

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

Брюксел, 08.12.2017 г.

C(2017) 8179 Окончателен вариант

НАСОКИ

Подробни насоки на Комисията относно добрата производствена практика за изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба, в съответствие с втория абзац на чл. 63(1) от Регламент (ЕС) № 536/2014

Въведение

Настоящите насоки са основани на втория абзац от чл. 63(1) от Регламент (ЕС) № 536/2014¹

Настоящите насоки допълват Делегирания регламент (ЕС) 2017/1569 на Комисията от 23.05.2017 г. за допълнение на Регламент (ЕС) № 536/2014 относно добрата производствена практика при изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба и на разпоредби за провеждане на инспекции², чието правно основание е първия абзац на чл. 63(1) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Настоящите насоки дават информация за подходящите инструменти за справяне с конкретни проблеми по отношение на изпитваните лекарствени продукти и свързаната с тях добра производствена практика. Тези инструменти са достатъчно гъвкави, за да

¹ Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16.04.2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО (ОJ L 158, 27.05.2014 г., стр. 1)

² Делегиран регламент (ЕС) 2017/1569 на Комисията от 23.05.2017 г. за допълнение на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета чрез определяне на принципи и насоки за добра производствена практика при изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба и на разпоредби за провеждане на инспекции (ОJ L 238/12, 16.09.2017 г.)

могат да се приспособят към промени, които настъпват с увеличаването на познанията за процесите и са адекватни за степента на разработване на продукта.

Дефиниция за изпитваните лекарствени продукти е дадена в чл. 2(5) от Регламент (ЕС) № 536/2014, според която „изпитван лекарствен продукт” означава лекарствен продукт, който се изпитва или се използва като референтен, включително като плацебо, в рамките на клинично изпитване, а „производство” означава цялостно и частично производство, а така също и различните процеси на разделяне, опаковане и етикетирание (включително кодиране), съгласно чл. 2 (24) от посочения регламент.

Чл. 63 (1) от Регламент (ЕС) № 536/2014 предвижда, че изпитваните лекарствени продукти се произвеждат при прилагане на производствена практика, която гарантира качеството на тези лекарствени продукти, за да се осигури безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на клиничните данни, получени от клиничното изпитване („добра производствена практика”).

Добрата производствена практика за изпитваните лекарствени продукти е представена в Делегирания регламент (ЕС) № 2017/1569 на Комисията и в настоящите насоки.

Освен това, когато е приложимо, производителите и компетентните органи трябва да вземат предвид и подробните насоки, посочени в чл. 47, ал. 2 на Директива 2001/83/ЕО³, публикувани от Комисията в „Ръководство за добра производствена практика за лекарствени продукти и за изпитвани медицински продукти” (EudraLex, Том 4). Примери за приложимите части от EudraLex, Том 4 за изпитваните лекарствени продукти, които не са специално посочени в настоящите насоки, са Част I, Глави 2 и 6, и Част III.

По отношение на EudraLex, Том 4, Част II, трябва да се отбележи, че Регламент (ЕС) № 536/2014 не предвижда изисквания за добра производствена практика за активните вещества на изпитвани лекарствени продукти. Ако обаче е необходимо да се използва клинично изпитване в подкрепа на заявлението за разрешение за употреба, трябва да се има предвид Част II от EudraLex, Том 4.

³ Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 06.11.2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба

Процедурите трябва да бъдат гъвкави, за да могат да се адаптират към промените, които настъпват с увеличаването на познанията за процесите и трябва да отговарят на етапа на разработване на продуктите.

При клиничните изпитвания може да съществува допълнителен риск за пациентите, в сравнение с тези, лекувани с разрешени лекарствени продукти. Прилагането на добра производствена практика при производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти има за цел да гарантира, че участниците не са изложени на неоправдан риск и резултатите от клиничните изпитвания няма да бъдат компрометирани от неподходящо качество, ниво на безопасност или ефикасност, произтичащи от незадоволителни условия на производство или внос. Също така, целта е да се осигури непрекъснатост на качеството на партидите с един и същ изпитван лекарствен продукт, използван при едно и също или при различни клинични изпитвания, а така също и че промените по време на разработването на изпитвания лекарствен продукт ще бъдат адекватно документирани и обосновани.

Производството на изпитвани лекарствени продукти се характеризира с по-висока сложност в сравнение с разрешените лекарствени продукти, поради липса на фиксирани практики, наличие на различни проекти за клиничните изпитвания и последващия дизайн на опаковките. Рандомизацията и кодирането допринасят за тази сложност с допълнително повишаване на риск от кръстосано замърсяване на продукта и смесване на продуктите. Освен това е възможно информацията за потенциала и токсичността на продукта да е непълна и да липсва пълно валидиране на процеса. Още повече е възможно използване на разрешени продукти, които са преупаковани или модифицирани по някакъв начин. Тези предизвикателства изискват наличието на персонал с отлични познания и обучение в прилагането на добра производствена практика за изпитваните лекарствени продукти. Повишената сложност на производствените операции налага използването и на високоефективна система за качество.

За да могат производителите да прилагат и следват принципите на добрата производствена практика при изпитваните лекарствени продукти, е необходимо да се осигури сътрудничеството между тях и спонсорите на клиничните изпитвания.

Сътрудничеството помежду им следва да бъде описано в техническо споразумение между възложителя и производителя, както е посочено в Съображение 4 от Делегиращия регламент (ЕС) № 2017/1569.

1. Обхват

Настоящите насоки се прилагат при производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба.

По повод изпитваните лекарствени продукти за модерна терапия, чл. 16 от Делегиран Регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569 гласи, че изискванията за добра производствена практика се адаптират към специфичните характеристики на тези продукти с прилагане на подход, базиран на риска, и в съответствие с изискванията за добро производство, приложими за разрешените лекарствени продукти за модерна терапия. Този вид адаптация се разглежда в Насоките за добра производствена практика за лекарствени продукти за модерна терапия⁴. По тази причина настоящите подробни насоки за добра производствена практика за изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба не се прилагат при производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти за модерна терапия.

Възстановяването на изпитвани медицинските продукти не се счита за производство, следователно настоящите насоки не се отнасят за него.

Възстановяването представлява прост процес на разтваряне или диспергиране на изпитван лекарствен продукт при прилагането му на участник в изпитването или разтваряне / смесване на изпитван лекарствен продукт с други вещества, използвани като средство за целите на прилагане на продукта върху участник в изпитването.

Възстановяването не е смесване на няколко съставки, една от които е активното вещество, за получаване на изпитвания лекарствен продукт. Изпитваният лекарствен продукт съществува, преди процесът да бъде определен като възстановяване.

⁴ Насоки на Комисията за добра производствена практика на лекарствени продукти за модерна терапия, EudraLex Том 4, Част IV

Процесът на възстановяване трябва да се извърши колкото се може по-скоро преди момента на прилагане и да бъде отразен в досието за кандидатстване за клинично изпитване и документите, налични в обекта на клиничното изпитване.

Настоящите насоки не се прилагат за процесите, посочени в чл. 61(5) от Регламент (ЕС) № 536/2014. Държавите членки следва да прилагат тези процеси в изпълнение на подходящи и пропорционални за тях изисквания, за да гарантират безопасността, надеждността и стабилността на данните, генерирани при клиничното изпитване.

2. Система за качество на фармацевтичните продукти

Системата за качество на фармацевтичните продукти, която се изисква от производителя, съгласно чл. 5 от Делегирания регламент (ЕС) № 2017/1569 на Комисията и която е надлежно проектирана, създадена и проверена от производителя, трябва да бъде описана в писмени процедури, които вземат предвид EudraLex, Том 4, Част I, Глава 1, според приложимото, за изпитваните лекарствени продукти.

Спецификациите на продукта и производствените инструкции могат да бъдат променяни по време на разработването, но контролът и проследяването на промените трябва да бъдат правилно документирани и поддържани. Отклоненията от предварително дефинираните спецификации и инструкции трябва да бъдат регистрирани и разследвани, с предприемане на подходящи коригиращи и превантивни мерки.

Подборът, квалификацията, одобрението и поддръжката на доставчиците на изходни материали, включително закупуването и приемането им, трябва да бъдат документирани като част от системата за качество на фармацевтичните продукти, за да се гарантира целостта на веригата за доставки и да се предотврати доставката на фалшифицирани продукти. Нивото на надзор трябва да съответства на рисковете,

породени от отделните материали, като се вземе предвид техният източник, процесът на производство, сложността на веригата на доставки и крайната употреба на материала в изпитваните лекарствени продукти. Подкрепящите доказателства за всяко одобрение на доставчик и одобрението на материалите трябва да бъдат подходящо документирани и поддържани.

2.1. Досие със спецификация на продукта

По силата на чл. 2(3) от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569, досието със спецификациите на продуктите обединява и включва всички съществени референтни документи, за да гарантира, че изпитваните лекарствени продукти се произвеждат в съответствие с добрата производствена практика за изпитвани лекарствени продукти и разрешението за клинично изпитване. Досиетата със спецификации на продуктите са един от основните елементи на системата за качество на фармацевтичните продукти.

Приложимите раздели от досието на продуктова спецификация трябва да са на разположение в началото на производството на първата партида от лекарствения продукт, предназначен за клинично изпитване.

Файлът с продуктова спецификация трябва да се актуализира непрекъснато с напредъка в разработването на продукта, като се осигури подходяща възможност за проследяване назад към предишните версии. Файлът трябва да включва или да се позовава като минимум на следните документи:

- i. Спецификации и аналитични методи за изходните материали, опаковъчните материали, междинните продукти, насипните продукти и готовите продукти;
- ii. Производствени методи;
- iii. Тестване и методи по време на производствения процес;
- iv. Одобрено копие на етикета;
- v. Подходящи разрешения за клинични изпитвания и техните изменения, протокол на клиничното изпитване и кодове за рандомизиране, според случая;

- vi. Подходящи технически споразумения с възложители и изпълнители на договори, според случая;
- vii. План за стабилност и доклади;
- viii. Подробности за плановете и мерките за референтни проби и проби за задържане;
- ix. Условия на съхранение и транспорт;
- x. Информация за веригата на доставки, включително местата на производство, опаковане, етикетирание и тестване на изпитваните лекарствени продукти, по възможност под формата на изчерпателна диаграма.

Този списък с документи не е изчерпателен или изключителен.

Съдържанието на файла със спецификациите на продукта варира в зависимост от продукта и етапа на разработка.

Когато производствените етапи се извършват в различни обекти и се следят от различни квалифицирани лица, е допустимо да се водят отделни досиета, които включват само информация, свързана с дейностите в съответните обекти. Производственият обект трябва да има достъп до необходимата документация от досието със спецификацията на продукта, включително промените в нея, за да е възможно изпълнението на съответните дейности.

3. Персонал

Изискванията за персонала са определени в чл. 6 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569. Когато е приложимо, под внимание трябва да се вземе и EudraLex, Том 4, Част I, Глава 2.

Целият персонал, участващ в производството, вноса, съхранението и обработването на изпитваните лекарствени продукти, трябва да бъде подходящо обучен във връзка с изискванията, специфични за тези видове продукти.

Дори когато броят на персонала, участващ в производството или вноса на изпитвани лекарствени продукти, е малък, за всяка партида трябва да се определят отделни лица, отговарящи за производството и контрола на качеството.

Квалифицираното лице трябва да отговаря на условията за квалификация, посочени в чл. 49(2) и (3) от Директива 2001/83/ЕО, съгласно чл. 61(2)(б) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Отговорностите на квалифицираното лице са посочени в чл. 62 от Регламент (ЕС) № 536/2015 и допълнително разяснени в чл. 12 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569.

Квалифицираното лице, което разрешава използването на готовата партида от изпитвани медицински продукти за клиничното изпитване, трябва да гарантира, че са налице системи, които отговарят на изискванията за добра производствена практика и да има отлични познания за разработването на фармацевтичните продукти, процесите от клиничното изследване и веригата за доставки за съответната партида.

4. Помещения и оборудване

Токсичността, силата и потенциалът за създаване на чувствителност на изпитваните лекарствени продукти може да не бъде правилно определен, което засилва необходимостта от свеждане до минимум на всички рискове от кръстосано замърсяване. Дизайнът на оборудването и помещенията, методите за проверка/изпитване и допустимите граници, които се използват след почистването, трябва да отразяват естеството на тези рискове и да отчитат принципите за управление на риска за качеството, описани подробно в EudraLex, Том 4, Част I, Глави 3 и 5.

Необходимо е да се обмисли възможността за производството на кампаниен принцип, когато е подходящо. При избора на почистващ разтворител, трябва да се вземе предвид разтворимостта на продукта.

Необходимо е да се приложи процес за управление на риска за качеството, който включва оценка на силата и токсичността за оценяване и контрол на съществуващите

рискове от кръстосано замърсяване при производството на изпитвани лекарствени продукти. Факторите, които трябва да бъдат взети под внимание включват:

- i. проектиране и използване на помещенията / оборудването;
- ii. поток на персонала и материалите;
- iii. микробиологични контролни мерки;
- iv. физикохимични характеристики на активното вещество;
- v. характеристики на процеса;
- vi. процеси на почистване;
- vii. аналитични възможности, свързани с границите, определени при оценката на изпитваните лекарствени продукти

Помещенията и оборудването трябва да бъдат квалифицирани в съответствие с EudraLex, Том 4, Анекс 15.

5. Документация

Документацията трябва да бъде генерирана и контролирана в съответствие с принципите, описани подробно в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 4. Периодът на съхранение на инструкциите и документите, необходими за доказване на съответствие с добрата производствена практика, трябва да бъде определен в зависимост от вида документ, при спазване на изискването на чл. 8 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569, когато е уместно. Съгласно чл. 8(1) от горепосочения делегиран регламент, документацията включва и досието със спецификацията на продукта. Документите, които са включени в Досието със спецификацията на продуктите, се съхраняват за период от най-малко 5 години, съгласно чл. 8(3) от Делегирания регламент.

Спонсорът има конкретни отговорности за съхраняване на документа от основното досие за клиничното изпитване, съгласно чл. 58 от Регламент (ЕС) № 536/2014 и е задължен да съхранява тази документация в продължение на най-малко 25 години след края на изпитването. Ако спонсорът и производителят са различни лица, спонсорът трябва да се договори с производителя за изпълнението на изискването на спонсора за

съхранение на основното досие за клиничното изпитване. Споразумението за съхраняване на такива документи и вида на документите, които трябва да бъдат запазени, трябва да бъдат определени в споразумение между спонсора и производителя.

5.1. Спецификация и инструкции

Спецификациите за изходните материали, материалите за първичната опаковка, междинните продукти, насипните продукти и готовите продукти, производствените формули и инструкции за обработка и опаковане следва да бъдат възможно най-изчерпателни, като се имат предвид текущите познания. Те трябва да бъдат преоценени по време на разработването и актуализирани при необходимост. Всяка нова версия трябва да вземе предвид последните налични данни, технологията, използвана към момента, регулаторни и фармакопеични разработки, и да позволява проследяване до по-ранните версии на документите. Всички промени трябва да се извършват съгласно писмените процедури, които вземат предвид последиците за качеството на продукта, като стабилност и биоеквивалентност. Процесът на одобрение на инструкциите и промените в тях включва отговорния персонал на производствения обект.

Обосновката за промените трябва да бъде записана, а последиците от тях върху качеството на продукта и всички текущи клинични изпитвания трябва да бъдат проучени и подробно документирани.

5.2. Поръчки

Производителят трябва да запази поръчката за изпитваните лекарствени продукти като част от документацията за партидата. Поръчката трябва да представлява заявка за обработка и/или опаковане на определен брой продукти, и/или тяхното разпространение, и да бъде отправена от или от името на спонсора към производителя. Поръчката трябва да бъде в писмен вид, но е възможно да бъде предадена по електронен път и да бъде достатъчно точна, за да се избегне всякакво двусмислие. Тя трябва да бъде официално разрешена от спонсора или негов представител, и да се посочва досието със спецификацията на продукта и съответния протокол за клинично изпитване, съгласно приложимото.

5.3. Производствени формули и инструкции за обработка

За всяка производствена операция или доставка трябва да бъдат изготвени ясни и адекватни писмени инструкции и записи с помощта на информацията за клиничните проучвания, описана в досието с продуктова спецификация. Записите са особено важни за изготвянето на окончателния вариант на документите, използвани при рутинното производство след като бъде издадено разрешението за употреба.

За изготвянето на подробни писмени инструкции за обработката, опаковането, тестовете за контрол на качеството и съхранението, включително условията на съхранение, трябва да се използва съответната информация от досието с продуктова спецификация.

5.4. Инструкции за опаковане

Обикновено изпитваните лекарствени продукти се опаковат самостоятелно за всеки участник, включен в клиничното изпитване. Броят единици за опаковане трябва да бъде уточнен преди началото на операциите по опаковане, като в него се включват и продуктите, необходими за извършване на контрол на качеството и тези, които ще служат като проби за съхранение. Необходимо е да се извършат достатъчно операции по съгласуване, за да се гарантира, че на всеки етап от обработката е отчетено правилното количество от всеки необходим продукт.

Процедурите следва да описват спецификацията, генерирането, тестването, сигурността, разпространението, обработката и задържането на всеки код за рандомизиране, използван при опаковането на изпитваните лекарствени продукти, както и механизмът за разшифроване на кодовете. Необходимо е да се поддържат подходящи записи.

5.5. Партидна документация

Необходимо е да се води подробна документация за партидите, с точно определена последователност на операциите. Документите трябва да съдържат всички забележки, които служат като обосновка за използваните процедури, както и всички направени

промени, да повишават познанията за продукта, да развиват производствените операции и да отклоняват документите от предварително определените изисквания.

Документите за производство на партии трябва да се съхраняват от производителя в продължение на най-малко 5 години след приключването или официалното преустановяване на последното клинично изпитване, при което е била използвана партидата, както е посочено в чл. 8(3) от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569.

6. Производство

6.1. Опаковъчни материали

Спецификациите и проверките за контрол на качеството трябва да включват измерители, с помощта на които се гарантира защитата от неволно разкриване в резултат от промени във вида между различните партии опаковъчни материали.

6.2. Производствени операции

По време на разработването трябва да се определят критичните параметри и средствата за контрол по време на процеса, които се използват най-често. Временните производствени параметри и средствата за контрол по време на процеси могат да бъдат изведени от досегашния опит, включително този, натрупан при предишни разработки. Ключовият персонал трябва да проведе внимателен преглед, за да формулира необходимите инструкции и да ги приспособява непрекъснато към опита, натрупан при производството. Идентифицираните и контролирани параметри трябва да могат да бъдат обосновани с наличните към момента данни.

В съответствие с член 9(3) от Делегирания регламент, производственият процес не е необходимо да бъде валидиран до степента, в която това се изисква при рутинното производство, но е необходимо се валидира в своята цялост, в зависимост от етапа на развитие на продукта. Той трябва да бъде документиран в съответствие с изискванията, подробно описани в EudraLex, Том 4, Анекс 15. Чл. 9(3) от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569 посочва също така, че производителят определя етапите

на процеса, които осигуряват безопасността на участника и надеждността и стабилността на данните от клиничното изпитване, генерирани по време на провеждането му.

За да се избегне кръстосано замърсяване, трябва да са налице писмени процедури за почистване и аналитични методи за проверка на процеса на почистване.

При стерилните продукти валидирането на стерилизиращите процеси трябва да отговаря на същите стандарти, както и разрешените лекарствени продукти, и да отчита принципите за производство на стерилни лекарствени продукти, подробно описани в EudraLex, Том 4, Анекс 1. По същия начин, когато е необходимо, трябва да бъде доказана инактивацията/ отстраняването на вирусите, както и отстраняването на всякакви други примеси от биологичен произход, за да се гарантира безопасността на биотехнологично получените и биологичните продукти, като се следват научните принципи и техниките, определени в насоките, на разположение в тази област.

Валидирането на асептичните процеси представлява особен проблем, когато партидата е с малък размер; в тези случаи броят на напълнените единици може да бъде максималният брой за пълнене в производството. Ако е осъществимо и съвместимо със симулацията на процеса, по-голям брой единици трябва да се напълнят със среда, за да се постигне по-голяма увереност в получените резултати. Пълненето и запечатването често се извършват на ръка или са полуавтоматизирани, и излагат стерилността на продуктите пред големи предизвикателства, така че е необходимо обучението на операторите и валидирането на асептичната техника на отделните оператори да се третира с повишено внимание.

6.3. Модификация на активните продукти за сравнение

Ако даден продукт бъде модифициран, е необходимо да има налични данни (напр. за стабилност, сравнително разтваряне или бионаличност), с които да се демонстрира, че тези промени не променят значително първоначалните качествени характеристики на продукта.

Срокът на годност, посочен за активните продукти за сравнение върху оригиналната им опаковка, може да не е приложим за продукта, когато е бил преопакован в друг контейнер, който може да не предлага еквивалентна защита или да не е съвместим с продукта. Спонсорът или друго лице, действащо от негово име, трябва да определи подходяща дата за повторна проверка, като се вземе предвид естеството на продукта, характеристиките на контейнера и условията на съхранение, които могат да бъдат подложени за продукта. Тази дата трябва да бъде надлежно обоснована и не трябва да е по-късно от датата, посочена като краен срок на годност върху първоначалния пакет. Необходимо е да има съвместимост между датата на изтичане на срока на годност и продължителността на клиничното изпитване

От активните продукти за сравнение, които са били преопаковани или капсуловани за кодиране, трябва да бъде взета референтна проба в точка, която е представителна за допълнителната обработка и да бъде задържана, тъй като допълнителният етап на обработка може да окаже влияние върху стабилността или да бъде необходим с цел идентификация в случай на разследване на дефекти по качеството, които не се покриват от съхраняваната за търговски цели проба.

6.4. Кодиране на операциите

Когато продуктите са кодирани, трябва да бъдат въведени системи, които гарантират, че е постигнато и се поддържа кодиране, като същевременно се позволява идентифицирането на кодирани продукти, когато това се налага, с номерата на партидите на продуктите преди операцията по кодиране. Необходимо е при спешен случай да може да се извърши бърза идентификация на продукта. Когато отговорността за генерирането на кодовете за рандомизиране е възложена на производителя, той трябва да се погрижи информацията за разкодиране да бъде предоставена на съответния персонал на отговорния изследовател на обекта, преди доставянето на изпитваните лекарствени продукти.

Когато продуктите са кодирани, определената дата на изтичане на срока на годност трябва да е тази на най-скоро изтичащия продукт, за да може да се запази кодирането.

6.5. Опаковане

По време на опаковането на изпитваните лекарствени продукти може да се наложи едновременната обработка на различни продукти на една и съща опаковъчна линия. Рискът от непреднамерено смесване (объркване) на продуктите трябва да бъде сведен до минимум, като се използват подходящи процедури и/или специализирано оборудване, съгласно приложимото, както и да се проведе подходящо обучение на персонала. Трябва да е налична достатъчна документация, за да се докаже, че по време на всяка операция на опаковане продуктите са били подходящо разделени.

При изпитваните лекарствени продукти е вероятно операциите по опаковане и етикетиране да са по-сложни и с по-голяма вероятност за допускане на грешки, които са и по-трудни за откриване, отколкото при разрешените лекарствени продукти, особено когато се използват кодирани продукти с подобен външен вид. Ето защо трябва да се засилят мерките за недопускане на неправилно маркиране, които включват по-добра координация, проверка за освобождаване на линиите и проверки за контрол по време на процесите от подходящо обучен персонал.

Опаковането трябва да гарантира, че изпитваните лекарствени продукти запазват доброто си състояние по време на транспорта и съхранението на междинните спирки. Всеки опит за разопаковане или намеса по външната опаковка по време на транспорта трябва да са ясно видими.

Операции по преопаковане могат да бъдат извършвани от упълномощен персонал в болниците, здравните центрове или клиники, които отговарят на изискванията от чл. 61(5)(а) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

6.6. Етикетиране

Етикетирането на изпитваните лекарствените продукти трябва да отговаря на изискванията на чл. 66, 67, 68 и 69 от Регламент (ЕС) № 536/2014. Списъкът с информацията, която трябва да фигурира върху етикета, е посочен в Анекс VI към посочения регламент. Операциите по етикетиране следва да се извършват в одобрен производствен обект, който отговаря на изискванията на чл. 61(1) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Ако се наложи промяна на срока на валидност, на изпитвания лекарствен продукт се поставя допълнителен етикет. Този допълнителен етикет трябва да посочва новия срок на валидност и да повторя номера на партидата и референтния номер на клиничното изпитване. Той може да бъде положен върху стария срок на годност, но по причини, свързани с контрола на качеството, не може да бъде поставен върху първоначалния номер на партидата.

Операцията по повторно етикетиране трябва да се извършва от подходящо обучен персонал, в съответствие с принципите на добрата производствена практика и специфичните стандартни оперативни процедури, и да се провери от второ лице. Допълнителното маркиране трябва да бъде надлежно документирано в партидната документация. За да се избегнат грешки, допълнителната дейност по етикетиране трябва да се извършва в зона, която е отделена от другите дейности. В началото и края на този процес трябва да се извършва проверка за освобождаване на линията, както и съгласуване на етикетите. Всички несъответствия, открити по време на съгласуването, трябва да бъдат проучени и отчетени преди освобождаването на продуктите.

Операции по повторно етикетиране могат да бъдат извършвани от упълномощен персонал в болниците, здравните центрове или клиники, които отговарят на изискванията от чл. 61(5)(а) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

7. Контрол на качеството

Съгласно чл. 10 от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569, производителят трябва да въведе и поддържа система за контрол на качеството, чието управление е възложено на лице с необходимата квалификация и действа отделно от производството.

Тъй като процесите не могат да бъдат стандартизирани или напълно валидирани, изпитването получава още по-голямо значение за гарантиране на това, че всяка партида отговаря на одобрената спецификация по време на изпитването.

Контролът по качеството на изпитвания лекарствен продукт, включително активен продукт, използван за сравнение, следва да се извършва в съответствие с информацията, предоставената по чл. 25 от Регламент (ЕС) № 536/2014, и разрешена от държавата членка.

Необходимо е да се извърши и документира всяка проверка на ефективността на кодирането.

Периодите на съхранение на проби от изпитваните лекарствени продукти трябва да отговарят на изискванията на чл. 10(4) от Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569.

Пробите се запазват по две причини: първо, за да е налична проба за бъдещи аналитични тестове и второ, за да съществува образец за готовите изпитвани лекарствени продукти, който може да бъде използван при разследване на дефекти в качеството на продукта.

Следователно пробите могат да бъдат разделени в две категории:

- Референтни проби: проби от партида изходни материали, опаковъчни материали или готови продукти, която се съхранява с цел извършване на евентуален анализ, ако се наложи. Когато стабилността на продукта го позволява, трябва да се запазят и референтни проби от критичните междинни етапи, като например тези, за които е необходимо аналитично тестване и освобождаване, или от междинните продукти, които се транспортират извън контрола на производителя.
- Проби за задържане: проби от напълно опакован продукт от готова партида. Съхранява се за целите на идентификация. Например, презентация, опаковка, етикет, листовка в опаковката, номер на партидата, срок на годност, ако възникне необходимост по време на срока на годност на съответната партида.

Възможно е при някои изключителни обстоятелства това изискване да бъде изпълнено без запазване на дубликати на пробите, напр. когато малки количества от дадена

партида се опаковат за различни пазари или при производството на много скъпи лекарствени продукти.

Във връзка с пробите за задържане е допустимо да се съхранява информация, свързана с крайната опаковка, като например писмени, снимкови или електронни материали, ако те осигуряват достатъчно информация, напр. примери за опаковки, етикети и всякакви придружаващи документи, с помощта на които да могат да се извършват разследвания, свързани с употребата на продукта. Ако се използват електронни материали, системата трябва да отговаря на изискванията на EudraLex, Том 4, Анекс 11.

Когато референтните проби и пробите за задържане са еднакви, т.е. напълно опаковани продукти, те могат да се считат за взаимозаменяеми.

Не се очаква запазване на проби от изпитван лекарствен продукт, който се използва като разкрит активен продукт за сравнение в своята оригинална опаковка и произхожда от разрешената верига за доставки в ЕС или от продукт с разрешение за употреба, издадено от национален компетентен орган в ЕС или от Европейската комисия.

Мястото за съхранение на пробите трябва да бъде определено в техническо споразумение между спонсора и производителя(ите) и да осигурява своевременен достъп на компетентните органи.

Референтните проби от готовия продукт трябва да се съхраняват при определени условия на съхранение в ЕС или в трета страна, където са сключени подходящи договорености между Съюза и страната износител, с които се гарантира, че производителят на изпитваните лекарствени продукти прилага стандарти на добра производствена практика, които са еквивалентни като минимум на тези, определени от Съюза. При изключителни обстоятелства, референтните проби от готовия продукт може да бъде съхранявани от производителя в друга трета страна, което обаче трябва да бъде надлежно обосновано и документирано в техническо споразумение между спонсора, вносителя в ЕС и съответния производител в третата страна.

Референтната проба трябва да бъде с достатъчен обем, за да стигне за най-малко две изпитвания на всички критични качества, съгласно досието за съответния изпитван

лекарствен продукт, разрешено от държавата-членка. Всяко изключение от това трябва да бъде обосновано пред националния компетентен орган и съгласувано с него.

8. Освобождаване на партии

Освобождаването на изпитваните лекарствени продукти не трябва да се извършва преди квалифицираното лице да потвърди в съответствие с чл. 62(1) от Регламент (ЕС) № 536/2014, че са спазени изискванията от чл. 63(1) и (3) на Регламент (ЕС) № 536/2014 и тези от чл. 12 на Делегирания регламент на Комисията (ЕС) № 2017/1569.

Задълженията на квалифицираното лице по отношение на изпитваните лекарствени продукти зависят от различните обстоятелства, които могат да възникнат и които са посочени по-долу:

- i. За продуктите, които се произвеждат в рамките на ЕС, но не подлежат на разрешение за употреба в ЕС: задълженията са определени в чл. 62 от Регламент (ЕС) № 536/2014 и чл. 12(1)(а) от Делегирания регламент;
- ii. За продуктите, които произхождат от отворения пазар в рамките на ЕС, в съответствие с чл. 80 (б) от Директива 2001/83/ЕО, и подлежат на разрешение за употреба, издадено от компетентен орган в ЕС, независимо от производствения им произход: задълженията са описани по-горе. Обхватът на сертификацията обаче може да бъде ограничен до гарантиране на това, че продуктите са в съответствие с разрешението за клинично изпитване и с всяка последваща обработка, извършена от производителя за целите на кодиране, специално опаковане и етикетиране за изпитването.
- iii. За продуктите, внесени директно от трета страна: задълженията са определени в чл. 62 от Регламент (ЕС) № 536/2014 и чл. 12(1)(б) от Делегирания регламент. Когато изпитваните лекарствени продукти се внасят от трета страна и са предмет на споразумения, сключени между Съюза и съответната страна, като например Споразумение за взаимно признаване (СВП), е необходимо да се прилагат еквивалентни стандарти за добра производствена практика, при условие че споразумението е приложимо за изпитваните лекарствени продукти. При липса на

СВП, квалифицираното лице трябва да се увери, че се прилагат еквивалентни стандарти за добра производствена практика, като се запознае със системата за качество, въведена от производителя. Това обикновено се случва с проверка на системата за качество на производителя. И в двата случая квалифицираното лице може да даде своето одобрение въз основа на документацията, предоставена от производителя в третата държава и да документира причините за даденото одобрение.

Информацията от досието с продуктова спецификация трябва да бъде използвана като основа за оценката за сертифициране и освобождаване на определена партида от квалифицираното лице, и следователно да бъде достъпна за него.

Оценката, дадена от квалифицираното лице за всяка партида преди освобождаването ѝ, трябва да взема предвид принципите, описани в EudraLex, Том 4, Анекс 16 и може да включва, съгласно приложимото:

- i. Информацията за партидите, включително доклади за контролните мерки, за изпитванията по време на процесите и за освобождаване, доказващи съответствието с досието със спецификацията на продукта, поръчката, протокола и кода за рандомизиране. Тази информация трябва да включва всички отклонения и планирани промени, както и всички допълнителни проверки и тестове, и трябва да бъде надлежно водена и потвърждавана от персонала, упълномощен да прави това, съгласно системата за качеството;
- ii. Условиата на производство;
- iii. Документацията за извършените почистващи процедури;
- iv. Квалификацията на съоръженията, валидирането на процесите и методите;
- v. Проверката на готовите опаковки;
- vi. Резултатите от анализите или тестовете, извършени след вноса, когато е уместно;
- vii. Планът за стабилност и докладите;

- viii. Източникът и проверката на условията за съхранение и транспортиране;
- ix. Докладите от одити относно системата за качество на производителя;
- x. Документите, удостоверяващи, че производителят е упълномощен от компетентните органи в третата държава да произвежда изпитвания лекарствен продукт за износ;
- xi. Когато е приложимо, регулаторните изисквания за разрешение за употреба, приложимите стандарти за добра производствена практика и всяка официална проверка на съответствието с добрата производствена практика;
- xii. Проверка на веригата за доставки, включително производство, опаковане, етикетиране и обекти за тестване на изпитваните лекарствени продукти;
- xiii. Всички фактори, за които квалифицираното лице знае, че са свързани с качеството на партидата.

Доколко уместни са горепосочените елементи зависи от страната на произход на продукта, производителя, статуса на продукта, т.е. дали има или няма разрешение за употреба, издадено от компетентните органи в ЕС или в трета държава, и етапа на разработване на продукта.

Когато изпитваните лекарствени продукти се произвеждат и опаковат в различни обекти, под контрола на различни квалифицирани лица, разпределянето на отговорностите между различните квалифицирани лица във връзка със съответствието на дадена партида трябва да бъде определено в официален документ, одобрен от всички страни.

Когато е необходимо да се потвърди дадено одобрение, квалифицираното лице трябва да се увери, че изпитваните лекарствени продукти са били съхранявани и транспортирани при условия, с които се поддържат качеството на продуктите и сигурността на веригата за доставки. Ситуации от този вид може да се отнасят за продукти с кратък срок на годност, издадени преди окончателното одобрение на

квалифицираното лице или при случаите, когато връщането на изпитваните лекарствени продукти на одобрен производител за повторно етикетиране и преупаковане е реална възможност.

Квалифицираното лице не е задължено да удостоверява продукти, които са преупаковани или със сменен етикет, съгласно чл. 61(5)(а) от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Когато спонсорът делегира на производителя изпълнението на регулаторното освобождаване, освен одобрението от квалифицирано лице, това трябва да бъде договорено в специално споразумение между спонсора и производителя. Необходимо е информацията за справка относно разрешението за клинично изпитване и измененията му да е на разположение в досието със спецификацията на продукта, а производителят трябва да се увери, че всички необходими разрешения за клинично изпитване са налице преди изпращането на продукта за включване в изпитването.

След одобрението им от квалифицираното лице, изпитваните лекарствени продукти трябва да се съхраняват и транспортират при условия, които позволяват поддържане на качеството на продукта и сигурността на веригата на доставка.

9. Дейности, възложени на външни лица

Дейностите, които се възлагат на външни подизпълнители, трябва да бъдат определени, договорени и уредени с писмен договор между възложителя по договора и страната, на която се възлагат дейностите за изпълнение, в съответствие с чл. 13 от Делегирания регламент и принципите, посочени в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 7.

10. Жалби

Необходимо е да се изготвят писмени процедури, описващи действията, които трябва да се предприемат при получаването на жалба в обекта за производство, съхранение или внос. Всички жалби трябва да бъдат документирани и анализирани, за да се установи дали отразяват действителен дефект в качеството или друг проблем.

Процедурите следва да гарантират, че спонсорът е в състояние да анализира жалбите и да прецени дали те представляват известие за сериозно нарушение, както се изисква в чл 52 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Разследването на дефект в качеството трябва да се извършва в съответствие с принципите, описани в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 8.

Заключенията от разследването трябва да бъдат обсъдени своевременно от производителя и спонсора, ако са различни лица. В тези дискусии участват квалифицираното лице и съответните отговорници в клиничното изпитване, за да се прецени потенциалното въздействие върху изпитването, върху разработването на продукти и върху участниците в изпитването.

11.Отзовани и върнати продукти

11.1. Отзоваване

Процедурите за изтегляне на изпитвани лекарствени продукти и документиране на това изтегляне, съгласно член 14 от Делегирания регламент, трябва да бъдат одобрени от спонсора, в сътрудничество с производителя, ако не са едно и също лице. Производителят, изследователят и представителят на спонсора трябва да са запознати със своите задълженията в процедурата по изтегляне. Процедурите за изтегляне на изпитвани лекарствени продукти трябва да съответстват на принципите, описани подробно в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 8.

За да се улесни процесът на отзоваване, е необходимо да се поддържа подробен списък на продуктите, изпращани от производителя.

11.2. Връщания

Върнатите изпитвани лекарствени продукти трябва да бъдат ясно маркирани и съхранявани в специална и подходящо контролирана зона. Необходимо е да се води инвентар на върнатите продукти.

11.3. Унищожаване

Представителят на производителя или на спонсора има право да унищожи изпитваните лекарствени продукти само с предварително писмено разрешение от спонсора. Договореностите, свързани с унищожаването на изпитвани лекарствени продукти, трябва да бъдат описани в протокола. Всяка договорка между спонсора и производителя в тази връзка трябва да бъде включена в техническото споразумение, подписано между тях.

Унищожаването на неизползваните изпитвани лекарствени продукти може да се извърши едва след отчитане на доставените, използваните и възстановените продукти, и след разследване и задоволително разясняване на всяко несъответствие преди одобряване на отчета.

Операциите по унищожаване трябва да се документират, включително с датиран сертификат за унищожаване или разписка за унищожаване за спонсора. Тези документи трябва ясно да идентифицират партидите и/или броя на участниците, както и действително унищожените количества, или да позволяват проследяването им.

ГЛОСАР НА ТЕРМИНИТЕ, ИЗПОЛЗВАНИ В НАСТОЯЩИТЕ НАСОКИ

ТЕРМИН	ДЕФИНИЦИЯ
Кампанийно производство / Производство на кампаниеен принцип	Производство на няколко последователни партиди от един и същ продукт за определен период от време, последвано от подходяща (валидирана) процедура на почистване.
Активен продукт, използван за сравнение	Изпитван лекарствен продукт, използван като референтен продукт или плацебо в клинично изпитване.
Срок на годност	Датата, посочена на контейнера / етикета на изпитваните лекарствени продукти,

	обозначаваща периода, през който изпитваните лекарствени продукти се очаква да запазят годността си, ако се съхраняват при определени условия, и след който не бива да бъдат използвани.
Поръчка	Поръчката представлява заявка за обработване и/или опаковане на определен брой продукти и/или транспортирането им, отправена от спонсора или от негово име към производителя.
Рандомизиране	Процесът на разпределяне на участниците в клинично изпитване в групи за лечение и контролни групи, с използване на случаен принцип за определяне на това кой участник в коя група попада, за да се намали възможността от преднамереност при избора.
Дата на повторно изпитване	Датата, на която даден материал трябва да бъде изпитан повторно, за да се потвърди, че продължава да е годен за употреба.
Изпращане / Транспортиране	Операцията по опаковане и изпращане на поръчан лекарствен продукт за клинично изпитване.

*Подписаната Мария Георгиева Енева удостоверявам верността на извършения от мен превод от английски език на български език на приложения документ: Насоки. Преводът се състои от 25 (двадесет и пет) страници.
Преводач: Мария Георгиева Енева*