

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 2017 r.

zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r. poz. 2142, z późn. zm.) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1979) w załączniku nr 5 do rozporządzenia aneks 15 i aneks 16 otrzymują brzmienie określone w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. 1. Wytwórcy lub importerzy produktu leczniczego, wytwórcy, importerzy lub dystrybutorzy substancji czynnej oraz wytwórcy lub importerzy substancji pomocniczej dostosują prowadzoną działalność do wymagań określonych w załączniku nr 5 do rozporządzenia zmienianego w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie 30 dni od dnia jego wejścia w życie.

2. Do postępowań dotyczących wytwórców lub importerów produktu leczniczego, wytwórców, importerów lub dystrybutorów substancji czynnej oraz wytwórców lub importerów substancji pomocniczej, z zakresu spełnienia wymagań określonych w załączniku nr 5 do rozporządzenia w aneksie 15 i aneksie 16, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

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

MINISTER ZDROWIA

Głównego Inspektora Farmaceutycznego

**Za zgodność pod względem
prawnym i redakcyjnym**

Zbigniew Niewójt

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 17 listopada 2015 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1908).

DYREKTOR
DEPARTAMENTU PRAWNEGO
Paulina Sosin Ziarkiewicz
radca prawny
2017-01-05

Jan S, a
3.01.2016

DYREKTOR
DEPARTAMENTU PRAWNEGO
Anna Kłosa-Codre
radca prawny

Załącznik do rozporządzenia
Ministra Zdrowia z dnia
..... 2017 r. (poz. ...)

ANEKS 15 KWALIFIKACJA I WALIDACJA

Użyte w Aneksie 15 określenia oznaczają:

- 1) ciągła weryfikacja procesu – podejście alternatywne do walidacji procesu, w którym przebieg procesu wytwarzania jest w sposób ciągły monitorowany i oceniany (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
- 2) cykl życia – wszystkie fazy życia produktu, wyposażenia lub systemów pomocniczych od początkowego rozwoju lub zastosowania do zakończenia stosowania;
- 3) kontrola zmian – formalny system, w ramach którego wykwalifikowani w odpowiednich dyscyplinach nauki reprezentanci przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status walidacji obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 4) krytyczna cecha jakościowa (CQA – Critical Quality Attribute) – właściwość fizyczna, chemiczna, biologiczna lub mikrobiologiczna, lub charakterystyka posiadająca zatwierdzony limit, zakres lub rozkład, zapewniająca oczekiwaną jakość produktu;
- 5) krytyczny parametr procesu (CPP – Critical Process Parameter) – parametr procesu, którego zmienność wpływa na krytyczną cechę produktu i który należy monitorować i kontrolować w celu zapewnienia, że proces pozwala na otrzymanie produktu o oczekiwanej jakości (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Rozwój produktu i procesu farmaceutycznego);
- 6) kwalifikacja instalacyjna (IQ – Installation Qualification) – udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 7) kwalifikacja operacyjna (OQ – Operation Qualification) – udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują zgodnie z założeniami w oczekiwanych zakresach operacyjnych;
- 8) kwalifikacja procesowa (PQ – Process Qualification) – udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że systemy i urządzenia, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierzonego procesu i specyfikacji produktu;
- 9) kwalifikacja projektu – udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu;
- 10) materiał symulujący produkt – materiał wykazujących zbliżone właściwości fizyczne i, jeśli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne, np. lepkość, wielkość cząstek, pH, do produktu poddawanego walidacji;
- 11) „najgorszy przypadek” – warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne parametry procesowe oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu, w porównaniu z warunkami idealnymi, przy czym warunki te niekoniecznie prowadzą do otrzymania wadliwego produktu lub błędnego przebiegu procesu;
- 12) okresowa weryfikacja bieżącego procesu (kontynuowana weryfikacja procesu) – udokumentowany dowód na to, że proces pozostaje pod kontrolą w trakcie wytwarzania komercyjnego;
- 13) podejście tradycyjne – podejście stosowane w fazie rozwoju produktu, w którym nastawy i zakresy operacyjne parametrów procesu są zdefiniowane w celu zapewnienia powtarzalności procesu;
- 14) przestrzeń projektowa (Design space) – wielowymiarowa kombinacja i interakcja zmiennych wejściowych (np. cech materiału) i parametrów procesu, dla których wykazano, że zapewniają odpowiednią jakość. Praca w ramach przestrzeni projektowej nie jest traktowana jako zmiana. Wyjście poza przestrzeń projektową jest zmianą, która zwykle powoduje konieczność rozpoczęcia procesu wprowadzania zmian w zatwierdzonym stanie prawnym (np. dokumentacji rejestracyjnej). Stosowanie przestrzeni projektowej jest deklarowane przez wnioskodawcę i jest też przedmiotem oceny i zatwierdzenia przez uprawniony organ (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
- 15) realizacja produktu – uzyskanie produktu posiadającego cechy jakościowe spełniające potrzeby pacjentów, służby zdrowia, kompetentnych władz i wymagania klientów wewnętrznych. (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 Farmaceutyczny System Jakości);
- 16) reguły określania grup (bracketing) – naukowe i oparte na ryzyku podejście do walidacji, polegające na tym, że tylko serie z niektórymi skrajnymi, wcześniej ustalonymi i uzasadnionymi parametrami, np. dawka, wielkość serii lub wielkość opakowania, są badane podczas walidacji. Podejście to zakłada, że walidacja

każdego poziomu pośredniego jest potwierdzana przez walidację wartości skrajnych. W przypadku walidacji różnych dawek tego samego produktu, grupowanie może mieć zastosowanie, jeżeli dawki są identyczne lub bardzo ściśle związane ze składem produktu (np. tabletki z tego samego granulatu, ale o różnych masach, lub kapsułki napełnione tym samym granulem o różnej masie i różniące się wielkością). Podejście to może być stosowane do różnych wielkości opakowań tego samego produktu lub takich samych opakowań zawierających różną ilość produktu;

- 17) stan kontroli – warunek, w którym system kontroli, w sposób powtarzalny zapewnia uzyskanie akceptowalnego przebiegu procesu i jakości produktu;
- 18) specyfikacja wymagań użytkownika (URS – User Requirements Specification) – zestaw wymagań klienta, użytkownika oraz wymagań technicznych niezbędnych i wystarczających do opracowania wykonalnego projektu zgodnie z oczekiwanym sposobem działania;
- 19) strategia kontroli – planowany zestaw kontroli, ustanowiony na podstawie bieżącej wiedzy o produkcie i procesie, zapewniający prawidłowy przebieg procesu i jakość produktu. Kontrole powinny obejmować parametry i cechy odnoszące się do substancji czynnej, substancji pomocniczych i materiałów opakowaniowych, warunków operacyjnych, pomieszczeń i urządzeń, kontroli międzyoperacyjnych, specyfikacji końcowego produktu leczniczego i związanych z nią metod, oraz częstotliwość prowadzenia monitoringu i kontroli (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 Pharmaceutical Quality System);
- 20) walidacja czyszczenia – udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, w sposób powtarzalny, usunięcie poprzedniego produktu lub środka czyszczącego stosowanego do czyszczenia urządzeń poniżej naukowo uzasadnionego maksymalnego dopuszczalnego poziomu pozostałości;
- 21) walidacja procesu (Process Validation) – udokumentowany dowód, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie oraz w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone w specyfikacji wymagania i cechy jakościowe;
- 22) walidacja równoczesna – walidacja przeprowadzana w wyjątkowych okolicznościach, uzasadnionych znaczącymi korzyściami dla pacjentów, gdzie badania walidacyjne prowadzone są dla serii przeznaczonych do sprzedaży;
- 23) Zarządzanie Ryzykiem Jakości – metodyczny proces oceny, kontroli, przekazywania informacji i przeglądu ryzyk dla jakości, prowadzony przez cały okres życia produktu lub procesu (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 Quality Risk Management);
- 24) zarządzanie wiedzą – systematyczne podejście, polegające na uzyskiwaniu, analizie, przechowywaniu i rozpowszechnianiu informacji (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 Pharmaceutical Quality System).

Zakres

Niniejszy aneks opisuje wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji, mające zastosowanie dla pomieszczeń, urządzeń, systemów pomocniczych i procesów stosowanych przy wytwarzaniu produktów leczniczych. Może być również zastosowany jako dodatkowe, opcjonalne wymagania dla substancji czynnych bez wprowadzania dodatkowych wymagań do załącznika nr 3 do rozporządzenia.

Zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wytwórca ma obowiązek kontrolowania, przez kwalifikację i walidację, krytycznych etapów poszczególnych działań przez cały cykl życia produktu i procesu. Wszystkie zaplanowane zmiany dotyczące obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających i procesów, która mogą mieć wpływ na jakość produktu powinny być formalnie udokumentowane i ocenione, pod kątem ich wpływu na status walidacji lub strategię kontroli. Systemy skomputeryzowane stosowane w wytwarzaniu produktów leczniczych są zwalidowane zgodnie z wymaganiami Aneksu 11 niniejszego załącznika. Należy wziąć również pod uwagę odpowiednie podejście i wskazówki zawarte w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management), ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances).

Wymagania ogólne

Podejście oparte na zarządzaniu ryzykiem powinno być stosowane w całym cyklu życia produktu leczniczego. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji i walidacji, jako część systemu zarządzania ryzykiem jakości, podejmowane są w oparciu o uzasadnioną i udokumentowaną ocenę ryzyka obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających i procesów.

Walidacja retrospektywna nie jest już akceptowalnym podejściem. Dane związane z działaniami kwalifikacyjnymi lub walidacyjnymi uzyskane z innych źródeł niż własne prace walidacyjne wytwórcy, mogą być wykorzystane

pod warunkiem, że takie podejście zostanie uzasadnione i zapewniono odpowiednią kontrolę w trakcie pozyskiwania tych danych.

1. Organizacja i planowanie kwalifikacji walidacji

- 1.1 Wszystkie działania kwalifikacyjne i walidacyjne powinny być planowane i uwzględniać cykl życia obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających, procesów i produktu.
- 1.2 Działania kwalifikacyjne i walidacyjne powinny być prowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel, który postępuje według zatwierdzonych procedur.
- 1.3 Podległość służbowa personelu biorącego udział w kwalifikacji lub walidacji powinna być określona w Farmaceutycznym Systemie Jakości, choć niekoniecznie ten personel powinien podlegać osobie odpowiadającej za zarządzanie jakością albo zapewnienie jakości. Powinien być jednak zapewniony nadzór jakościowy nad całym cyklem życia walidacji.
- 1.4 Kluczowe elementy programu kwalifikacji i walidacji miejsca wytwarzania powinny być jasno zdefiniowane i udokumentowane w Głównym Planie Walidacji (GPW) lub równoważnym dokumencie.
- 1.5 GPW lub równoważny dokument powinien definiować system kwalifikacji i walidacji oraz zawierać albo odnosić się co najmniej, do:
 - 1) polityki kwalifikacji i walidacji;
 - 2) struktury organizacyjnej, określającej zadania i odpowiedzialności w zakresie kwalifikacji i walidacji;
 - 3) zwięzłego opisu obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających, procesów oraz statusu ich kwalifikacji i walidacji w miejscu wytwarzania;
 - 4) kontroli zmian i kontroli zarządzania odchyleniami w trakcie kwalifikacji i walidacji;
 - 5) wytycznych dotyczących opracowania kryteriów akceptacji;
 - 6) odesłań do istniejących dokumentów;
 - 7) programu i metodyki kwalifikacji i walidacji, w tym re kwalifikacji, jeśli ma to zastosowanie.
- 1.6 W przypadku dużych i złożonych projektów, planowanie jest szczególnie ważne stąd, dla lepszego zrozumienia podejmowanych działań może być wskazane opracowanie odrębnych planów walidacji.
- 1.7 W działaniach kwalifikacyjnych i walidacyjnych powinno stosować się podejście oparte na Zarządzaniu Ryzykiem Jakości. Ocena ryzyka powinna być powtarzana, jeśli zachodzi taka konieczność w miarę nabywania wiedzy i doświadczenia, uzyskanych na podstawie zmian wprowadzonych w fazie projektowej lub w trakcie rutynowej produkcji. Sposób, w jaki ocena ryzyka została użyta do wsparcia działań kwalifikacyjnych i walidacyjnych powinien być jasno udokumentowany.
- 1.8 Podczas prac kwalifikacyjnych i walidacyjnych powinny być stosowane odpowiednie kontrole, w celu zapewnienia integralności wszystkich uzyskanych danych.

2. Dokumentacja, GPW

- 2.1 Dobra praktyka dokumentacyjna odgrywa ważną rolę we wspieraniu zarządzania wiedzą przez cały cykl życia produktu.
- 2.2 Wszystkie dokumenty opracowane w trakcie kwalifikacji i walidacji są zatwierdzone i autoryzowane przez odpowiedni personel, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości.
- 2.3 W złożonych projektach walidacyjnych należy określić powiązania między dokumentami.
- 2.4 Powinny być opracowane protokoły walidacyjne definiujące krytyczne systemy, atrybuty i parametry oraz związane z nimi kryteria akceptacji.
- 2.5 Dokumenty kwalifikacyjne mogą być wspólne, tam gdzie jest to odpowiednie, np. kwalifikacja instalacyjna i kwalifikacja operacyjna.
- 2.6 Jeśli protokoły walidacji lub inna dokumentacja, są dostarczane przez stronę trzecią świadczącą usługi w tym zakresie, odpowiedni personel wytwórcy, przed ich zatwierdzeniem, powinien potwierdzić ich adekwatność i zgodność z procedurami wewnętrznymi wytwórcy. Protokoły usługodawcy mogą być uzupełnione przed użyciem przez dodatkowe dokumenty albo protokoły badań.
- 2.7 Każda znacząca zmiana, dokonywana w trakcie wykonywania badań, w stosunku do zatwierzonego protokołu, np. zmiana kryteriów akceptacji, parametrów operacyjnych, jest dokumentowana jako odchylenie i naukowo uzasadniona.
- 2.8 Wyniki, które nie spełniają wcześniej określonych kryteriów akceptacji są rejestrowane jako odchylenia i w pełni wyjaśniane, zgodnie z obowiązującymi w danym miejscu procedurami. Ich wpływ na wynik walidacji jest omówiony w raporcie.
- 2.9 Przegląd i wnioski z walidacji są odnotowane, a uzyskane wyniki podsumowane, w odniesieniu do kryteriów akceptacji. Każda kolejna zmiana kryteriów akceptacji jest naukowo uzasadniona, a końcowe zalecenia wynikają z walidacji.

2.10 Formalne dopuszczenie do kolejnego etapu kwalifikacji i walidacji jest zatwierdzane przez właściwy personel odpowiedzialny albo na etapie zatwierdzania raportu walidacji albo w oddzielnym dokumencie podsumowującym. Warunkowe dopuszczenie do kolejnego etapu kwalifikacji może mieć miejsce, kiedy pewne kryteria akceptacji nie zostały spełnione lub odchylenia nie zostały całkowicie wyjaśnione, ale przeprowadzono udokumentowaną ocenę, potwierdzającą, że nie ma to znaczącego wpływu na kolejne działanie.

3. Etapy kwalifikacji urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów

3.1 Działania kwalifikacyjne uwzględniają wszystkie etapy, od wstępnego rozwoju specyfikacji wymagań użytkownika aż do zakończenia używania urządzenia, obszaru, instalacji wspomagającej i systemu. Główne etapy i niektóre sugerowane kryteria (choć jest to zależne od rodzaju projektu i może się różnić), które mogą być zawarte w każdym etapie wskazano poniżej:

Specyfikacja wymagań użytkownika (URS)

3.2 Wymagania dla urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów są określone w URS lub specyfikacji funkcjonalnej. Zasadnicze wymagania jakościowe powinny być określone na tym etapie, a każde ryzyko dla wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno być zmniejszone do akceptowalnego poziomu. URS powinien być punktem odniesienia podczas całego cyklu życia walidacji.

Kwalifikacja projektowa

3.3 Kolejnym etapem kwalifikacji urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów jest kwalifikacja projektu, w ramach której wykazuje się i dokumentuje zgodność projektu z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania specyfikacji dotyczące wymagań użytkownika powinny być zweryfikowane podczas kwalifikacji projektu.

Fabryczny Test Akceptacyjny (FAT) i Obiektowy Test Akceptacyjny (SAT)

3.4 Urządzenia przed ich dostarczeniem do wytwórni, mogą być ocenione u producenta urządzenia (zwłaszcza w przypadku wprowadzania urządzeń do nowych lub skomplikowanych technologii).

3.5 Przed instalacją, potwierdza się zgodność urządzenia z URS lub specyfikacją funkcjonalną u producenta urządzenia, jeśli ma to zastosowanie.

3.6 Gdzie to właściwe i ma uzasadnienie, przegląd dokumentacji i wykonanie niektórych testów mogą być wykonane na etapie FAT lub na innych etapach, bez konieczności ich powtarzania na etapie IQ i OQ w miejscu wytwarzania, jeśli można wykazać, że transport i montaż nie mają wpływu na przetestowaną funkcjonalność.

3.7 Testy FAT mogą być uzupełnione przez testy SAT, po dostarczeniu urządzenia do miejsca wytwarzania.

Kwalifikacja instalacyjna (IQ)

3.8 IQ jest wykonywana dla urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów.

3.9 IQ obejmuje co najmniej:

- 1) sprawdzenie poprawności montażu elementów wyposażenia, przyrządów, urządzeń, rurociągów i instalacji technicznych, pod kątem ich zgodności z rysunkami technicznymi i specyfikacjami;
- 2) sprawdzenie poprawności montażu w stosunku do określonych wcześniej kryteriów;
- 3) skompletowanie i weryfikację przekazanych przez dostawcę instrukcji obsługi i eksploatacji oraz wymagań odnośnie konserwacji;
- 4) kalibrację przyrządów;
- 5) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

Kwalifikacja operacyjna (OQ)

3.10 OQ zazwyczaj jest przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej, ale zależnie od złożoności wyposażenia, może ona być przeprowadzona jako łączna IQ i OQ.

3.11 OQ obejmuje co najmniej testy:

- 1) opracowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń, w celu potwierdzenia, że system działa tak jak to zaprojektowano;
- 2) potwierdzające dolne i górne limity parametrów operacyjnych lub warunki „najgorszego przypadku”.

3.12 Pozytywne zakończenie OQ powinno pozwolić na opracowanie procedur użytkowania i czyszczenia, przeprowadzenie szkolenia pracowników oraz na określenie wymagań konserwacji zapobiegawczej.

Kwalifikacja procesowa (PQ)

3.13 PQ zazwyczaj jest wykonywana po pozytywnym zakończeniu IQ i OQ. Jednakże, w niektórych przypadkach można ją przeprowadzić łącznie z OQ lub walidacją procesu.

3.14 PQ obejmuje co najmniej testy:

- 1) z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych zamienników lub materiałów symulujących produkt o udowodnionych równoważnych właściwościach, w normalnych warunkach operacyjnych, wykonane na serii o wielkości stanowiącej „najgorszy przypadek”; częstotliwość poboru prób stosowana w celu potwierdzenia kontroli procesu jest uzasadniona;
- 2) pokrywające zakres operacyjny planowanego procesu, chyba że istnieje udokumentowany dowód z etapu rozwoju potwierdzający, że zakresy operacyjne są osiągalne.

4. Rekwalifikacja

4.1 Urządzenia, obszary, instalacje wspomagające i systemy powinny być poddawane ocenie z właściwą częstotliwością celem potwierdzenia, że nadal znajdują się w stanie kontroli.

4.2 Tam gdzie rekwalifikacja jest konieczna i przeprowadzana z określoną częstotliwością, częstotliwość jest uzasadniona, a kryteria oceny zdefiniowane. Niemniej jednak, w uzasadnieniu dotyczącym częstotliwości należy ocenić możliwość powstania w tym czasie drobnych zmian.

5. Walidacja procesu

Wymagania ogólne

- 5.1 Wymagania i zasady określone w tej części dotyczą wytwarzania wszystkich produktów leczniczych. Obejmują one wstępną walidację nowych procesów, późniejszą walidację zmienionych procesów, okresową weryfikację bieżącego procesu oraz transfer do innego miejsca wytwarzania. W tym Aneksie założono, że przeprowadzono wnikliwy proces rozwoju produktu umożliwiający pomyślną walidację procesu.
- 5.2 Wymagania dla walidacji procesu określone w pkt 5 powinny być stosowane wraz z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi walidacji procesu.
- 5.2.1 Celem wytycznych Europejskiej Agencji Leków dotyczących walidacji procesu jest przedstawienie zaleceń odnośnie informacji i danych, które należy przedstawić przy składaniu dokumentacji rejestracyjnej. Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla walidacji procesu, muszą być spełnione przez cały cykl życia procesu.
- 5.2.2 Takie podejście jest stosowane w celu powiązania produktu i rozwoju procesu. Zapewni ono walidację komercyjnego procesu wytwarzania i utrzymanie procesu w stanie kontroli w trakcie rutynowej produkcji.
- 5.3 Procesy wytwarzania mogą być rozwijane przy użyciu tradycyjnego podejścia lub podejścia opartego na ciągłej weryfikacji. Niezależnie jednak od zastosowanego podejścia, musi być wykazana stabilność procesów i zapewniona odpowiednia jakość produktu przed zwolnieniem serii do obrotu. W przypadku tradycyjnego podejścia, procesy wytwarzania, tam gdzie jest to możliwe, należy poddać walidacji prospektywnej (walidacja przeprowadzona przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży), przed certyfikacją serii produktu. Nie jest akceptowana walidacja retrospektywna.
- 5.4 Walidacja procesu dla nowych produktów obejmuje wszystkie przewidziane do wprowadzenia na rynek dawki i miejsca wytwarzania. Stosowanie reguł określania grup dla nowych produktów może być uzasadnione w oparciu o obszerną wiedzę o procesie z etapu rozwoju, w połączeniu z odpowiednim ciągłym programem okresowej weryfikacji.
- 5.5 Podczas walidacji procesu produktów transferowanych z jednego zakładu do innego lub w ramach tego samego zakładu można zmniejszyć liczbę serii walidacyjnych przy zastosowaniu grupowania. Dostępna musi być jednak wiedza o produkcie i dane z poprzedniej walidacji. W przypadku różnych dawek, wielkości serii, wielkości opakowań lub typów opakowań można zastosować reguły określania grup, jeśli jest to uzasadnione.
- 5.6 W przypadku transferu starszych wersji produktów, proces wytwarzania i kontrole muszą być zgodne z dokumentacją rejestracyjną i spełniać aktualne wymagania dotyczące dokumentacji rejestracyjnej dla tego typu produktu. Jeśli jest to konieczne należy dokonać zmiany w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 5.7 Walidacja procesu powinna wykazać, że krytyczne cechy jakościowe i parametry procesu, które są uważane za istotne dla utrzymania zwalidowanego procesu i zapewnienia odpowiedniej jakości produktu, są stale

osiągane w tym procesie. Podstawa, na której parametry procesu i cechy jakościowe zostały zidentyfikowane jako krytyczne lub niekrytyczne powinna być precyzyjnie udokumentowana i uwzględniać wyniki przeprowadzonej oceny ryzyka.

- 5.8 Zazwyczaj serie wytworzone na potrzeby walidacji procesowej powinny mieć tę samą wielkość co zakładane serie komercyjne, a zastosowanie jakiegokolwiek innej wielkości serii musi być uzasadnione lub określone w innych przepisach tego rozporządzenia.
- 5.9 Urządzenia, obszary, instalacje wspomagające i systemy użyte w procesie walidacji procesowej powinny mieć zakończoną kwalifikację. Metody badań powinny być zwalidowane odpowiednio do ich zamierzonego użycia.
- 5.10 W przypadku wszystkich produktów, bez względu na zastosowane podejście, wiedza o procesie uzyskana w badaniach rozwojowych lub z innych źródeł, dostępna jest w danym miejscu wytwarzania, o ile nie uzasadniono inaczej, i stanowi ona podstawę działań walidacyjnych.
- 5.11 Do działań związanych z walidacją procesu angażuje się co najmniej personel produkcji, personel działu badawczego i personel z miejsca transferu. Serie są wytwarzane tylko przez przeszkolony personel zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania, przy użyciu zatwierdzonej dokumentacji. Personel produkcyjny powinien brać udział w wytwarzaniu serii walidacyjnych, aby zapoznać się z procesem lub produktem.
- 5.12 Należy zakończyć kwalifikację dostawców krytycznych materiałów wyjściowych i opakowaniowych przed rozpoczęciem wytwarzania serii walidacyjnych; inne podejście należy uzasadnić stosując zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości.
- 5.13 Aby wykazać strategię kontroli procesu istotna jest znajomość procesów leżących u podstaw, uzasadniająca przestrzeń projektową, oraz opracowanie modeli matematycznych (jeśli są stosowane).
- 5.14 Strategia zwalniania serii walidacyjnych do obrotu powinna być ustalona wcześniej. Warunki w jakich te serie będą wytwarzane powinny być w pełni zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, kryteriami akceptacji walidacji, kryteriami ciągłej weryfikacji procesu (jeśli są stosowane) oraz powinny być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.
- 5.15 Walidacja procesowa badanych produktów leczniczych jest opisana w Aneksie 13 niniejszego załącznika.

Walidacja równoczesna

- 5.16 W wyjątkowych przypadkach, wystąpienia istotnego stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta, dopuszcza się rozpoczęcie rutynowej produkcji i zastosowanie walidacji równoczesnej przed zakończeniem programu walidacji. W takim przypadku, decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana w GPW i zatwierdzona przez uprawniony personel.
- 5.17 Jeśli jest stosowana walidacja równoczesna, powinny być dostępne niezbędne dane, służące za podstawę do wykazania, że każda seria produktu jest jednorodna i spełnia określone kryteria akceptacji. Wyniki i wnioski powinny być formalnie udokumentowane i dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przed certyfikacją serii.

Tradycyjna walidacja procesu

- 5.18 W podejściu tradycyjnym, w celu potwierdzenia powtarzalności procesu określona liczba seria końcowego produktu leczniczego jest wytwarzana w rutynowych warunkach.
- 5.19 Liczba wytworzonych serii i liczba pobranych prób powinna opierać się na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości, pozwalając na wyznaczenie zakresu zmienności procesu i występujących w nim trendów oraz dostarczać wystarczających danych do ich oceny. Każdy wytwórca musi określić i uzasadnić liczbę serii niezbędną do wykazania z wysokim poziomem pewności, że proces jest zdolny, w sposób powtarzalny, dostarczać produkt o oczekiwanej jakości.
- 5.20 Jest akceptowalne, że minimum trzy kolejne serie wytworzone w rutynowych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesowej, pod warunkiem spełnienia wymagań określonych w pkt 5.19. W niektórych przypadkach uzasadnione jest zastosowanie innej liczby serii, biorąc pod uwagę stosowane w danym miejscu wytwarzania standardowe metody wytwarzania i podobne produkty lub procesy. Pierwotne badania walidacyjne, przeprowadzone dla trzech serii mogą wymagać uzupełnienia o dalsze dane uzyskane dla kolejnych serii w ramach badań z okresowej weryfikacji bieżącego procesu.
- 5.21 Powinien być przygotowany protokół walidacji procesu, określający krytyczne parametry procesu (CPP), krytyczne cechy jakościowe (CQA) i związane z nimi kryteria akceptacji oparte na danych z etapu rozwoju lub udokumentowanej wiedzy o procesie.
- 5.22 Protokoły walidacji procesowej zawierają co najmniej:
 - 1) zwięzły opis procesu i odwołanie do odpowiedniego wzoru zapisu wytwarzania serii;
 - 2) zakresy obowiązków i odpowiedzialności;
 - 3) zestawienie krytycznych cechy jakościowych, które będą badane;
 - 4) zestawienie krytycznych parametrów procesu wraz z ich limitami;

- 5) zestawienie innych, niekrytycznych cech i parametrów, które będą badane lub monitorowane podczas walidacji, wraz z uzasadnieniem ich włączenia;
- 6) listę obszarów lub urządzeń, które będą używane (łącznie z urządzeniami pomiarowymi, monitorującymi, rejestrującymi), i status ich kalibracji;
- 7) listę metod analitycznych i status walidacji metod, jeśli ma to zastosowanie;
- 8) proponowane kontrole międzyoperacyjne wraz z kryteriami akceptacji i uzasadnienie ich wyboru;
- 9) informację o dodatkowych badaniach, które należy przeprowadzić wraz z kryteriami akceptacji;
- 10) plan poboru prób i jego uzasadnienie;
- 11) metody rejestracji i oceny wyników;
- 12) opis procesu certyfikacji i zwalniania serii, jeżeli ma zastosowanie.

Ciągła weryfikacja procesu

- 5.23 Ciągła weryfikacja procesu może być zastosowana jako alternatywa dla tradycyjnej walidacji procesu w przypadku produktów opracowanych zgodnie z koncepcją Jakość przez Projekt ((Quality by Design) – metodyczne podejście kładące nacisk na zrozumienie produktu, procesu i kontroli procesu, rozpoczynające się od zdefiniowania założeń, oparte na podstawach naukowych oraz Zarządzaniu Ryzykiem Jakości), jeżeli na etapie rozwoju dowiedziono naukowo, że ustalona strategia kontroli daje wysoki poziom pewności jakości produktu.
- 5.24 Należy określić metodę stosowaną do weryfikacji procesu. Powinna być stosowana naukowo uzasadniona strategia kontroli wymaganych parametrów materiałów wyjściowych, krytycznych cech jakościowych i krytycznych parametrów procesu, aby potwierdzić wytworzenie odpowiedniego produktu. Strategia kontroli powinna być regularnie oceniana. Jako narzędzia mogą być używane: Technologia Analizy Procesu (PAT – Proces Analytica Technology) i Wieloczynnikowe Statystyczne Sterowanie Procesem (MSPC – Multivariate Statistical Process Control). Każdy wytwórca musi określić i uzasadnić liczbę serii niezbędną do wykazania, z wysokim poziomem pewności, że proces w sposób powtarzalny prowadzi do otrzymania produktu o określonej jakości.
- 5.25 Są stosowane także ogólne zasady zawarte w pkt 5.1 – 5.14.

Podejście hybrydowe

- 5.26 Jeżeli jest wystarczająca wiedza o produkcie i procesie, oraz ich zrozumienie wynikające z doświadczenia uzyskanego podczas wytwarzania i z wcześniejszych danych, to można zastosować połączenie podejścia tradycyjnego oraz ciągłej weryfikacji procesu, tzw. podejście hybrydowe.
- 5.27 Podejście hybrydowe może być też zastosowane do walidacji po zmianach lub okresowej weryfikacji bieżącego procesu, mimo że produkt początkowo był zwalidowany tradycyjnie.

Okresowa weryfikacja bieżącego procesu podczas cyklu życia

- 5.28 Przepisy pkt 5.29-5.32 dotyczą wszystkich trzech metod podejścia do walidacji procesu wymienionych powyżej, to znaczy tradycyjnego, ciągłego i hybrydowego.
- 5.29 Wytwórcy powinni monitorować jakość produktu aby zapewnić, że utrzymują stan kontroli nad produktem w czasie całego cyklu jego życia i oceniają trendy procesu.
- 5.30 Zakres i częstotliwość okresowej weryfikacji bieżącego procesu powinny być przeglądane i oceniane w regularnych odstępach czasu. W dowolnym momencie cyklu życia produktu może być konieczna zmiana tych wymagań uwzględniająca obecny poziom znajomości i powtarzalności procesu.
- 5.31 Okresowa weryfikacja bieżącego procesu powinna być przeprowadzana zgodnie z zatwierdzonym protokołem lub równoważnymi dokumentami. Otrzymane wyniki powinny być dokumentowane w odpowiednim raporcie. Tam gdzie ma to zastosowanie używa się narzędzi statystycznych, aby uzasadnić wnioski odnoszące się do zmienności procesu i występujących w nim tendencji, oraz narzędzi statystycznych do zapewnienia stanu kontroli.
- 5.32 Okresowa weryfikacja bieżącego procesu powinna być stosowana przez cały cykl życia produktu, aby potwierdzić zwalidowany status produktu w przeglądzie jakości produktu leczniczego. Należy również ocenić wprowadzone zmiany oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowych działań, np. zmian w zakresie pobierania prób.

6. Weryfikacja transportu

- 6.1 Produkty lecznicze, badane produkty lecznicze, produkty luzem i próby powinny być transportowane z miejsca wytwarzania w warunkach określonych: w pozwoleniu na dopuszczenia do obrotu, na zatwierdzonej etykiecie, w specyfikacji produktu lub w warunkach uzasadnionych przez wytwórcę.
- 6.2 Weryfikacja transportu może być utrudniona z powodu zmiennych czynników, jednakże droga transportu musi być jasno zdefiniowana. Podczas weryfikacji transportu należy rozważyć zmienne sezonowe i inne.
- 6.3 Należy przeprowadzić ocenę ryzyka, w celu określenia wpływu zmiennych w procesie transportu (np. opóźnienia w trakcie transportu, awaria urządzeń monitorujących, uzupełnienie ciekłego azotu, wrażliwość produktu) i innych istotnych czynników, które nie są w sposób ciągły kontrolowane i monitorowane.
- 6.4 Z powodu zmiennych warunków jakie mogą wystąpić podczas transportu, powinien być prowadzony ciągły monitoring i zapis każdej krytycznej wartości warunków środowiska na jakie może być narażony produkt, chyba, że uzasadniono inny sposób postępowania.

7. Walidacja pakowania

- 7.1 Zmienność parametrów procesowych urządzeń, szczególnie w trakcie pakowania w opakowania bezpośrednie, może mieć znaczący wpływ na integralność i funkcjonalność opakowania, np. blistrów, saszetek i elementów sterylnych, dlatego należy zakończyć kwalifikację urządzeń do pakowania w opakowania bezpośrednie i w opakowania zewnętrzne produktów luzem oraz produktów końcowych.
- 7.2 Kwalifikacja urządzeń stosowanych do pakowania w opakowania bezpośrednie jest prowadzona dla minimalnego i maksymalnego zakresu operacyjnego krytycznych parametrów procesu, obejmującego co najmniej: temperaturę, prędkość pracy urządzenia, szczelność zgrzewu.

8. Kwalifikacja systemów pomocniczych

- 8.1 Jakość pary, wody, powietrza, innych gazów procesowych, itp., jest potwierdzana podczas kwalifikacji, o której mowa w w ust. 3.
- 8.2 Czas trwania i zakres kwalifikacji powinien odzwierciedlać zmiany sezonowe, jeżeli ma to zastosowanie, i planowane użycie systemu.
- 8.3 Należy przeprowadzić ocenę ryzyka dla systemów mających bezpośredni kontakt z produktem (np. system klimatyzacyjno-wentylacyjny (HVAC)) i systemów mających pośredni kontakt z produktem (np. wymienniki ciepła), w celu zminimalizowania ryzyka spowodowanego awarią.

9. Walidacja metod badań

- 9.1 Wszystkie metody badań stosowane podczas kwalifikacji, walidacji lub podczas weryfikacji czyszczenia (zbierania dowodów, przez przeprowadzenie analizy chemicznej po każdej serii lub kampanii, w celu wykazania, że pozostałości poprzedniego produktu lub środka czyszczącego zostały usunięte poniżej naukowo uzasadnionego maksymalnego dopuszczalnego poziomu pozostałości) powinny być zwalidowane przy odpowiednim limicie wykrywalności i oznaczalności, zgodnie z wymaganiami rozdziału 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia, jeśli jest to konieczne.
- 9.2 Jeżeli są przeprowadzane badania mikrobiologiczne produktu, stosowana metoda powinna być zwalidowana, w celu potwierdzenia, że produkt nie wpływa na odzysk mikroorganizmów.
- 9.3 Jeżeli są przeprowadzane badania mikrobiologiczne powierzchni w pomieszczeniach czystych, stosowana metoda powinna być zwalidowana, w celu potwierdzenia, że środki dezynfekujące nie wpływają na odzysk mikroorganizmów.

10. Walidacja czyszczenia

- 10.1 Walidacja czyszczenia dla powierzchni mającej kontakt z produktem jest przeprowadzana w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Jeśli jest to naukowo uzasadnione można stosować materiał symulujący. Można grupować urządzenia podobnego typu, ale należy uzasadnić wybór specyficznego urządzenia do przeprowadzenia walidacji czyszczenia.
- 10.2 Kontrola wizualna czystości jest ważną częścią kryteriów akceptacji walidacji czyszczenia. Zwykle nie jest akceptowane zastosowanie jej jako samodzielnego kryterium. Nie akceptuje się powtarzania czyszczenia i badań w celu osiągnięcia dopuszczalnego poziomu pozostałości.
- 10.3 Uznaje się, że program walidacji czyszczenia może trwać pewien czas i dla niektórych produktów, np. badanych produktów leczniczych, może być konieczna walidacja z weryfikacją skuteczności czyszczenia po każdej serii. Powinna być dostateczna ilość danych z weryfikacji do uzasadnienia wniosku, że urządzenie jest czyste i gotowe do dalszego użycia.

- 10.4 W badaniach walidacyjnych należy uwzględnić stopień zautomatyzowania procesu czyszczenia. W przypadku stosowania procesu automatycznego, należy zwalidować ustalony, standardowy zakres operacyjny systemów wspomagających i urządzeń.
- 10.5 Dla wszystkich procesów czyszczenia należy przeprowadzić ocenę ryzyka, mającą na celu określenie wpływu zmiennych czynników na skuteczność i wynik czyszczenia, np. personelu, szczegółowości zapisów procedur dotyczących m.in czasu płukania. W przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników, w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować „najgorszy przypadek”.
- 10.6 Limit pozostałości produktu powinien być oparty na badaniach toksykologicznych (patrz wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące ustalania limitów ekspozycji mających zastosowanie w identyfikacji ryzyka podczas wytwarzania różnych produktów leczniczych na urządzeniach niededykowanych). Uzasadnienie ustalonych limitów powinno być udokumentowane w postaci oceny ryzyka, która zawiera odnośniki do uwzględnionych danych. Limity należy określić dla pozostałości każdego zastosowanego środka czyszczącego. Kryteria akceptacji powinny uwzględniać możliwy efekt kumulacji pozostałości produktu na wielu elementach urządzeń w ciągu technologicznym.
- 10.6.1 Jeżeli makrocząsteczki lub peptydy ulegają degradacji i denaturacji pod wpływem skrajnych wartości pH lub wysokiej temperatury i mogą stać się nieaktywne farmakologicznie, to w takich przypadkach ocena toksykologiczna może być pominięta.
- 10.6.2 Jeżeli nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznych badań pozostałości produktu można wybrać do badania inne reprezentatywne parametry, np. całkowity węgiel organiczny (TOC) i przewodność.
- 10.7 W protokole walidacji czyszczenia należy uwzględnić ryzyko związane z zanieczyszczeniem mikroorganizmami i endotoksynami, jeśli ma to zastosowanie.
- 10.8 Podczas walidacji czyszczenia należy wziąć pod uwagę odstęp czasu między wytwarzaniem i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym użyciem, aby określić maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między tymi działaniami.
- 10.9 W przypadku produkcji kampanijnej należy rozważyć jej wpływ na łatwość czyszczenia po zakończeniu kampanii, a maksymalny czas trwania kampanii (określony jako czas lub liczba serii) powinien stanowić podstawę badań walidacyjnych.
- 10.10 Przy zastosowaniu strategii „najgorszego przypadku”, należy naukowo uzasadnić wybór produktu zastosowanego do walidacji czyszczenia i ocenić wpływ każdego nowowprowadzanego produktu do obszaru. Kryteria wyboru najgorszego przypadku mogą uwzględniać: rozpuszczalność, łatwość usuwania, toksyczność i stężenie.
- 10.11 Protokoły walidacji czyszczenia powinny zawierać informacje o miejscach poboru prób lub odwołania do dokumentacji, gdzie te dane się znajdują, uzasadnienie ich wyboru i kryteria akceptacji walidacji czyszczenia.
- 10.12 Próby powinny być pobrane metodą wymazową, metodą popłuczyn lub innymi metodami, w zależności od rodzaju stosowanych urządzeń produkcyjnych. Materiały stosowane do pobierania prób i stosowane metody nie mogą wpływać na wynik badania. Należy wykazać, że odczyt z urządzenia jest możliwy dla stykającego się z nim produktu oraz stosowanego materiału próbnika i dla każdej użytej metody.
- 10.13 W celu udowodnienia, że metoda czyszczenia jest zwalidowana procedura czyszczenia powinna być wykonywana odpowiednią ilość razy wyznaczoną w oparciu o ocenę ryzyka i spełniać kryteria akceptacji.
- 10.14 W przypadku, gdy proces czyszczenia dla niektórych urządzeń jest nieskuteczny lub niewłaściwy należy zastosować dedykowane urządzenie dla produktu lub inne, odpowiednie środki, jak wskazano w rozdziale 3 i 5 w załączniku nr 2 do rozporządzenia.
- 10.15 W przypadku czyszczenia ręcznego ważne jest, aby skuteczność czyszczenia potwierdzać z określoną i uzasadnioną częstotliwością.

11. Zarządzanie zmianami

- 11.1 Kontrola zmian jest ważną częścią zarządzania wiedzą i powinna być przeprowadzana w ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości.
- 11.2 Powinny być dostępne pisemne procedury opisujące sposób postępowania w przypadku planowanych zmian wprowadzanych w materiale wyjściowym, składzie produktu, procesie, urządzeniu, instalacji wspomagającej, w zakresie wytwarzanych produktów, metodzie produkcji lub badania, wielkości serii, przestrzeni projektowej lub opisujące sposób postępowania w przypadku innej zmiany w trakcie cyklu życia produktu, która może mieć wpływ na jakość lub powtarzalność wytwarzania produktu.
- 11.3 Jeśli stosowana jest przestrzeń projektowa wpływ zmian należy ocenić w kontekście przestrzeni projektowej zatwierdzonej w dokumentacji rejestracyjnej i ocenić konieczność podjęcia działań w zakresie dostosowania dokumentacji rejestracyjnej.
- 11.4 Zarządzanie Ryzykiem Jakości należy stosować do oceny planowanych zmian i określenia ich potencjalnego wpływu na: jakość produktu, Farmaceutyczny System Jakości, dokumentację, walidację,

uregulowania prawne, kalibrację, konserwację i inne systemy, w celu ochrony przed niezamierzonym skutkiem oraz aby zaplanować konieczne walidacje procesu, weryfikację lub rekwalifikację.

- 11.5 Zmiany powinny być autoryzowane i zatwierdzane przez osoby odpowiedzialne lub personel na właściwych stanowiskach, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości.
- 11.6 Wszystkie dane dotyczące zmiany, jak np. kopie dokumentów, powinny być przeglądane, w celu potwierdzenia, że został wykazany wpływ zmiany przed jej końcowym zatwierdzeniem.
- 11.7 Po wprowadzeniu zmiany, oraz gdy to jest konieczne, należy ocenić jej skuteczność, w celu potwierdzenia pomyślnego wdrożenia zmiany.

ANEKS 16

CERTYFIKACJA PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ I ZWALNIANIE SERII

Użyte w Aneksie 16 określenia oznaczają:

- 1) certyfikacja serii (zwolnienie jakościowe) – zaświadczenie w rejestrze lub innym równoważnym dokumencie przez Osobę Wykwalifikowaną, przed zwolnieniem serii końcowego produktu leczniczego do obrotu lub na eksport, że seria spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne;
- 2) importer produktu leczniczego – podmiot, który zajmuje się importem produktów leczniczych;
- 3) potwierdzenie – podpisane przez Osobę Wykwalifikowaną oświadczenie, że proces lub badanie zostało przeprowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz odpowiednim pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego albo warunkami, na podstawie których zostało wydane pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego, ustalonymi w pisemnej umowie z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem. Osoba Wykwalifikowana poświadczająca dany etap wytwarzania bierze odpowiedzialność za potwierdzone przez siebie działania;

Zakres

Wymagana niniejszego Aneksu dotyczą certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną i zwolnienia serii w Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów leczniczych weterynaryjnych, posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytworzonych na eksport. Mają również zastosowanie do badanych produktów leczniczych, z zastrzeżeniem różnic w przepisach prawnych oraz bardziej szczegółowych wytycznych opublikowanych przez Komisję Europejską.

Aneks ten nie odnosi się do kontroli seryjnej wstępnej, którą wykonują instytuty badawcze oraz laboratoria kontroli jakości leków. Jednak wymagana niniejszego Aneksu mają zastosowanie do procesu zwalniania tych serii.

Podstawowe wymagania do zwolnienia serii produktu końcowego są określone w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie mogą być traktowane jako nadrzędne w stosunku do tych wymagań.

Wymagania ogólne

Ostateczną odpowiedzialność za działanie produktu leczniczego, jego bezpieczeństwo, jakość i skuteczność, w całym okresie ważności, ponosi posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za zapewnienie, że każda seria produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w państwie członkowskim, w którym następuje certyfikacja, wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Proces zwalniania składa się z następujących etapów:

- 1) sprawdzenia procesu wytwarzania i badań serii, zgodnie z określonymi procedurami zwalniania;
- 2) certyfikacji serii produktu końcowego, przeprowadzonej przez Osobę Wykwalifikowaną, która poświadczają czy dana seria jest zgodna z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Etap ten stanowi zwolnienie jakościowe produktu;
- 3) przesunięcia serii produktu końcowego do puli serii produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży albo na eksport, na podstawie certyfikacji wykonanej przez Osobę Wykwalifikowaną. Jeżeli seria jest przewożona do innego miejsca wytwarzania niż miejsce certyfikacji, to ustalenia dotyczące procesu zwalniania powinny być opisane w umowie o wytwarzanie lub procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Celem kontroli podczas zwalniania serii jest zapewnienie, że:

- 1) seria została wyprodukowana i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;
- 2) seria została wyprodukowana i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 3) zostały wzięte pod uwagę wszelkie inne odpowiednie wymagania prawne;
- 4) w przypadku wady jakościowej przeprowadzono postępowanie wyjaśniające albo wycofano serię z obrotu, jak to określono w rozdziale 8 w załączniku nr 2 do rozporządzenia. Osoby Wykwalifikowane certyfikujące serię końcowego produktu leczniczego albo potwierdzające etap wytwarzania serii oraz zapisy powiązane z tymi czynnościami są łatwe do zidentyfikowania. (Informacje wymagane przy potwierdzaniu etapu wytwarzania, dla serii wytwarzanych w różnych miejscach wytwarzania i w przypadku kiedy odpowiedzialności Osób Wykwalifikowanych są rozdzielone, określa dodatek I „Potwierdzenie etapu wytwarzania produktu leczniczego”, zawarty w niniejszym Aneksie).

1. Proces certyfikacji

- 1.1 Każda seria produktu końcowego musi być certyfikowana (Dodatek I „Certyfikat serii końcowego produktu leczniczego”, określony w niniejszym Aneksie) przez Osobę Wykwalifikowaną z Unii Europejskiej, przed zwolnieniem do obrotu, przewiezieniem do innego kraju Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub wysłaniem na eksport. Certyfikacja jest przeprowadzona tylko przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, wskazaną w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 1.2 Każda Osoba Wykwalifikowana biorąca udział w certyfikacji serii produktu końcowego lub potwierdzaniu etapu wytwarzania serii musi mieć szczegółową wiedzę na temat etapów za które bierze odpowiedzialność. Osoby Wykwalifikowane powinny być w stanie udowodnić ciągłość swoich szkoleń z zakresu znajomości danego rodzaju produktu, procesów produkcyjnych, postępu technicznego i zmian w wymaganiach Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.3 Etapy wytwarzania, importu, badania i magazynowania serii przed jej certyfikacją mogą odbywać się w różnych miejscach wytwarzania lub importu. Niezależnie od liczby miejsc wytwarzania lub importu, Osoba Wykwalifikowana certyfikująca produkt końcowy musi zapewnić, że wszelkie niezbędne etapy zostały przeprowadzone w warunkach zgodnych z wymaganiami Farmaceutycznego Systemu Jakości, aby zapewnić zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, oraz wszelkimi innymi wymaganiami prawnymi obowiązującymi w państwie członkowskim, w którym ma miejsce certyfikacja.
- 1.4 Dla etapów wytwarzania prowadzonych w miejscach wytwarzania zlokalizowanych na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, w każdym miejscu, musi być zatrudniona co najmniej jedna Osoba Wykwalifikowana.
 - 1.4.1 Kiedy w miejscu wytwarzania prowadzone są tylko niektóre etapy wytwarzania serii, Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania musi poświadczyc co najmniej, że operacje przeprowadzane w tym miejscu wytwarzania przebiegały zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz warunkami określonymi w pisemnej umowie, wyszczególniającej działania i odpowiedzialność w tym miejscu wytwarzania. Jeśli Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za poświadczenie tych działań na zgodność z odpowiednim pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, wtedy powinna mieć dostęp do tych dokumentów.
 - 1.4.2. Osoba Wykwalifikowana, która przeprowadza certyfikację serii produktu końcowego może wziąć na siebie pełną odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania serii lub odpowiedzialność ta może być rozdzielona między inne Osoby Wykwalifikowane, które wykonały potwierdzenie określonych etapów produkcji i kontroli serii. Mogą to być inne Osoby Wykwalifikowane, które pracują u tego samego wytwórcy lub Osoby Wykwalifikowane, pracujące u innych wytwórców.
 - 1.4.3 Każdy podział obowiązków między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii musi być określony w dokumencie formalnie zatwierdzonym przez wszystkie strony. Ten dokument musi szczegółowo określać odpowiedzialność za ocenę wpływu ewentualnych odchyień na zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 1.5 W przypadku produktów leczniczych wytwarzanych poza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim

Obszarze Gospodarczym, fizyczny import i certyfikacja serii są końcowymi etapami wytwarzania, które poprzedzają zwolnienie serii do obrotu lub na eksport.

- 1.5.1. Proces certyfikacji, który opisano w pkt 1 niniejszego Aneksu, stosuje się do wszystkich produktów leczniczych, które mają być zwolnione do obrotu na rynkach Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, lub które wyprodukowano na eksport, niezależnie od złożoności łańcucha dostaw i lokalizacji miejsc wytwarzania, biorących udział w poszczególnych etapach wytwarzania.
- 1.5.2. Zgodnie z wymaganiami opisanymi w pkt 1.4 niniejszego Aneksu, Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego może uwzględniać potwierdzenia etapów wytwarzania wykonane przez inne Osoby Wykwalifikowane, dzieląc się z nimi zdefiniowanymi odpowiedzialnościami, w odniesieniu do dowolnych operacji wytwarzania lub importu, które zostały wykonane u innych wytwórców lub importerów w Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, wskazanych w odpowiednich pozwoleniach i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 1.5.3. Warunki przechowywania oraz transportu serii i prób, jeżeli serie i próby są wysyłane oddzielnie, powinny być brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną przed certyfikacją serii.
- 1.5.4 Osoba Wykwalifikowana, certyfikująca produkt końcowy jest odpowiedzialna za zapewnienie, że każda seria tego produktu została wytworzona zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, jeśli nie zostały zawarte umowy o wzajemnym uznawaniu (MRA – Mutual Recognition Agreement) lub podobne porozumienia między Unią Europejską i krajem eksportu, Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna również za zapewnienie, że seria produktu leczniczego została poddana w państwie członkowskim pełnej analizie jakościowej, analizie ilościowej przynajmniej w odniesieniu do wszystkich substancji czynnych oraz wszystkim innym badaniom lub kontrolom niezbędnym do zapewnienia, że jakość produktu leczniczego jest zgodna z wymaganiami pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 1.5.5 Próby importowanego produktu muszą być w pełni reprezentatywne dla serii. Próby, mogą zostać pobrane po dostarczeniu serii na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub być pobrane w miejscu wytwarzania w kraju trzecim, zgodnie z technicznie uzasadnionym podejściem udokumentowanym w systemie jakości wytwórcy. Odpowiedzialności dotyczące pobierania prób powinny zostać określone w pisemnym porozumieniu między miejscami wytwarzania. Próby pobrane poza terytorium Unii Europejskiej muszą być transportowane w warunkach równoważnych do tych w jakich jest przewożona seria produktu, którą reprezentują.
- 1.5.6 Jeżeli pobieranie prób odbywa się w miejscu wytwarzania w kraju trzecim, porozumienie techniczne powinno obejmować proces formalnego Zarządzania Ryzykiem Jakości, w celu identyfikacji i zarządzania ryzykami związanymi z tym podejściem. Powinno to być w pełni udokumentowane i obejmować co najmniej:
 - 1) audyt w zakresie wytwarzania i pobierania prób w miejscu wytwarzania w kraju trzecim i ocenę następujących potem etapów transportu serii oraz prób, w celu zapewnienia, że próby są reprezentatywne dla importowanej serii;
 - 2) wyczerpujące opracowanie naukowe, zawierające dane wspierające wszelkie wnioski, że próby pobrane w kraju trzecim są reprezentatywne dla serii po jej zaimportowaniu. To opracowanie powinno zawierać co najmniej:
 - a) opis procesu pobierania prób w kraju trzecim,
 - b) opis warunków transportu prób i importowanych serii (jakikolwiek różnice powinny zostać uzasadnione),
 - c) analizę porównawczą prób pobranych w kraju trzecim i po zaimportowaniu serii,
 - d) informacje obejmujące rozważenie okresu czasu między pobraniem prób, a importem serii, oraz uzyskane dane wspierające przyjęte maksymalne odstępstwa czasu między tymi działaniami;
 - 3) zapewnienie weryfikacyjnej okresowej analizy prób pobranych po zaimportowaniu serii w celu uzasadnienia ciągłego polegania na wynikach badań prób pobranych w kraju trzecim;
 - 4) przegląd każdego nieoczekiwanego wyniku i potwierdzonego wyniku poza specyfikacją, gdyż może to mieć wpływ na zaufanie do procesu pobierania prób prowadzonego w miejscu wytwarzania w kraju trzecim i powinno zostać zgłoszone do organu kompetentnego dla miejsca wytwarzania, w którym prowadzona jest certyfikacja. Takie zdarzenie powinno zostać potraktowane jako potencjalna wada jakościowa i powinno zostać przeprowadzone postępowanie wyjaśniające zgodnie z wymaganiami zawartymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.
- 1.5.7 Różne serie importowanego końcowego produktu leczniczego mogą pochodzić z tej samej serii produktu luzem. W takim przypadku Osoby Wykwalifikowane certyfikujące takie serie produktu końcowego mogą oprzeć swoją decyzję na wynikach badań jakościowych pierwszej importowanej serii tego produktu końcowego, pod warunkiem, że zostanie to udokumentowane w oparciu o zasady Zarządzania Ryzykiem

Jakości. Powinny zostać wzięte pod uwagę postanowienia pkt 1.5.6 w odniesieniu do wiarygodności prób pobranych w krajach trzecich. Powinny istnieć dowody zapewniające, że integralność i tożsamość importowanej serii końcowego produktu leczniczego została stwierdzona przez udokumentowaną weryfikację obejmującą co najmniej sprawdzenie, czy:

- 1) warunki przechowywania produktu luzem przed pakowaniem były przestrzegane;
 - 2) seria końcowego produktu leczniczego była przechowywana i transportowana w wymaganych warunkach;
 - 3) dostawa była zabezpieczona i brak jest dowodów na próby manipulacji podczas transportu lub przechowywania;
 - 4) potwierdzono poprawnie tożsamość produktu;
 - 5) próba lub próby są reprezentatywne dla wszystkich serii produktu końcowego otrzymanych z serii produktu luzem.
- 1.6 Osoba Wykwalifikowana musi osobiście zapewnić, że poniższe obowiązkowe czynności są wypełniane odpowiednio przed certyfikacją serii produktu końcowego, poprzedzającą zwolnienie do obrotu lub na eksport:
- 1) certyfikacja jest przeprowadzana zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie lub import;
 - 2) wszelkie dodatkowe obowiązki i wymagania prawa krajowego są spełnione;
 - 3) certyfikacja jest odnotowana w rejestrze lub równoważnym dokumencie.
- 1.7 Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za zapewnienie, że wymagania zawarte w pkt 1.7.1–1.7.21 zostały spełnione. Te zadania mogą zostać delegowane odpowiednio przeszkolonym pracownikom lub stronom trzecim. Uznaje się, że Osoba Wykwalifikowana będzie musiała polegać na Farmaceutycznym Systemie Jakości i powinna mieć ciągłą gwarancję, że jest to uzasadnione.
- 1.7.1 Wszystkie działania związane z wytwarzaniem i kontrolą produktu leczniczego były prowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.7.2 Cały łańcuch dostaw substancji czynnej i produktu leczniczego, aż do etapu certyfikacji, jest udokumentowany i dostępny dla Osoby Wykwalifikowanej. Powinien on obejmować miejsca wytwarzania materiałów wyjściowych i opakowaniowych stosowanych do produktu leczniczego oraz innych materiałów uznanych za krytyczne na podstawie oceny ryzyka procesu wytwarzania. Dokument zawierający opis łańcucha wytwarzania powinien mieć format kompleksowego schematu, w którym wskazana jest każda ze stron łańcucha dostaw, w tym podwykonawcy etapów krytycznych, takich jak, np. sterylizacja elementów i urządzeń do wytwarzania sterylnego.
- 1.7.3 Przeprowadzono wszystkie audyty miejsc wytwarzania i kontroli produktu leczniczego oraz wytwarzania substancji czynnej, zaś raporty z audytów są dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przeprowadzającej certyfikację.
- 1.7.4 Wszystkie miejsca wytwarzania, kontroli i certyfikacji są zgodne z pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego dla kraju, w którym produkt leczniczy ma być wprowadzony do obrotu.
- 1.7.5 Wszystkie operacje wytwórcze i kontrolne są zgodne z tymi, które zatwierdzono w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.
- 1.7.6 Pochodzenie oraz specyfikacje materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych użytych do wytworzenia serii są zgodne z tymi, które zatwierdzono w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. U dostawcy został wdrożony System Zarządzania Jakością, gwarantujący, że zostały dostarczone tylko materiały o wymaganej jakości.
- 1.7.7 W przypadku produktów leczniczych dla ludzi i produktów leczniczych weterynaryjnych, substancje czynne zostały wyprodukowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, i tam gdzie to wymagane, dystrybuowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla substancji czynnych.
- 1.7.8 Import substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi powinien być prowadzony zgodnie z odrębnymi przepisami dotyczącymi substancji czynnych.
- 1.7.9 W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi, substancje pomocnicze powinny być wytworzone zgodnie z określonymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.7.10 Wszystkie materiały, których to dotyczy, użyte w produkcji serii są zgodne z wymaganiami pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego w zakresie pasażalnych encefalopatii gąbczastych (TSE – Transmissible spongiform encephalopathies).
- 1.7.11 Wszystkie zapisy są kompletne i podpisane przez właściwy personel. Zostały przeprowadzone wszystkie wymagane kontrole międzyoperacyjne i sprawdzenia.
- 1.7.12 Jest utrzymany status walidacji dla wszystkich procesów wytwarzania i badań. Pracownicy są właściwie szkoleni i kwalifikowani.
- 1.7.13 Dane z badań produktu końcowego w kontroli jakości są zgodne ze specyfikacją produktu końcowego przedstawioną w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, lub gdy ma to zastosowanie, w zatwierdzonym programie zwalniania w czasie rzeczywistym.

- 1.7.14 Zostały wypełnione wszelkie prawne zobowiązania porejestracyjne odnoszące się do procesu wytwarzania lub kontroli produktu. Dane z programu ciągłego badania stabilności umożliwiają certyfikację serii produktu.
- 1.7.15 Wpływ jakichkolwiek zmian w procesie wytwarzania lub badań został oceniony i wszelkie dodatkowe kontrole i badania są zakończone.
- 1.7.16 Wszystkie postępowania wyjaśniające odnoszące się do certyfikowanej serii (łącznie z postępowaniem dotyczącym negatywnego trendu i wyniku poza specyfikacją) zostały zakończone w stopniu umożliwiającym certyfikację serii.
- 1.7.17 Wszelkie bieżące reklamacje, postępowania wyjaśniające i wycofania nie unieważniają warunków certyfikacji danej serii.
- 1.7.18 Są dostępne wymagane umowy techniczne, o których mowa w rozdziale 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia.
- 1.7.19 Program inspekcji wewnętrznych jest realizowany i aktualny.
- 1.7.20 Wdrożono odpowiednie ustalenia dotyczące dystrybucji i dostaw.
- 1.7.21 W stosownych przypadkach, dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, potwierdzono obecność zabezpieczeń umożliwiających weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych, zgodnie z wymogami określonymi w aktach delegowanych przyjętych na podstawie art. 54 dyrektywy 2001/83/WE.
- 1.8 W przypadku niektórych produktów, mogą obowiązywać specjalne wymagania określone, np. w Aneksie 2 i Aneksie 3 do niniejszego załącznika.
- 1.9 W przypadku importu równoległego i dystrybucji równoległej każda operacja przepakowania serii, która wcześniej została zwolniona do obrotu, musi zostać zatwierdzona przez organ kompetentny rynku docelowego.
- 1.9.1 Przed certyfikacją przepakowanej serii Osoba Wykwalifikowana powinna potwierdzić zgodność z wymaganiami krajowymi w zakresie importu równoległego i przepisami obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej dotyczącymi dystrybucji równoległej.
- 1.9.2 Osoba Wykwalifikowana u posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego, który zgodnie z pozwoleniem na import równoległy albo dystrybucję równoległą jest odpowiedzialny za certyfikację przepakowanego produktu końcowego certyfikuje, że przepakowanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na import równoległy przepakowanego produktu i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.10. Zapisy z certyfikacji są wykonane przez Osobę Wykwalifikowaną.
- 1.10.1 Certyfikacja produktu leczniczego jest zapisywana przez Osobę Wykwalifikowaną w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu. Zapisy powinny wskazywać, że każda seria spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Zapisy muszą być sporządzane na bieżąco w momencie wykonywania operacji i pozostawać do dyspozycji organu kompetentnego, na okres określony w przepisach danego państwa członkowskiego Unii Europejskiej, lub co najmniej przez 5 lat po certyfikacji serii produktu leczniczego.
- 1.10.2. Raporty z kontroli, które stanowią: certyfikat serii, raport analityczny serii, sprawozdania z testów i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości serii produktu leczniczego, lub inny dowód zwolnienia serii do obrotu, opierający się na równoważnym systemie, który powinien być dostępny dla serii w celu odstąpienia od dalszych kontroli przy wjeździe do innego państwa członkowskiego.

2. Uznawanie oceny stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonej przez strony trzecie, np. audyty

W niektórych przypadkach Osoba Wykwalifikowana będzie polegała na prawidłowym działaniu Farmaceutycznego Systemu Jakości w miejscach wytwarzania produktu. Takie podejście może być oparte na informacjach uzyskanych z audytów przeprowadzonych przez strony trzecie.

- 2.1 Poleganie na ocenie strony trzeciej (np. audyty), powinno być zgodne z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w celu właściwego określenia, uzgodnienia i kontrolowania wszelkich zleconych działań.
- 2.2 Szczególny nacisk powinien być położony na zatwierdzenie raportów z audytów, w tym:
 - 1) raport z audytu powinien odnosić się do ogólnych wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, np. Systemu Zarządzania Jakością, istotnych procedur produkcyjnych i kontroli jakości związanych z dostarczaniem produktem (np. wytwarzanie substancji czynnej, badania w kontroli jakości, opakowania bezpośrednie); wyniki audytu wszystkich kontrolowanych obszarów powinny być dokładnie opisane w szczegółowym raporcie z audytu;

- 2) należy ustalić, czy produkcja i kontrola jakości substancji czynnej i produktów leczniczych jest zgodna z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub w przypadku wytwarzania w kraju trzecim, z wymaganiami co najmniej równoważnymi wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 3) w przypadku działań zleczanych powinna zostać zweryfikowana zgodność z pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;
- 4) Osoba Wykwalifikowana powinna zapewnić, że została sporządzona pisemna końcowa ocena i zatwierdzono raporty z audytów stron trzecich. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do pełnej dokumentacji, która ułatwi przegląd wyników audytu oraz zapewni zaufanie do działań zleczonych;
- 5) działania zlecane na zewnątrz, mające krytyczny wpływ na jakość produktu, powinny być zdefiniowane zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości opisanymi w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 Zarządzanie Ryzykiem Jakości; Osoba Wykwalifikowana powinna być świadoma krytycznego wpływu wyników audytu na jakość produktu przed certyfikacją odpowiednich serii;
- 6) powtórne audyty powinny być przeprowadzane zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości.

3. Postępowanie z nieplanowanymi odchyleniami

Osoba Wykwalifikowana może rozważyć potwierdzenie etapu wytwarzania lub certyfikować serię produktu końcowego dla której wystąpiło niespodziewane odchylenie, dotyczące procesu wytwarzania lub badań analitycznych, od szczegółów zawartych w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego lub od wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, pod warunkiem, że wymagania zarejestrowanych specyfikacji substancji czynnych, substancji pomocniczych, materiałów opakowaniowych i produktów końcowych są spełnione. Odchylenie powinno zostać szczegółowo wyjaśnione, a pierwotna przyczyna odchylenia usunięta. Może to wymagać złożenia zmiany do pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego w celu dalszego wytwarzania produktu.

3.1. Wpływ odchylenia powinien zostać oceniony w procesie Zarządzania Ryzykiem Jakości, stosując podejście opisane w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 Zarządzanie Ryzykiem Jakości. Proces Zarządzania Ryzykiem powinien zawierać:

- 1) ocenę potencjalnego wpływu odchylenia na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność serii produktu i potwierdzić, że wpływ ten jest nieistotny;
- 2) ocenę dotyczącą konieczności włączenia serii do programu ciągłego badania stabilności;
- 3) analizę czy wszelkie odchylenia od zatwierdzonego procesu mogą mieć nieoczekiwany wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność biologicznych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę, że odpowiedzialności mogą być rozdzielone między więcej niż jedną Osobę Wykwalifikowaną, zaangażowaną w wytwarzanie lub kontrolę serii, Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego powinna być świadoma i brać pod uwagę wszystkie odchylenia, które mogą mieć potencjalny wpływ na zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

4. Zwolnienie serii

4.1 Serie produktów leczniczych powinny być zwolnione do obrotu wyłącznie po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną przeprowadzonej zgodnie z tym Anekssem. Dopóki nie jest przeprowadzona certyfikacja serii produktu końcowego, seria powinna pozostawać w miejscu wytwarzania lub powinna być wysłana w statusie kwarantanny do innego miejsca wytwarzania, zatwierdzonego w tym celu przez kompetentne władze.

4.2 Należy wdrożyć rozwiązania zapewniające, że serie końcowych produktów leczniczych, które nie zostały certyfikowane przez Osobę Wykwalifikowaną nie zostaną zwolnione do obrotu lub na eksport. Mogą to być zabezpieczenia fizyczne, np. fizyczne rozdzielenie serii i użycie etykiet albo elektroniczne rozdzielenie, m.in. przy zastosowaniu zwalidowanych systemów skomputeryzowanych. W przypadku, gdy serie, które nie przeszły końcowej certyfikacji są przewożone z jednego miejsca wytwarzania do innego, powinny zostać zastosowane rozwiązania zapobiegające przedwczesnemu zwolnieniu serii do obrotu.

4.3 Sposób powiadamiania miejsca wytwarzania, w którym seria będzie zwolniona do sprzedaży, o certyfikacji serii produktu końcowego przez Osobę Wykwalifikowaną powinien zostać opisany w umowie technicznej. Powyższe powiadomienie powinno zostać przekazane przez Osobę Wykwalifikowaną, w sposób formalny i jednoznaczny oraz zgodnie z wymaganiami rozdziału 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Dodatek I: „Potwierdzenie etapu wytwarzania produktu leczniczego” (dokument sporządzany na papierze firmowym z danymi teleadresowymi wytwórcy, który przeprowadził etap wytwarzania)

1. Nazwa produktu i opis etapu wytwarzania (np. Paracetamol 500 mg, tabletki, opakowanie bezpośrednie, blistry).
2. Numer i wielkość serii.
3. Nazwa i adres miejsca wytwarzania wykonującego dany etap wytwarzania.
4. Odniesienie do umowy technicznej (zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia)
5. Potwierdzenie - treść oświadczenia:

Niniejszym potwierdzam, że etapy wytwarzania, o których mowa w umowie technicznej, zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i warunkami określonymi w umowie, zapewniającymi zgodność z wymaganiami pozwolenia (pozwoleń) i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, jakie przekazał [nazwa – zleceniodawcy lub wytwórcy odpowiedzialnego za certyfikację i zwolnienie serii].

6. Imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej potwierdzającej dany etap wytwarzania.
7. Podpis Osoby Wykwalifikowanej potwierdzającej dany etap wytwarzania.
8. Data złożenia podpisu.

Dodatek II: „Certyfikat serii końcowego produktu leczniczego” (dokument sporządzany na papierze firmowym z danymi teleadresowymi wytwórcy, który przeprowadził etap wytwarzania)

1. Nazwa produktu, postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej oraz wielkość opakowania (dane zgodne z tekstem na opakowaniu końcowego produktu leczniczego).
2. Numer i wielkość serii produktu końcowego.
3. Nazwa docelowego kraju lub krajów przeznaczenia (podać wszystkie państwa członkowskie Unii Europejskiej, jeżeli dotyczy).
4. Certyfikacja - treść oświadczenia:

Niniejszym certyfikuję, że wszystkie etapy wytwarzania końcowego produktu leczniczego zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wymaganiami pozwolenia (pozwoleń) i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego docelowego kraju przeznaczenia, jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony na rynek Unii Europejskiej.

5. Imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.
6. Podpis Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.
7. Data złożenia podpisu.

UZASADNIENIE

Przedstawiony projekt rozporządzenia zmienia rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1979), które to rozporządzenie stanowi wykonanie delegacji zawartej w art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. poz. 271, z późn. zm.).

Zmiana Aneksu 15 w załączniku nr 5 do rozporządzenia wynika z publikacji w dniu 30 marca 2015 r. wytycznych Komisji Europejskiej „The rules governing medicinal products in the European Union”, tom 4: „EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and validation” (Ref. Ares(2015)1380025 - 30/03/2015).

Zmiana Aneksu 16 w załączniku nr 5 do rozporządzenia wynika z publikacji w dniu 12 października 2015 r. wytycznych Komisji Europejskiej „The rules governing medicinal products in the European Union” tom 4: „EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release” (Ref. Ares(2015)4234460 - 12/10/2015).

W projekcie rozporządzenia zachowano układ graficzny przyjęty w ww. wytycznych Komisji Europejskiej, bowiem inspekcje dotyczące spełniania przez podmiot wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania winny być maksymalnie zharmonizowane z analogicznymi inspekcjami przeprowadzanymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Jednocześnie, zachowanie przyjętej w omawianych wytycznych numeracji jest niezbędne z uwagi na to, że w raportach z inspekcji przywołuje się numery Aneksów i punkty pod stwierdzonymi niezgodnościami. Raporty z inspekcji są udostępniane innym właściwym organom Unii Europejskiej, krajom MRA, oraz USFDA (The United States Food and Drug Administration) w ramach odrębnej umowy podpisanej przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Zastępcę Komisarza ds. Światowej Działalności Regulacyjnej i Polityki.

Najważniejsze zmiany dotyczące Aneksu 15 polegają na wprowadzeniu szczegółowych wymagań oceny ryzyka jakości w zakresie walidacji i kwalifikacji, które w sposób ogólny wprowadził rozdział 1 części 2 aktualnego rozporządzenia. Aneks 15 wprowadza wymagania opisane w wytycznej ICH Q9 i ICH Q10 oraz wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące procesu walidacji i zmian w technologii produkcji.

Wprowadzono wymagania „Jakości przez Projekt” na wszystkich etapach rozwoju produktu i procesu.

Przewiduje się, że nowe regulacje wpłyną na redukcję kosztów kwalifikacyjnych i walidacyjnych u wytwórcy lub importera, ponieważ:

1) umożliwiają one użycie wyników testów FAT i SAT na innych etapach kwalifikacji, bez konieczności ich powtarzania na etapie kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej w miejscu wytwarzania;

2) dopuszczają stosowanie reguł określania grup produktów i ocenę „najgorszego przypadku”;

3) oprócz „tradycyjnej walidacji” przewidują możliwość ciągłej weryfikacji procesu lub łączenie strategii tradycyjnej walidacji z bieżącą weryfikacją;

4) wprowadzają okresową weryfikację bieżącego procesu podczas jego cyklu życia bez konieczności powtarzania pełnych badań walidacyjnych.

Nowelizacja Aneksu 15 doprecyzowuje działania kwalifikacyjne i weryfikacyjne w procesach transportu, pakowania i systemów pomocniczych określając wymagania specyficzne dla tych procesów.

Najważniejsze zmiany dotyczące Aneksu 16 polegają na:

1) rozdzielaniu w procesie zwalniania produktu leczniczego etapu certyfikacji (tzw. „zwolnienia jakościowego”) wykonywanego przez Osobę Wykwalifikowaną od etapu zwolnienia do sprzedaży lub na eksport (tzn. przesunięcia do magazynu sprzedaży certyfikowanego produktu leczniczego) wykonywanego przez wyznaczonego pracownika wytwórcy lub importera;

2) doprecyzowaniu wymagań w zakresie odpowiedzialności, osobistych obowiązków i szkoleń Osoby Wykwalifikowanej;

3) doprecyzowaniu, wymagania określonego w art. 39 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, dotyczącego zatrudnienia Osoby Wykwalifikowanej w każdym miejscu wytwarzania;

4) szczegółowym określeniu działań koniecznych w czasie certyfikacji serii produktu leczniczego, które Osoba Wykwalifikowana może delegować odpowiednio przeszkolonym pracownikom lub stronom trzecim;

5) wprowadzeniu wymagań identyfikacji i zarządzania ryzykiem, jeśli pobieranie prób odbywa się w miejscu wytwarzania w kraju trzecim oraz szczegółowych uzgodnień dotyczących pobierania prób w porozumienia technicznym;

6) określeniu wymagań koniecznych do uznania przez Osobę Wykwalifikowaną oceny stosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania u wytwórcy produktu leczniczego, gdy ocena taka została przeprowadzona, przez strony trzecie,

7) doprecyzowaniu wymagań dotyczących certyfikacji produktów z pozwoleniem na import równoległy oraz produktów przepakowanych zarejestrowanych w procedurze centralnej, dla których pozwolenie wydaje Komisja Europejska i które mogą być podlegać dystrybucji równoległej w krajach UE.

8) określeniu sposobu postępowania z nieplanowanymi odchyleniami;

9) określeniu zabezpieczeń, aby seria przed certyfikacją nie została zwolniona z magazynu wytwórcy;

10) określeniu formatu dokumentów jakie winny być wydawane po certyfikacji serii produktu leczniczego: „Potwierdzenie etapu wytwarzania produktu leczniczego”, „Certyfikat serii końcowego produktu leczniczego”.

Przewiduje się, że projektowane rozporządzenie wejdzie w życie z miesięcznym okresem przejściowym, z uwagi na pilną potrzebę dostosowania wymagań w obszarze walidacji i kwalifikacji do obowiązujących w Unii Europejskiej od 1 października 2015 r. Ponadto wprowadzone Aneks 15 nowe strategie prowadzenia działań nie wykluczają stosowania podejścia opisanego w aktualnie obowiązującej wersji Aneksu 15. Przesądono, że do postępowań wszczętych i niezakończonych do dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

Projekt rozporządzenia nie wymaga przedstawienia właściwym instytucjom i organom Unii Europejskiej, w tym Europejskiemu Bankowi Centralnemu celem uzyskania opinii, dokonania powiadomienia, konsultacji albo uzgodnienia projektu. Projektowane rozporządzenie nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. poz. 2039 oraz z 2004 r. poz. 597), w związku z czym projektowane rozporządzenie nie podlega procedurze notyfikacji.

Nazwa projektu Rozporządzenie Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania		Data sporządzenia: 02.01.2017 r.	
Ministerstwo wiodące i ministerstwa współpracujące Ministerstwo Zdrowia		Źródło: Art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. poz. 271, z późn. zm.)	
Osoba odpowiedzialna za projekt w randze Ministra, Sekretarza Stanu lub Podsekretarza Stanu Zbigniew Niewójt – p.o. Głównego Inspektora Farmaceutycznego gif@gif.gov.pl		Nr w wykazie prac Ministra Zdrowia: MZ 484	
Kontakt do opiekuna merytorycznego projektu Monika Okrzesik – Główny specjalista w Departamencie Prawnym w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym monika.okrzesik@gif.gov.pl			
OCENA SKUTKÓW REGULACJI			
1. Jaki problem jest rozwiązywany?			
Pilna potrzeba aktualizacji wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, z powodu publikacji nowych wytycznych Komisji Europejskiej dotyczących kwalifikacji i walidacji (Aneks 15) oraz certyfikacji i zwalniania serii przez Osobę Wykwalifikowaną (Aneks 16).			
2. Rekomendowane rozwiązanie, w tym planowane narzędzia interwencji, i oczekiwany efekt			
Zmiana przepisów zredukuje koszty kwalifikacyjne i walidacyjne dla nowych procesów i okresowego potwierdzania statusu kwalifikacji i walidacji u wytwórcy lub importera.			
3. Jak problem został rozwiązany w innych krajach, w szczególności krajach członkowskich OECD/UE?			
W krajach członkowskich Unii Europejskiej obowiązują te same regulacje.			
4. Podmioty, na które oddziałuje projekt			
Grupa	Wielkość	Źródło danych	Oddziaływanie
Główny Inspektor Farmaceutyczny	1 podmiot	Ustawa	Organ będzie prowadził nadzór nad wytwarzaniem i importem produktów leczniczych w zakresie spełnienia wymagań określonych w projekcie rozporządzenia
Wytwórcy lub importerzy produktu leczniczego, wytwórcy, importerzy lub dystrybutorzy substancji czynnej oraz wytwórcy lub importerzy substancji pomocniczej	Okolo 250 podmiotów	Dane własne organu (GIF)	Wdrożenie zmian w obszarze walidacji i kwalifikacji oraz rozdzielenie czynności potwierdzenia, certyfikacji i zwolnienia serii
5. Informacje na temat zakresu, czasu trwania i podsumowanie wyników konsultacji			
Nie przeprowadzono pre-konsultacji przed opracowaniem projektu.			
Projekt zostanie przekazany do zaopiniowania w trybie przepisów ustawy z dnia 23 maja 1991 r. o związkach zawodowych (Dz. U. z 2015 r. poz. 1881) oraz ustawy z dnia 23 maja 1991 r. o organizacjach pracodawców (Dz. U. z 2015 r. poz. 2029), na okres 21 dni, następującym podmiotom:			
1) NSZZ „Solidarność”; 2) Ogólnopolskie Porozumienie Związków Zawodowych; 3) Forum Związków Zawodowych; 4) Pracodawcy Rzeczypospolitej Polskiej; 5) Konfederacja Lewiatan; 6) Business Centre Club - Związek Pracodawców; 7) Związek Rzemiosła Polskiego.			

W ujęciu niepieniężnym	duże przedsiębiorstwa	
	sektor mikro-, małych i średnich przedsiębiorstw	
	rodzina, obywatele oraz gospodarstwa domowe	
Niemierzalne	(dodaj/usuń)	
	(dodaj/usuń)	
Dodatkowe informacje, w tym wskazanie źródeł danych i przyjętych do obliczeń założeń	Brak wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym funkcjonowanie przedsiębiorców oraz na rodzinę, obywateli i gospodarstwa domowe.	
8. Zmiana obciążeń regulacyjnych (w tym obowiązków informacyjnych) wynikających z projektu		
<input checked="" type="checkbox"/> nie dotyczy		
Wprowadzane są obciążenia poza bezwzględnie wymaganymi przez UE (szczegóły w odwróconej tabeli zgodności).	<input type="checkbox"/> tak <input type="checkbox"/> nie <input checked="" type="checkbox"/> nie dotyczy	
<input type="checkbox"/> zmniejszenie liczby dokumentów <input type="checkbox"/> zmniejszenie liczby procedur <input type="checkbox"/> skrócenie czasu na załatwienie sprawy <input type="checkbox"/> inne:	<input type="checkbox"/> zwiększenie liczby dokumentów <input type="checkbox"/> zwiększenie liczby procedur <input type="checkbox"/> wydłużenie czasu na załatwienie sprawy <input type="checkbox"/> inne:	
Wprowadzane obciążenia są przystosowane do ich elektronizacji.	<input type="checkbox"/> tak <input type="checkbox"/> nie <input checked="" type="checkbox"/> nie dotyczy	
Komentarz:		
9. Wpływ na rynek pracy		
Nie dotyczy.		
10. Wpływ na pozostałe obszary		
<input type="checkbox"/> środowisko naturalne <input type="checkbox"/> sytuacja i rozwój regionalny <input type="checkbox"/> inne:	<input type="checkbox"/> demografia <input type="checkbox"/> mienie państwowe	<input type="checkbox"/> informatyzacja <input checked="" type="checkbox"/> zdrowie
Omówienie wpływu		
Planowane wykonanie przepisów aktu prawnego		
Od dnia, w którym wejdą w życie przepisy rozporządzenia.		
W jaki sposób i kiedy nastąpi ewaluacja efektów projektu oraz jakie mierniki zostaną zastosowane?		
Planowany efekt zostanie osiągnięty po wejściu w życie przepisów projektu.		
Załączniki (istotne dokumenty źródłowe, badania, analizy itp.)		
Brak.		

