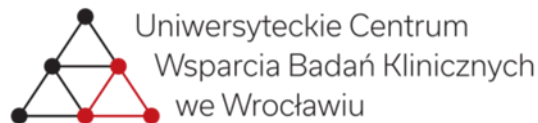


Pozyskiwanie produktu leczniczego do badań klinicznych



Karol Szczudło, mgr farm., specjalista farm. klin.

Specjalista ds. Bezpieczeństwa Terapii

Uniwersyteckie Centrum Wsparcia Badań Klinicznych

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu



Perspektywy pozyskiwania IMP do niekomercyjnych badań klinicznych w świetle krajowych i wspólnotowych przepisów.

ICH GCP

2.12 Badany produkt powinien być wytwarzany, transportowany i przechowywany zgodnie z zasadami GMP (Good Manufacturing Practice). Jego zastosowanie powinno być zgodne z zatwierdzonym protokołem badania klinicznego.

5.13.1 Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego sposobu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Substancja badana powinna być produkowana zgodnie z zasadami Good Manufacturing Practice (GMP), zakodowana i oznakowana w sposób umożliwiający prowadzenie badania metodą ślepej próby - jeśli taka będzie stosowana. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

Możliwości pozyskania IMP

1. Zakup na wolnym rynku IMP dopuszczonego do obrotu bez modyfikacji.
2. Wykorzystanie produktu nie wymagającego pozwolenia/dopuszczonego do obrotu na podstawie odrębnych przepisów.
3. Pozyskanie darowizny.
4. Zakup IMP wytworzonego kontraktowo na potrzeby badania.

Postaci doustne	Postaci parenteralne
opracowanie i rozwój formulacji zgodnie z GMP, zgoda na wytwarzanie, usługi QP, zwolnienie serii, kontrola jakości	w wielu przypadkach gotowy, dopuszczony produkt praktycznie ready to use
opakowanie i oznakowanie u Wytwórcy	oznakowanie możliwe do naniesienia w ośrodku
fixed dose, trudności w przypadku odmiennego dawkowania w różnych wskazaniach, grupach wiekowych/szczególnych grupach pacjentów	możliwość przygotowania dawek indywidualnych dla różnych grup wiekowych, różnych wskazań i dowolnego modyfikowania dawki w każdym momencie
LADMER	DMER
ograniczenia zw. z wytworzeniem placebo	przeciętnie wystarczy 0,9% NaCl
gorsze compliance i kontrola nad AE	pacjent przyjmuje lek w obecności personelu fachowego i w razie AE jest pod opieką gwałtowniejszy charakter AE, odmienny przebieg, reakcje związane z podaniem/wlewem, ryzyko wstrząsu, wynaczynienia etc.

Postaci doustne	Postaci parenteralne
opracowanie i rozwój formulacji zgodnie z GMP, zgoda na wytwarzanie, usługi QP, zwolnienie serii, kontrola jakości	w wielu przypadkach gotowy, dopuszczony produkt praktycznie ready to use
opakowanie i oznakowanie u Wytwórcy	oznakowanie możliwe do naniesienia w ośrodku
fixed dose, trudności w przypadku odmiennego dawkowania w różnych wskazaniach, grupach wiekowych/szczególnych grupach pacjentów	możliwość przygotowania dawek indywidualnych dla różnych grup wiekowych, różnych wskazań i dowolnego modyfikowania dawki w każdym momencie
LADMER	DMER
ograniczenia zw. z wytworzeniem placebo	przeciętnie wystarczy 0,9% NaCl
gorsze compliance i kontrola nad AE	pacjent przyjmuje lek w obecności personelu fachowego i w razie AE jest pod opieką gwałtowniejszy charakter AE, odmienny przebieg, reakcje związane z podaniem/wlewem, ryzyko wstrząsu, wynaczynienia etc.

Postaci do podania miejscowego

Postaci doustne	Postaci parenteralne
opracowanie i rozwój formulacji zgodnie z GMP, zgoda na wytwarzanie, usługi QP, zwolnienie serii, kontrola jakości	w wielu przypadkach gotowy, dopuszczony produkt praktycznie ready to use
opakowanie i oznakowanie u Wytwórcy	oznakowanie możliwe do naniesienia w ośrodku
fixed dose, trudności w przypadku odmiennego dawkowania w różnych wskazaniach, grupach wiekowych/szczególnych grupach pacjentów	możliwość przygotowania dawek indywidualnych dla różnych grup wiekowych, różnych wskazań i dowolnego modyfikowania dawki w każdym momencie
LADMER	DMER
ograniczenia zw. z wytworzeniem placebo	przeciętnie wystarczy 0,9% NaCl
gorsze compliance i kontrola nad AE	pacjent przyjmuje lek w obecności personelu fachowego i w razie AE jest pod opieką, gwałtowniejszy charakter AE, odmienny przebieg, reakcje związane z podaniem/wlewem, ryzyko wstrząsu, wynaczynienia etc.

Postaci do podania miejscowego

Szczegółowe wytyczne KE dot. GMP dla IMP przeznaczonych do stosowania u ludzi (2017)

Reconstitution of investigational medicinal products is not considered manufacturing, and therefore is not covered by this guideline.

The reconstitution is understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject.

Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution.

The process of reconstitution has to be undertaken as close in time as possible to administration and has to be defined in the clinical trial application dossier and document available at the clinical trial site.

These guidelines do not apply to the processes referred to in Article 61(5) of Regulation (EU) No 536/2014. Member States should make those processes subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

Szczegółowe wytyczne KE dot. GMP dla IMP przeznaczonych do stosowania u ludzi (2017)

Reconstitution of investigational medicinal products is not considered manufacturing, and therefore is not covered by this guideline.

The reconstitution is understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject.

Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution.

The process of reconstitution has to be undertaken as close in time as possible to administration and has to be defined in the clinical trial application dossier and document available at the clinical trial site.

These guidelines do not apply to the processes referred to in Article 61(5) of Regulation (EU) No 536/2014. Member States should make those processes subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

Aneks 13 Załącznika nr 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015
w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 61 Pozwolenie na wytwarzanie i import

1. Wytwarzanie i import badanych produktów leczniczych w Unii wymaga uzyskania pozwolenia.

5. Ust. 1 nie stosuje się do następujących procesów:

a) **ponowne oznakowanie lub ponowne pakowanie, w przypadku gdy procesy te są prowadzone w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach przez farmaceutów lub inne osoby prawnie umocowane w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takich czynności oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim;**

b) opracowywanie farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych stosowanych jako badane produkty lecznicze do diagnostyki, w przypadku gdy proces ten jest prowadzony w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach przez farmaceutów lub inne osoby prawnie umocowane w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takiego procesu oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim;

c) **przygotowanie produktów leczniczych, o których mowa w art. 3 pkt 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE, wykorzystywanych jako badane produkty lecznicze, w przypadku gdy proces ten jest prowadzony w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach prawnie umocowanych w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takiego procesu oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim.** (leki recepturowe i oficynalne)

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 63 Wytwarzanie i import

- 1. Badane produkty lecznicze wytwarza się z zastosowaniem praktyki wytwarzania** zapewniającej jakość takich produktów leczniczych w celu zagwarantowania bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności i odporności danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego („**dobra praktyka wytwarzania**”). (...)
- 2. Ust. 1 nie stosuje się do procesów, o których mowa w art. 61 ust. 5.**

Prawda czy opinia?

Wytworzenie IMP *de novo* lub z gotowych produktów dostępnych na wolnym rynku wiąże się z dużym ryzykiem, nakładem energii i kosztów.

Pytanie - czy takie postępowanie jest opłacalne?

Art. 37ia u.p.f.

2. Dane uzyskane w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego nie mogą być wykorzystane w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.

Art. 37ia u.p.f.

3. Sponsor, składając wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego niekomercyjnego, oświadcza, że nie zostały zawarte i nie będą zawarte podczas prowadzenia badania klinicznego jakiegokolwiek porozumienia umożliwiające wykorzystanie danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.

PL niewymagające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Art. 3 u.p.f.

4. Do obrotu dopuszczone są bez konieczności uzyskania pozwolenia, o którym mowa w ust. 1:

- 1) leki recepturowe;
- 2) leki apteczne;
- 3) produkty radiofarmaceutyczne przygotowywane w momencie stosowania w upoważnionych podmiotach leczniczych, z dopuszczonych do obrotu generatorów, zestawów, radionuklidów i prekursorów, zgodnie z instrukcją wytwórcy, oraz radionuklidy w postaci zamkniętych źródeł promieniowania;

ICH GCP

2.12 Badany produkt powinien być wytwarzany, transportowany i przechowywany zgodnie z zasadami GMP (Good Manufacturing Practice). Jego zastosowanie powinno być zgodne z zatwierdzonym protokołem badania klinicznego.

5.13.1 Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego sposobu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Substancja badana powinna być produkowana zgodnie z zasadami Good Manufacturing Practice (GMP), zakodowana i oznakowana w sposób umożliwiający prowadzenie badania metodą ślepej próby - jeśli taka będzie stosowana. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

PL dopuszczone do obrotu, niewymagające pozwolenia

Art. 3 u.p.f. cd

- 4) krew i osocze w pełnym składzie lub komórki krwi pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, z wyłączeniem osocza przetwarzanego w procesie przemysłowym;
- 5) surowce farmaceutyczne nieprzeznaczone do sporządzania leków recepturowych i aptecznych;
- 6) immunologiczne produkty lecznicze weterynaryjne wytworzone z patogenów lub antygenów pochodzących od zwierząt znajdujących się w danym gospodarstwie i przeznaczonych do leczenia zwierząt występujących w tym samym gospodarstwie;
- 7) produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne.

PL dopuszczone do obrotu, niewymagające pozwolenia

Art. 5. Nie wymagają uzyskania pozwolenia:

- 1) produkty lecznicze wykorzystywane wyłącznie do badań naukowych, prowadzonych przez podmioty, o których mowa w art. 7 ust. 1 pkt 1, 2 i 4–8 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, 619 i 1630), prowadzące działalność o profilu medycznym;
- 2) produkty lecznicze wykorzystywane przez wytwórców;
- 3) **badane produkty lecznicze wykorzystywane wyłącznie do badań klinicznych albo badań klinicznych weterynaryjnych, wpisanych do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, oraz**
- 4) półprodukty wytworzone w celu wykorzystania w dalszym procesie wytwórczym realizowanym przez wytwórcę.

Darowizna/Wsparcie

Art. 37 ia u.p.f.

4. Wykorzystanie w badaniu klinicznym niekomercyjnym badanych produktów leczniczych uzyskanych od wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego bezpłatnie lub po obniżonych kosztach, wsparcie merytoryczne lub techniczne wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego wymaga **niezwłocznego** poinformowania właściwej komisji bioetycznej i Prezesa Urzędu.

Darowizna

Konieczność zawarcia stosownych umów określających warunki przekazania IMP (i wymaganej dokumentacji jakościowej), obowiązki wytwórcy i sponsora w zakresie wytwarzania tj. zwolnienia serii do badania, pakowania i oznakowania (zgodnie z akapitem 4 preambuły do rozp. deleg. KE 2017/1569 z 23 maja 2017 r.)

Darowizna - umowy

1. Umowa darowizny z podmiotem odpowiedzialnym.
2. Umowa techniczna z podmiotem wytwarzającym placebo (jeśli dotyczy) i nanoszącym na IMP (w tym placebo) i produkty pomocnicze odpowiednie oznakowanie.
3. Umowa z podmiotem uprawnionym do przechowywania i dystrybucji IMP (w przypadku badań wielośrodkowych)

Przywóz IMP/(I?)MD z zagranicy

Art. 37k u.p.f.

3. **Przywóz z zagranicy** badanych produktów leczniczych oraz sprzętu niezbędnego do prowadzenia badań klinicznych wymaga uzyskania **zaświadczenia Prezesa Urzędu potwierdzającego, że badanie kliniczne zostało wpisane do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych oraz że dany produkt lub sprzęt jest sprowadzany na potrzeby tego badania.**

3a. Sprzętem, o którym mowa w ust. 3, może być w szczególności wyrób medyczny nieoznakowany znakiem CE.

4. Przepis ust. 3 nie dotyczy przywozu badanych produktów leczniczych oraz sprzętu niezbędnego do prowadzenia badań klinicznych z państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

Import równoległy

Art. 37k u.p.f.

Art. 4a. Do obrotu dopuszczone są również produkty lecznicze będące przedmiotem importu równoległego, które uzyskały pozwolenie na import równoległy.

Placebo

„badany produkt leczniczy” oznacza produkt leczniczy, który jest badany lub stosowany w badaniu klinicznym jako produkt referencyjny, w tym jako placebo; (CTR 536/2014)

Placebo

Produkty lecznicze przeznaczone do badań badawczo-rozwojowych nie są objęte zakresem dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (1). Takie produkty lecznicze obejmują produkty lecznicze stosowane w ramach badania klinicznego. Powinny być one objęte szczegółowymi przepisami uwzględniającymi ich szczególne cechy. Ustanawiając te przepisy, należy dokonać rozróżnienia między **badanymi produktami leczniczymi** (testowanym produktem i jego produktami referencyjnymi, w tym placebo) a **pomocniczymi produktami leczniczymi** (produktami leczniczymi stosowanymi w ramach badania klinicznego, lecz nie jako badane produkty lecznicze), **takimi jak produkty lecznicze stosowane w standardowej terapii, czynniki prowokujące, doraźne leki rezerwowe lub produkty stosowane do oceny punktów końcowych w badaniu klinicznym.** Pomocnicze produkty lecznicze nie powinny obejmować leków towarzyszących, tj. leków niezwiązanych z badaniem klinicznym i nieistotnych dla planu badania klinicznego.

Wykorzystanie produktu nie wymagającego pozwolenia na wytwarzanie

Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstytucja

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie lub import jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu. **Zezwolenie nie jest wymagane dla procesu rekonstytucji** przeprowadzanego zgodnie z wymaganiami dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych albo wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie lub import badanego produktu leczniczego, **rekonstytucja jest rozumiana jako prosty proces:**

- 1) rozpuszczania lub rozrabiania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania lub
- 2) rozcieńczania lub mieszania badanego produktu leczniczego (badanych produktów leczniczych) z inną substancją używaną jako nośnik w celu podania go.

Rekonstytucja nie jest mieszaniem kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego. Proces rekonstytucji może być zdefiniowany tylko dla już istniejącego badanego produktu leczniczego. Rekonstytucja ma zostać przeprowadzona tak szybko, jak jest to wykonywalne przed podaniem. **Proces ten ma być zdefiniowany we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub powiązonym dokumencie, dostępnym w ośrodku.**

- Szczegółowe wytyczne KE ws. DPW badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi zgodnie z Rozp. 536/2014 (CTR)
- Aneks 13 Załącznika nr 5 Rozp. MZ z dnia 9 listopada 2015 ws. wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2019 r., poz 728 i z 2020 r. poz. 1868)

Wykorzystanie do BK środków kontrolowanych

- Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii i akty wykonawcze
- Rozp. MZ z dnia 9 listopada 2015 r. ws. wydawania zezwoleń na wytwarzanie, przetwarzanie, przerabianie, przywóz, dystrybucję albo stosowanie w celu prowadzenia badań naukowych środków odurzających, substancji psychotropowych lub prekursorów kategorii 1.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 63 Wytwarzanie i import

1. **Badane produkty lecznicze wytwarza się z zastosowaniem praktyki wytwarzania** zapewniającej jakość takich produktów leczniczych w celu zagwarantowania bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności i odporności danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego („**dobra praktyka wytwarzania**”). (...)

2. Ust. 1 nie stosuje się do procesów, o których mowa w art. 61 ust. 5.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 63 Wytwarzanie i import

- 1. Badane produkty lecznicze wytwarza się z zastosowaniem praktyki wytwarzania** zapewniającej jakość takich produktów leczniczych w celu zagwarantowania bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności i odporności danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego („**dobra praktyka wytwarzania**”). (...)
- 2. Ust. 1 nie stosuje się do procesów, o których mowa w art. 61 ust. 5.**

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 61 Pozwolenie na wytwarzanie i import

1. Wytwarzanie i import badanych produktów leczniczych w Unii wymaga uzyskania pozwolenia.

5. Ust. 1 nie stosuje się do następujących procesów:

a) **ponowne oznakowanie lub ponowne pakowanie, w przypadku gdy procesy te są prowadzone w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach przez farmaceutów lub inne osoby prawnie umocowane w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takich czynności oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim;**

b) opracowywanie farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych stosowanych jako badane produkty lecznicze do diagnostyki, w przypadku gdy proces ten jest prowadzony w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach przez farmaceutów lub inne osoby prawnie umocowane w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takiego procesu oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim;

c) **przygotowanie produktów leczniczych, o których mowa w art. 3 pkt 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE, wykorzystywanych jako badane produkty lecznicze, w przypadku gdy proces ten jest prowadzony w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach prawnie umocowanych w zainteresowanym państwie członkowskim do przeprowadzania takiego procesu oraz jeżeli badane produkty lecznicze są przeznaczone do użycia wyłącznie w szpitalach, ośrodkach zdrowia lub przychodniach biorących udział w tym samym badaniu klinicznym w tym samym państwie członkowskim.** (leki recepturowe i oficynalne)

Dobra Praktyka Wytwarzania. Oznakowanie produktów leczniczych do badań klinicznych.

Oznakowanie produktów leczniczych

Każdy (badany) produkt leczniczy musi być oznakowany.



u.p.f., CTR, GCP, GMP

IMP a wytwarzanie – czyja to...?







Rejestry GIF

<https://www.gov.pl/web/gif/rejestry>

GMP - oznakowanie IMP

(...) wytwarzanie badanych produktów leczniczych w tym pakowanie (etykietowanie) do badań klinicznych produktów referencyjnych musi być prowadzone w miejscu które posiada zezwolenie na wytwarzanie lub import badanego produktu leczniczego, tym samym zgodnie z art. 39 ust 3 pkt 2 u.p.f., w miejscu w którym zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana.

Wyjątek od powyższego stanowi art. 38b ustawy Prawo farmaceutyczne:
„Uzyskanie zezwolenia na wytwarzanie badanych produktów leczniczych nie jest wymagane w przypadku wykonywania czynności polegających na przygotowaniu badanego produktu leczniczego przed użyciem lub zmiany opakowania, gdy czynności te są wykonywane wyłącznie w podmiotach udzielających świadczeń zdrowotnych, w rozumieniu art. 3 ust. 1 pkt 5 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta przez lekarzy, lekarzy dentystów, farmaceutów, techników farmaceutycznych, pielęgniarki lub położne, a badany produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do użycia w tych podmiotach

Tam gdzie pozwalają na to przepisy odrębne, pakowanie i oznakowanie jest wykonywane w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Zgodnie z tymi przepisami, nie wymaga się od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania tych operacji.

pkt 42 Aneksu 13 Załącznika nr 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że te operacje są właściwie udokumentowane i zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Sponsor powinien w tym zakresie korzystać z porad Osoby Wykwalifikowanej. Etykietowanie w ośrodku prowadzącym badania kliniczne obejmuje sytuacje opisane w pkt. 32 Aneksu 13 ww. rozporządzenia: „W odniesieniu do badań klinicznych, następujące informacje są dodane do opakowania oryginalnego, ale nie zastępują one oryginalnej etykiety:

- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza;
- 2) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania”

oraz w pkt 33: „Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, przytwierdza się dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której podaje się nową datę przydatności i powtarza numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii.

Czynność ta jest przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, jest wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania jest wykonana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz jest sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie jest odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii”. Biorąc pod uwagę powyższe, prowadzenie oznakowania badanego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, przy uwzględnieniu ww. wymagań, w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne, nie wymaga od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania i zwolnienia do badań ww. badanego produktu leczniczego.

pkt 33: „Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, przytwierdza się dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której podaje się nową datę przydatności i powtarza numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii.

Czynność ta jest przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, jest wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. **Czynność dodatkowego oznakowania jest wykonana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz jest sprawdzona przez drugą osobę.** Dodatkowe etykietowanie jest odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii”.

ICH GCP

5.13.1 Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego sposobu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Substancja badana powinna być produkowana zgodnie z zasadami Good Manufacturing Practice (GMP), zakodowana i oznakowana w sposób umożliwiający prowadzenie badania metodą ślepej próby - jeśli taka będzie stosowana. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

„pomocniczy produkt leczniczy” oznacza produkt leczniczy stosowany na potrzeby badania klinicznego zgodnie z opisem zawartym w protokole, lecz nie jako badany produkt leczniczy

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 59

Pomocnicze produkty lecznicze

1. W badaniu klinicznym można stosować tylko pomocnicze produkty lecznicze dopuszczone do obrotu.
2. Ust. 1 nie stosuje się w przypadku, gdy w Unii nie jest dostępny żaden pomocniczy produkt leczniczy dopuszczony do obrotu lub gdy nie można w racjonalny sposób oczekiwać, że sponsor będzie stosować pomocniczy produkt leczniczy dopuszczony do obrotu. Takie przypadki uzasadnia się w protokole.
3. Państwa członkowskie zapewniają, aby pomocnicze produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu, mogły być przywożone na ich terytorium w celu wykorzystania tych produktów w badaniu klinicznym zgodnie z ust. 2.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

W razie problemów z dostępnością pomocniczych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu można w uzasadnionych przypadkach wykorzystać w badaniu klinicznym pomocnicze produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu. **Ceny pomocniczych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu nie należy uznawać za czynnik mający wpływ na dostępność takich produktów leczniczych.**

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

ROZDZIAŁ X

OZNAKOWANIE

Artykuł 66

Badane produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu i pomocnicze produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu

1. Na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim badanych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu i pomocniczych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu umieszcza się następujące informacje:

- a) informacje dotyczące osób wyznaczonych do kontaktów lub osób zaangażowanych w badanie kliniczne;
- b) informacje dotyczące badania klinicznego;
- c) informacje dotyczące produktu leczniczego;
- d) informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 66

2. Informacje, które mają być umieszczane na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim, zapewniają bezpieczeństwo uczestników oraz wiarygodność i odporność danych uzyskanych w ramach badania klinicznego, przy uwzględnieniu planu badania klinicznego, w zależności od tego, czy produkty są badanymi lub pomocniczymi produktami leczniczymi, oraz od tego, czy są to produkty o szczególnych cechach.

Informacje, które mają być umieszczane na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim, muszą być wyraźnie czytelne.

Wykaz informacji, które mają być umieszczane na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim, zawarty jest w załączniku VI.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 67

Badane produkty lecznicze dopuszczone do obrotu i pomocnicze produkty lecznicze dopuszczone do obrotu

1. Badane produkty lecznicze dopuszczone do obrotu i pomocnicze produkty lecznicze dopuszczone do obrotu są oznakowane:

- a) zgodnie z art. 66 ust. 1; lub
- b) zgodnie z tytułem V dyrektywy 2001/83/WE.

2. Niezależnie od ust. 1 lit. b), **na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim badanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zamieszcza się dodatkowe informacje dotyczące identyfikacji badania klinicznego oraz osoby wyznaczonej do kontaktów**, w przypadku gdy wymagają tego przewidziane w protokole szczególne okoliczności badania klinicznego ze względu na zapewnienie bezpieczeństwa uczestników lub wiarygodności i odporności danych uzyskanych w ramach badania klinicznego.

Wykaz tych dodatkowych informacji umieszczanych na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym i na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim zawarty jest w załączniku VI sekcja C.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 68

Farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze stosowane jako badane produkty lecznicze lub pomocnicze produkty lecznicze do diagnostyki medycznej

Art. 66 i 67 nie mają zastosowania do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych stosowanych jako badane produkty lecznicze do diagnostyki medycznej lub pomocnicze produkty lecznicze do diagnostyki medycznej. **Produkty, o których mowa w akapicie pierwszym, muszą być odpowiednio oznakowane**, aby zapewnić bezpieczeństwo uczestników oraz wiarygodność i odporność danych uzyskanych w ramach badania klinicznego.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Artykuł 69

Język

Zainteresowane państwo członkowskie określa, w jakim języku mają być podane informacje na oznakowaniu. Produkt leczniczy może być oznakowany w kilku językach.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

ZAŁĄCZNIK VI

OZNAKOWANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH I POMOCNICZYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

A. BADANE PRODUKTY LECZNICZE NIEDOPUSZCZONE DO OBROTU

(...)

B. POMOCNICZE PRODUKTY LECZNICZE NIEDOPUSZCZONE DO OBROTU

(...)

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

ZAŁĄCZNIK VI

OZNAKOWANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH I POMOCNICZYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

A. BADANE PRODUKTY LECZNICZE NIEDOPUSZCZONE DO OBROTU

1. Na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim i opakowaniu zbiorczym zewnętrznym umieszcza się następujące dane szczegółowe:

b) nazwę substancji oraz jej moc lub siłę działania, przy czym **w przypadku zaślepionych badań klinicznych nazwa substancji powinna być umieszczana wraz z nazwą komparatora lub placebo na opakowaniu zarówno badanego produktu leczniczego niedopuszczonego do obrotu, jak i komparatora lub placebo;**

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

C. DODATKOWE OZNAKOWANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH DOPUSZCZONYCH DO OBROTU

7. Zgodnie z art. 67 ust. 2 na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim i opakowaniu zbiorczym zewnętrznym umieszcza się następujące dane szczegółowe:

- a) imię i nazwisko lub nazwę głównej osoby wyznaczonej do kontaktów;
- b) kod referencyjny badania klinicznego pozwalający określić ośrodek badań klinicznych oraz ustalić badacza, sponsora i uczestnika;
- c) napis „Do stosowania jedynie w badaniach klinicznych” lub podobne sformułowanie.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

D. ZASTĘPOWANIE INFORMACJI

8. Każde z danych szczegółowych wymienionych w sekcjach A, B i C, innych niż dane wymienione w pkt 9, można pominąć na oznakowaniu produktu i udostępnić przy pomocy innych środków, na przykład poprzez użycie **scentralizowanego elektronicznego systemu randomizacji lub scentralizowanego systemu informacji**, pod warunkiem że nie zagraża to bezpieczeństwu uczestników oraz wiarygodności i odporności danych. Sytuację taką uzasadnia się w protokole.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

D. ZASTĘPOWANIE INFORMACJI

9. Danych szczegółowych, o których mowa w następujących punktach, nie można pominąć na oznakowaniu produktu:

- a) ust. 1 lit. b), c), d), f), j) oraz k);
- b) b) ust. 4 lit. b), c), e) oraz f);
- c) c) ust. 5 lit. b), c), e) oraz f);
- d) d) ust. 6 lit. b), d), e), h) oraz i).

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Badane i pomocnicze produkty lecznicze powinny być odpowiednio oznakowane w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności i odporności danych uzyskanych w ramach badaniach klinicznych oraz w celu umożliwienia dystrybucji tych produktów w ośrodkach badań klinicznych w całej Unii. Zasady dotyczące oznakowania powinny być dostosowane do ryzyka dla bezpieczeństwa uczestników oraz dla wiarygodności i odporności danych uzyskanych w ramach badań klinicznych.

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Badania w modelu open-label z wykorzystaniem IMP posiadających MA

W przypadku gdy badany lub pomocniczy produkt leczniczy **został już wprowadzony do obrotu jako dopuszczony do obrotu produkt leczniczy** zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE i rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (2), **w badaniach klinicznych, które nie obejmują zaślepiania oznakowania, co do zasady nie powinno być wymagane dodatkowe oznakowanie.**

Rozporządzenie 536/2014 (CTR)

Istnieją ponadto określone produkty, takie jak farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze stosowane jako badany produkt leczniczy do diagnostyki, w przypadku których ogólne zasady oznakowania są nieodpowiednie ze względu na ściśle kontrolowany sposób użycia farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych w badaniach klinicznych.

Ustawa o Badaniach Klinicznych



Outsourcing i kontraktowanie usług magazynowania i transportu produktów leczniczych do ośrodków.

Umowy

1. Umowa zakupu IMP od wytwórcy/podmiotu odpowiedzialnego
2. Umowa techniczna z podmiotem wytwarzającym placebo i nanoszącym na IMP (w tym placebo) i produkty pomocnicze odpowiednie oznakowanie.
3. Umowa z podmiotem uprawnionym do przechowywania i dystrybucji IMP (w przypadku badań wielośrodkowych)

Dobra Praktyka Dystrybucyjna

- Wytyczne KE z dnia 5 listopada 2013 r. w sprawie dobrej praktyki dystrybucyjnej dotyczącej produktów leczniczych do stosowania u ludzi.
- Rozporządzenie MZ z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej (Dz.U. 2017 poz. 509 z późn. zm.)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 26 April 2018
2 EMA/202679/2018
3 Committees and Inspections Department

4 **Guideline on the responsibilities of the sponsor with**
5 **regard to handling and shipping of investigational**
6 **medicinal products for human use in accordance with**
7 **Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice**
8 **Draft**

Adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)	28 November 2017
Adopted by GMPD Inspectors Working Group (GMPD IWG)	5 December 2017
Consultation of the European Commission Ad Hoc Group On Clinical Trials	19 January 2018



Brussels, 8.12.2017
C(2017) 8179 final

Guidelines

Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014



Uniwersyteckie Centrum
Wsparcia Badań Klinicznych
z Ośrodkiem Faz Wczesnych







PYTANIA?

? > !!!

Dziękuję za uwagę!

karol.szczudlo@umw.edu.pl