne z regułą i wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Pobieranie i badanie musi być wykonywane zgodnie z zatwierdzonym systemem jakości, dla którego normy i specyfikacje zostały zdefiniowane w Załączniku dyrektywy Komisji 2005/62/WE wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie norm i specyfikacji wspólnotowych odnoszących się do systemu jakości obowiązującego w placówkach służby krwi (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 41) oraz zawarte w wytycznych Dobrej Praktyki, o których mowa w art. 2 ust. 2 dyrektywy 2005/62/WE. Ponadto mają zastosowanie regulacje dyrektywy Komisji 2005/61/WE wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 32) dotyczące identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz poważnych, niepożądanych zdarzeniach odnoszących się do dawcy jak i do biorcy. W uzupełnieniu stosuje się również monografie Farmakopei Europejskiej (Dyrektywa 2001/83/WE, załącznik I, część III, nr 1.1 lit. b).
- 2.3. Materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza importowane z krajów trzecich i przeznaczone do użycia lub dystrybucji na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą spełniać normy, równoważne Standardom Europejskim, odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa określone w pkt 6 preambuły i art. 2 ust. 3 dyrektywy Komisji 2005/62/WE, identyfikowalność oraz powiadomienia o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz o poważnych, niepożądanych zdarzeniach określonych w pkt 5 preambuły i art. 7 dyrektywy Komisji 2005/61/WE, oraz muszą spełniać wymagania dotyczące krwi i składników krwi określone w pkt 4 preambuły i zał. V pkt 2.3. dyrektywy Komisji 2004/33/WE wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 8, str. 272).
- 2.4. W przypadku programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich materiały wyjściowe importowane z tych krajów muszą spełniać wymagania jakości i bezpieczeństwa określone w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2002/98/WE ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346) oraz w Załączniku V dyrektywy 2004/33/WE. Działania prowadzone na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą być całkowicie zgodne z GMP. Należy uwzględnić europejskie normy i specyfikacje odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa ustanowionego w dyrektywie Komisji 2005/62/WE, wymagania identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz o poważnych, niepożądanych zdarzeniach określonych w załącznikach do dyrektywy Komisji 2005/61/WE oraz istotne wytyczne i rekomendacje WHO.
- 2.5. Dla wszystkich późniejszych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, włączając rozdzielanie, zamrażania, przechowywania i transportu do wytwórcy) stosuje się wymagania Dyrektywy 2001/83/WE, a zatem muszą one

być zgodne z regułami i wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te powinny być prowadzone w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli specyficzne etapy procesu przetwarzania dotyczące osocza do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, wówczas można ustanowić stanowisko Osoby Wykwalifikowanej lub zapewnić obecność Osoby Odpowiedzialnej o właściwym zakresie odpowiedzialności. W tej sytuacji, po upewnieniu się, że zakres odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej odpowiada wymogom stawianym przez prawo, miejsce frakcjonowania lub wytwórca powinien podpisać umowę, zgodną z rozdziałem 7 GMP, z zakładem krwiodawstwa, który zdefiniuje poszczególne zakresy odpowiedzialności oraz szczegółowe wymagania zapewniające zgodność z przepisami prawa. Osoba Odpowiedzialna z zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania powinny uczestniczyć w określaniu warunków umowy. Osoba Wykwalifikowana powinna zapewnić wykonywanie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa przestrzega warunków umowy.

- 2.6. Specyficzne wymagania dla dokumentacji oraz inne ustalenia dotyczące materiałów wyjściowych do produktów leczniczych pochodzących z osocza zdefiniowane są w Dokumentacji Głównej Osocza.

### **3. Zarządzanie Jakością**

- 3.1. Zarządzanie Jakością powinno regulować wszystkie etapy selekcji dawców do momentu dostawy produktu finalnego. Odnośniki można znaleźć w dyrektywie 2005/61/WE dla identyfikowalności, włączając transport osocza do miejsca frakcjonowania, oraz w dyrektywie 2005/62/WE dla wszystkich etapów związanych z poborem i badaniem ludzkiej krwi oraz ludzkiego osocza używanego do wytwarzania produktów leczniczych.
- 3.2. Krew i osocze używane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych muszą być pobierane przez zakłady krwiodawstwa i badane w laboratoriach stosujących system jakości zgodny z dyrektywą 2005/62/WE, które są autoryzowane przez narodowy organ kompetentny oraz są poddawane regularnym inspekcjom zgodnie z dyrektywą 2002/98/WE. Program kontraktowego frakcjonowania osocza z kraju trzeciego musi być uznany przez europejski organ kompetentny wytwórcy zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE.
- 3.3. Jeżeli osocze jest importowane z krajów trzecich powinno być nabyte tylko od zatwierdzonego dostawcy. Informacja ta powinna być umieszczona w specyfikacjach materiałów wyjściowych zakładu frakcjonowania lub wytwórcy oraz zaakceptowana przez organ kompetentny Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz przez Osobę Wykwalifikowaną zakładu frakcjonowania na obszarze Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 3.4. Kwalifikacja dostawcy, włączając audyty, powinna być wykonywana przez zakład frakcjonowania lub wytwórcę produktu końcowego zgodnie z pisemnymi procedurami. Ponowna kwalifikacja dostawców powinna być wykonywana w regularnych odstępach czasu w oparciu o ocenę ryzyka.
- 3.5. Zakład frakcjonowania lub wytwórca produktu końcowego powinni zawrzeć pisemną umowę z dostawcą zakładem krwiodawstwa. W umowie jako minimum powinny być zawarte następujące kluczowe aspekty:

- 1) zdefiniowane obowiązki oraz poszczególne zakresy odpowiedzialności;
- 2) system jakości oraz wymagania dotyczące dokumentacji;
- 3) kryteria kwalifikacji oraz badania dawców;
- 4) wymagania dla rozdzielania krwi na składniki krwi lub osocze;
- 5) zamrażania osocza;
- 6) przechowywania i transportu osocza;
- 7) identyfikowalność oraz postępowania po donacji lub pobraniu (włączając zdarzenia niepożądane).

Wyniki badań dla wszystkich dostarczonych donacji z zakładu krwiodawstwa powinny być dostępne dla zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu leczniczego. Ponadto każdy zakontraktowany etap frakcjonowania powinien być zdefiniowany w pisemnej umowie.

- 3.6. Formalny system kontroli zmian powinien być planowany, doskonalony i powinien dokumentować wszystkie zmiany, które mają wpływ na jakość i bezpieczeństwo produktu lub jego identyfikowalność. Należy określić potencjalny wpływ proponowanej zmiany. Potrzeba dodatkowych badań i walidacji, szczególnie inaktywacji wirusów oraz usunięcie jakiegoś etapu, powinna być określona.
- 3.7. Powinna być opracowana właściwa strategia bezpieczeństwa, która powinna minimalizować ryzyko infekcji czynnikami zakaźnymi oraz potencjalnymi czynnikami zakaźnymi. Strategia ta powinna obejmować ocenę ryzyka w zakresie:
  - 1) określenia czasu przetrzymywania w mroźniach osocza (wewnętrzny czas kwarantanny) przed rozpoczęciem procesu wytwarzania, dotyczy to możliwości usunięcia donacji w ramach procedury „look back”<sup>1</sup>;
  - 2) rozpatrywania wszystkich aspektów redukcji wirusów lub badania czynników zakaźnych, lub substytutów;
  - 3) rozpatrywania możliwości redukcji wirusów, wielkości puli oraz innych istotnych aspektów procesu wytwarzania.

#### **4. Identyfikowalność i postępowanie po pobraniu**

- 4.1. Musi istnieć system umożliwiający identyfikację każdej donacji od dawcy i donacji z danego zakładu krwiodawstwa do puli osocza w serii wytworzonego produktu leczniczego i odwrotnie.
- 4.2. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu powinna być określona:
  - 1) od dawcy oraz donacji w zakładzie krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania
  - 2) od zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdej innej jednostki produkcyjnej, bez względu czy jest to wytwórca produktu leczniczego czy wyrobu medycznego.
- 4.3. Dane niezbędne do pełnej identyfikowalności muszą być przechowywane przez 30 lat.
- 4.4. Umowy, o których mowa w pkt 3.5, między zakładem krwiodawstwa a zakładem frakcjonowania lub wytwórcą powinny gwarantować, że identyfikowalność i postępowanie po pobraniu pozwalają na pełną kontrolę każdej donacji osocza przekazanej do wszystkich wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie produktu końcowego.

---

<sup>1</sup>Jednostka osocza pobrana od dawcy wielokrotnego podczas donacji (jak zdefiniowano w prawie narodowym/UE) jeśli została pobrana od dawcy wysokiego ryzyka, wówczas powinna zostać wykluczona z procesu technologicznego, np. z powodu dodatniego wyniku badania.

- 4.5. Zakłady krwiodawstwa powinny powiadamiać zakład frakcjonowania lub wytwórcę o każdym zdarzeniu, które może mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu, włączając zdarzenia wymienione w załączniku II części A oraz załączniku III części A dyrektywy 2005/61/WE, oraz o innych istotnych informacjach uzyskanych po kwalifikacji dawcy i donacji lub po zwolnieniu osocza tzn. informacje w ramach procedury „look back”<sup>2</sup> (informacje po pobraniu). Gdy miejsce frakcjonowania lub wytwarzania jest zlokalizowane w kraju trzecim, informacje te powinny być wysłane do wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie, na obszarze Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, każdego produktu wytworzonego z rozpatrywanego osocza. W obu przypadkach, jeżeli jest to istotne dla jakości lub bezpieczeństwa produktu końcowego, ta informacja powinna zostać wysłana do organu kompetentnego właściwego dla miejsca frakcjonowania lub wytwarzania.
- 4.6. Procedura zgłoszenia opisana w pkt 4.5 obowiązuje również wtedy, gdy inspekcja organu kompetentnego w zakładach krwiodawstwa prowadzi do cofnięcia istniejącego zezwolenia, certyfikatu lub akredytacji.
- 4.7. Zarządzanie informacjami po pobraniu powinno być opisane w standardowych procedurach operacyjnych, z uwzględnieniem obowiązku i sposobu informowania organu kompetentnego. Tryb postępowania po pobraniu powinien być zgodny z bieżącą wersją wytycznych „Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products” (wytyczne dotyczące wytwarzania produktów osoczopochodnych) zatwierdzoną przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

## **5. Pomieszczenia i wyposażenie**

- 5.1. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub wprowadzenia obcego materiału do puli osocza, rozmrażanie i zlewanie jednostek osocza powinno być wykonywane w obszarach o klasie czystości odpowiadającej co najmniej klasie D zdefiniowanej w Aneksie 1 niniejszego załącznika. Pracownicy powinni nosić odpowiednią odzież ochronną, w tym maski i rękawice. Wszystkie inne czynności wykonywane podczas procesu wytwarzania na „otwartym” produkcie należy przeprowadzać w warunkach spełniających odpowiednie wymagania określone w Aneksie 1 niniejszego załącznika.
- 5.2. Monitoring środowiska, zwłaszcza podczas otwierania pojemników z osoczem i podczas przeprowadzania kolejnych procesów rozmrażania i zlewania, powinien być przeprowadzany regularnie, zgodnie z Aneksem 1 niniejszego załącznika. Należy określić limity akceptacji.
- 5.3. Przy wytwarzaniu produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są odpowiednie procedury inaktywacji lub usuwania wirusów. Należy podjąć kroki, aby zapobiec zakażeniom krzyżowym produktów już inaktywowanych przez produkty jeszcze nie poddane zabiegowi inaktywacji. Do etapów dalszego wytwarzania po przeprowadzeniu inaktywacji wirusów powinny być stosowane dedykowane i odrębne pomieszczenia, i wyposażenie.

---

<sup>2</sup> Informacje te ukazują się jeśli donacja od dawcy ma wynik dodatni, a wcześniej otrzymano wynik ujemny dla markerów wirusowych lub pojawiły się jakieś inne ryzykowne czynniki, które mogą powodować infekcję zakażenie wirusowe,

- 5.4. Aby uniknąć narażenia rutynowej produkcji na ryzyko zanieczyszczenia wirusami stosowanymi podczas badań walidacyjnych, walidacja metod redukcji wirusów nie powinna być prowadzona w obszarach i urządzeniach produkcyjnych. Walidacja powinna być przeprowadzana zgodnie z bieżącą wersją „Wytycznych w sprawie badań walidacyjnych wirusów: projekt, udział i interpretacja badań walidacyjnych inaktywacji i usuwania wirusów” przyjętą przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

## **6. Produkcja**

### **Materiał wyjściowy**

- 6.1. Materiał wyjściowy powinien spełniać wymagania właściwych monografii Farmakopei Europejskiej i warunki określone w odpowiedniej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza. Wymagania te powinny być określone w pisemnej umowie, o której mowa w pkt 3.5, i powinny być kontrolowane w ramach systemu jakości.
- 6.2. Materiał wyjściowy dla kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich powinien odpowiadać wymaganiom określonym w pkt 2.4.
- 6.3. W zależności od rodzaju pobierania (pobieranie krwi pełnej lub afereza automatyczna) mogą być prowadzone różne etapy przetwarzania. Wszystkie etapy przetwarzania (np. wirowanie lub oddzielanie, pobieranie próbek, etykietowanie, zamrażanie) powinny być określone w pisemnych procedurach.
- 6.4. Należy unikać przypadkowej zamiany donacji i próbek, zwłaszcza podczas etykietowania, jak również zanieczyszczenia np. podczas dzielenia drewna na odcinki oraz zamykania pojemników.
- 6.5. Zamrażanie to krytyczny etap dla późniejszego odzyskiwania białek labilnych w osoczu np. czynnik krzepnięcia. Zamrażanie powinno być przeprowadzone jak najszybciej po pobraniu w oparciu o zwalidowane metody (patrz monografia Farmakopei Europejskiej nr 0853 „Osocze ludzkie do frakcjonowania” i monografia nr 1646 „Osocze ludzkie zlewane i poddane inaktywacji wirusów”).
- 6.6. Przechowywanie i transport krwi lub osocza na każdym etapie transportu do zakładu frakcjonującego powinno być zdefiniowane i rejestrowane. Wszelkie odchylenia od ustalonej temperatury należy zgłosić do frakcjonatora. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

### **Certyfikacja/zwolnienie osocza do frakcjonowania jako materiału wyjściowego**

- 6.7. Osocze do frakcjonowania powinno być zwolnione, tzn. przesunięte ze statusu kwarantanny, w oparciu o system i procedury zapewniające odpowiednią jego jakość niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Powinno ono być przekazane do zakładu frakcjonowania osocza lub wytwórcy produktów leczniczych jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Odpowiedzialną (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 we właściwych pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania.



- 6.8. Po dostarczeniu do zakładu frakcjonowania jednostki osocza powinny być zwolnione do frakcjonowania przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana powinna potwierdzić, że osocze jest zgodne z wymaganiami wszystkich właściwych monografii oraz z warunkami określonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w tym w Dokumentacji Głównej Osocza lub, w przypadku osocza używanego w kontraktowym frakcjonowaniu z krajami trzecimi, z wymaganiami określonymi w pkt 2.4.

#### **Przetwarzanie osocza do frakcjonowania**

- 6.9. Etapy wytwarzania stosowane w procesie frakcjonowania różnią się w zależności od produktu i wytwórcy, zazwyczaj obejmują kilka procedur frakcjonowania i oczyszczania, niektóre z nich mogą przyczynić się do inaktywacji lub usuwania potencjalnych zanieczyszczeń.
- 6.10. Wymagania dotyczące procesów zlewania, pobierania próbek, frakcjonowania, oczyszczania i inaktywacji lub usuwania wirusów powinny być zdefiniowane i starannie przestrzegane.
- 6.11. Metody użyte w procesie inaktywacji wirusów należy stosować ściśle przestrzegając zwalidowanych procedur i zgodnie z metodami stosowanymi w badaniach walidacyjnych wirusów. Należy przeprowadzić szczegółowe wyjaśnienia w przypadku odchyłeń w procedurach inaktywacji wirusów. Przestrzeganie zwalidowanych procesów produkcji jest szczególnie ważne w procedurach redukcji wirusów, każde odstępstwo może spowodować zagrożenie dla bezpieczeństwa produktu końcowego. Należy wdrożyć procedury uwzględniające ww. ryzyko.
- 6.12. Wszelkie procesy przetwarzania lub przerabiania mogą być wykonywane tylko po przeprowadzeniu analizy ryzyka i przy użyciu etapów przetwarzania zdefiniowanych w stosownej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- 6.13. Powinny istnieć metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie podlegały.
- 6.14. Może być zastosowana produkcja kampanijna osocza oraz produktów pośrednich o różnym pochodzeniu w tym samym zakładzie przy zastosowaniu wyraźnego rozdziału oraz przy opracowanych, zwalidowanych procedurach czyszczenia opartych na dogłębnej analizie ryzyka (uwzględniającej możliwe różnice epidemiologiczne). Wymagania dla takich działań powinny być opracowane na podstawie Wytycznych w Zakresie Danych Epidemiologicznych Zakażeń Przenoszonych Przez Krew<sup>3</sup>. Analiza ryzyka powinna pozwolić na stwierdzenie czy niezbędne jest korzystanie z dedykowanego sprzętu w przypadku kontraktowego frakcjonowania z krajami trzecimi.
- 6.15. Dla produktów pośrednich przeznaczonych do przechowywania, termin ważności należy określić na podstawie badań stabilności.
- 6.16. Przechowywanie i transport produktów pośrednich i końcowych produktów leczniczych na każdym etapie powinno być zdefiniowane i rejestrowane. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

---

<sup>3</sup>EMEA/CPMP/BWP/125/04

## **7. Kontrola jakości**

- 7.1. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych muszą być odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich, zwalidowanych metod badawczych.
- 7.2. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po oddzieleniu krioprecypitatu ze zlewanego osocza) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości i specyficzności, zgodnie z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej.

## **8. Zwalnianie produktów pośrednich i gotowych**

- 8.1. Zwolnione mogą być jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w których nie stwierdzono markerów wirusowych lub przeciwciał, które są zgodne z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej. Dotyczy to również zgodności z dopuszczalnymi limitami, w tym „punktem odcięcia” określonym dla danego wirusa zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami (np. Dokumentacja Główna Osocza).
- 8.2. Zwolnienie produktu pośredniego przeznaczonego do dalszego przetwarzania w danej wytwórni lub przeznaczonego do wysyłki do innego miejsca wytwarzania i zwolnienie produktów końcowych powinno być wykonane przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z zatwierdzonym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
- 8.3. Zwolnienie produktów pośrednich i produktów końcowych w ramach kontraktowego frakcjonowania osocza z krajami trzecimi powinno być prowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną w oparciu o uzgodnione ze zleceniodawcą standardy i na podstawie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zgodność z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej, może nie mieć zastosowania w przypadku, gdy produkty są przeznaczone do stosowania poza rynkiem Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

## **9. Przechowywanie prób zlewanego osocza**

Jedna pula osocza może być użyta do wytworzenia więcej niż jednej serii lub więcej niż jednego produktu. Próby archiwalne i stosowne zapisy dotyczące każdej puli należy przechowywać przez co najmniej rok po upływie terminu ważności końcowego produktu leczniczego o najdłuższym terminie ważności uzyskanego z danej puli.

## **10. Utylizacja odpadów**

Powinny istnieć pisemne procedury dotyczące bezpiecznego i udokumentowanego przechowywania i utylizacji odpadów, sprzętu jednorazowego użytku i odrzuconych produktów (np. zanieczyszczone donacje, donacje od zakażonych dawców, przeterminowana krew, osocze, produkty pośrednie lub produkty końcowe).

## UZASADNIENIE

Przedmiotowy projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia ustawowego zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm).

Powyższy przepis zobowiązuje ministra właściwego do spraw zdrowia do określenia, w drodze rozporządzenia, wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, z uwzględnieniem odpowiednich wytycznych Wspólnoty Europejskiej.

Konieczność nowelizacji przedmiotowego rozporządzenia jest podyktowana zmianą treści Aneksu 14 „Wytwarzanie produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego” do rozporządzenia, co wynika ze zmian Europejskiego Przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Przeznaczonych Dla Ludzi i Zwierząt oraz dodaniem nowych definicji: Dokumentacja Główna Osocza, frakcjonowanie, Osoba Odpowiedzialna, osocze do frakcjonowania, produkt krwiopochodny, program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich, zakład krwiodawstwa oraz zmianą definicji krwi i składnika krwi.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Konieczność dostosowania treści rozporządzenia do Europejskiego Przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Przeznaczonych Dla Ludzi i Zwierząt wynika z upoważnienia ustawowego zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, które w wytycznych zobowiązuje Ministra Zdrowia przy ustalaniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania uwzględniać odpowiednie wytyczne Unii Europejskiej.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingowej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.) projekt został zamieszczony w Biuletynie Informacji Publicznej na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia oraz stosownie do przepisów uchwały Rady Ministrów z dnia 19 marca 2002 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. Nr 13, poz. 221, z późn. zm.), został również udostępniony w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji.

Projekt regulacji nie podlega notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 oraz z 2004 r. Nr 65, poz. 597).

## OCENA SKUTKÓW REGULACJI

### I. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Główny Inspektor Farmaceutyczny, wytwórcy i importerzy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

### II. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia w toku konsultacji społecznych otrzymały:

- 1) Business Centre Club;
- 2) Federacja Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia i Pomocy Społecznej;
- 3) Federacja Związków Pracodawców Ochrony Zdrowia „Porozumienie Zielonogórskie”;
- 4) Forum Związków Zawodowych;
- 5) Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”;
- 6) Izba Gospodarcza „Apteka Polska”;
- 7) Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce;
- 8) Kolegium Pielęgniarek i Położnych Rodzinnych w Polsce;
- 9) Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna;
- 10) Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komórek;
- 11) Krajowy Sekretariat Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność”;
- 12) Krajowy Związek Zawodowy Wsi i Rolnictwa „Solidarność Wiejska”;
- 13) Naczelna Izba Aptekarska;
- 14) Naczelna Izba Lekarska;
- 15) Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych;
- 16) Narodowe Centrum Krwi;
- 17) NSZZ „Solidarność”;
- 18) Ogólnopolskie Porozumienie Związków Zawodowych;
- 19) Ogólnopolska Izba gospodarcza Wyrobów Medycznych POLMED;
- 20) Ogólnopolski Związek Pracodawców Rehabilitacji Dziecięcej;
- 21) Ogólnopolski Związek Zawodowy Lekarzy;
- 22) Ogólnopolski Związek Zawodowy Pielęgniarek i Położnych;
- 23) Ogólnopolski Związek Zawodowy Ratowników Medycznych;
- 24) Polska Konfederacja Pracodawców Prywatnych Lewiatan;
- 25) Polska Izba Handlu;

- 26) Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED;
- 27) Polska Izba Zielarsko-Medyczna i Drogerijna;
- 28) Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego;
- 29) Polski Związek Producentów Leków Bez Recepty PASMI;
- 30) Pracodawcy Rzeczypospolitej Polskiej;
- 31) Stowarzyszenie Farmaceutów Szpitalnych;
- 32) Stowarzyszenie Importerów Równoległych Produktów Leczniczych;
- 33) Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce;
- 34) Stowarzyszenie Magistrów i Techników Farmacji;
- 35) Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”;
- 36) Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych;
- 37) Związek Zawodowy Techników Farmaceutycznych RP;
- 38) Związek Rzemiosła Polskiego.

Wyniki konsultacji społecznych zostaną omówione w przedmiotowej Ocenie Skutków Regulacji po ich zakończeniu.

### **III. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym budżet państwa i budżety jednostek samorządu terytorialnego**

Wejście w życie rozporządzenia nie wpłynie na zwiększenie dochodów budżetu i sektora publicznego, jak również nie spowoduje wydatków w tym zakresie.

### **IV. Wpływ regulacji na rynek pracy**

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

### **V. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw**

W Polsce jest ok. 165 podmiotów, które pozyskują osocze służące do wytwarzania produktów leczniczych krwiopochodnych, są to Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa oraz ich Oddziały Terenowe, a także wytwórcy, którzy wytwarzają produkty lecznicze krwiopochodne.

Powyższe rozporządzenie pozwoli zachować standardy przyjęte w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, co będzie pozytywnie wpływać na konkurencyjność polskich produktów na rynku unijnym. Zmiana rozporządzenia będzie miała wpływ na funkcjonowanie przedsiębiorstw głównie w zakresie konieczności uszczegółowienia lub stworzenia nowych dokumentów.

## **VI. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny**

Wejście w życie rozporządzenia nie wywoła żadnych skutków we wskazanych wyżej obszarach.

## **VII. Wpływ regulacji na środowisko**

Wejście w życie rozporządzenia nie wywoła żadnych skutków we wskazanym wyżej obszarze.

## **VIII. Wpływ regulacji na zdrowie ludzi**

Wejście w życie rozporządzenia wpłynie na poprawę wytwarzanych produktów leczniczych, a tym samym wpłynie korzystnie na zdrowie potencjalnych pacjentów.