

ICH SMJERNICA Q10 O FARMACEUTSKOM SISTEMU KVALITETA

SADRŽAJ

1. Farmaceutski sistem kvaliteta	2
1.1. Uvod	2
1.2. Područje primjene	2
1.3. Veza ICH Q10 sa GMP zahtjevima, ISO standardima i ICH Q7	3
1.4. Veza ICH Q10 sa regulatornim pristupima.....	3
1.5. Ciljevi ICH Q10	3
1.6. Omogućivači (enablers): upravljanje znanjem i upravljanje rizikom kvaliteta	4
1.7. Razmatranje dizajna i sadržaja.....	4
1.8. Poslovnik kvaliteta	5
2. Odgovornost rukovodstva.....	5
2.1. Posvećenost rukovodstva.....	5
2.2. Politika kvaliteta.....	6
2.3. Planiranje kvaliteta	6
2.4. Upravljanje resursima	6
2.5. Interna komunikacija.....	6
2.6. Preispitivanje od strane rukovodstva.....	7
2.7. Upravljanje povjerenim aktivnostima i kupljenim materijalima.....	7
2.8. Upravljanje izmjenama u vlasništvu nad proizvodom	7
3. Kontinuirano unapređenje performansi procesa i kvaliteta lijeka.....	7
3.1. Ciljevi faze životnog ciklusa.....	7
3.2. Elementi farmaceutskog sistema kvaliteta.....	8
4. Kontinuirano unapređenje farmaceutskog sistema kvaliteta.....	12
4.1. Preispitivanje farmaceutskog sistema kvaliteta od strane rukovodstva.....	12
4.2. Praćenje unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji utiču na farmaceutski sistem kvaliteta..	12
4.3. Ishodi preispitivanja od strane rukovodstva i praćenje	12
5. Rječnik	13
Aneks 1	15
Aneks 2	16

1. Farmaceutski sistem kvaliteta

1.1. Uvod

Ovaj dokument uspostavlja novu tripartitnu smjernicu ICH koja opisuje model za efektivan sistem upravljanja kvalitetom za farmaceutsku industriju, koji se naziva *Sistem Farmaceutskog Kvaliteta*. Kroz ove smjernice, pojam "sistem farmaceutskog kvaliteta" odnosi se na model ICH Q10.

ICH Q10 opisuje jedan sveobuhvatan model za efektivan sistem farmaceutskog kvaliteta koji se bazira na konceptima kvaliteta Međunarodne organizacije za standardizaciju (International Standards Organisation – ISO), uključuje primjenjive propise Dobre proizvođačke prakse (GMP) i dopunjuje ICH Q8 „Farmaceutski razvoj” i ICH Q9 „Upravljanje rizikom kvaliteta”. ICH Q10 je model za sistem farmaceutskog kvaliteta koji može da bude implementiran u različitim fazama životnog ciklusa lijeka. Većina sadržaja ICH Q10 primjenjivog na mjesta proizvodnje trenutno je određena nacionalnim GMP zahtjevima. ICH Q10 nije namijenjen stvaranju novih očekivanja van trenutnih regulatornih zahtjeva. Posljedično, sadržaj ICH Q10 koji je dodatak trenutnim nacionalnim GMP zahtjevima je opcion.

ICH Q10 prikazuje podršku industrije i regulatornih tijela efektivnom sistemu farmaceutskog kvaliteta da bi se poboljšao kvalitet i dostupnost lijekova širom svijeta u interesu javnog zdravlja. Implementacija ICH Q10 tokom životnog ciklusa lijeka treba da olakša *inovacije* i *kontinuirano poboljšanje* i ojača vezu između farmaceutskog razvoja i aktivnosti proizvodnje.

1.2. Područje primjene

Ova smjernica se primjenjuje na sisteme koji podržavaju razvoj i proizvodnju farmaceutskih supstanci za lijekove (npr. API) i lijekova, uključujući biotehnologiju i biološke proizvode, tokom životnog ciklusa lijeka.

Elementi ICH Q10 se primjenjuju na način koji je prikladan i proporcionalan svakoj od faza životnog ciklusa lijeka, prepoznajući razlike među njima i različite ciljeve svake faze (vidjeti poglavlje 3).

Za potrebe ovih smjernica, životni ciklus lijeka uključuje sljedeće tehničke aktivnosti za nove i postojeće proizvode:

- Farmaceutski razvoj:
 - razvoj aktivnih supstanci;
 - razvoj formulacije (uključujući sistem za zatvaranje);
 - proizvodnja ispitivanih lijekova;
 - razvoj dostavnih sistema (gdje je relevantno);
 - razvoj procesa proizvodnje i transfer serije sa laboratorijskog na proizvodni nivo (*scale-up*);
 - razvoj analitičke metode.
- Transfer tehnologije:
 - transfer novog lijeka u toku razvoja do proizvodnje;
 - transfer u okviru ili između mjesta za proizvodnju i mjesta za kontrolu gotovog lijeka.

- Komercijalna proizvodnja:
 - nabavka i kontrola materijala;
 - obezbjeđivanje prostora, pomoćnih sistema i opreme;
 - proizvodnja (uključujući pakovanje i obilježavanje);
 - kontrola kvaliteta i obezbjeđenje kvaliteta;
 - puštanje lijeka u promet;
 - skladištenje;
 - distribucija (isključujući aktivnosti veledrogerije).
- Prekid proizvodnje:
 - čuvanje dokumentacije;
 - čuvanje uzoraka;
 - nastavak procjene i izvještavanja o lijeku.

1.3. Veza ICH Q10 sa GMP zahtjevima, ISO standardima i ICH Q7

Nacionalni GMP zahtjevi, smjernice ICH Q7, "Vodič Dobre proizvođačke prakse za aktivne farmaceutske sastojke" i smjernice ISO sistema upravljanja kvalitetom su osnov za ICH Q10. Da bi se postigli dolje opisani ciljevi, ICH Q10 uvećava GMP opisujući specifične elemente sistema kvaliteta i odgovornosti rukovodstva. ICH Q10 pruža usaglašeni model za sistem farmaceutskog kvaliteta tokom životnog ciklusa lijeka i namijenjen je upotrebi zajedno sa nacionalnim GMP zahtjevima.

Nacionalni GMP izričito se ne odnose na sve faze životnog ciklusa lijeka (npr. razvoj). Elementi sistema kvaliteta i odgovornosti rukovodstva opisani u ovoj smjernici imaju za cilj da podstaknu upotrebu nauke i pristupa baziranih na riziku u svakoj fazi životnog ciklusa, promovišući time kontinuirano poboljšanje tokom cijelog životnog ciklusa lijeka.

1.4. Veza ICH Q10 sa regulatornim pristupima

Regulatorni pristupi za određeni proizvod ili proizvodno postrojenje su proporcionalni nivou razumijevanja lijeka i procesa, rezultatima *upravljanja rizikom kvaliteta* i efektivnosti farmaceutskog sistema kvaliteta. Kada se implementira, efektivnost farmaceutskog sistema kvaliteta može se uobičajeno procijenjivati tokom regulatorne inspekcije na mjestu proizvodnje. Potencijalne mogućnosti za unapređenje nauke i na riziku zasnovanih regulatornih pristupa utvrđeni su u Aneksu 1. Regulatorni procesi se propiuju na nacionalnom nivou.

1.5. Ciljevi ICH Q10

Implementacija modela Q10 rezultira postizanjem tri glavna cilja koji dopunjuju ili uvećavaju nacionalne GMP zahtjeve.

1.5.1. Postizanje realizacije lijeka

Uspostaviti, implementirati i održavati sistem koji omogućava isporuku lijeka sa atributima kvaliteta koji odgovaraju potrebama pacijenata, zdravstvenih radnika, regulatornih tijela (uključujući usaglašenost sa odobrenim regulatornim obrascima) i ostalih internih i eksternih korisnika.

1.5.2. Uspostaviti i održavati stanje kontrole

Razviti i koristiti efektivne sisteme za praćenje i kontrolu performansi procesa i kvaliteta lijeka, pružajući tako obezbjeđenje kontinuirane pogodnosti i *sposobnosti procesa*. Upravljanje rizikom kvaliteta može da bude korisno u identifikovanju sistema praćenja i kontrole.

1.5.3. Olakšati kontinuirano unapređenje

Identifikovati i implementirati odgovarajuća unapređenja kvaliteta lijeka, unapređenja procesa, smanjenje varijabilnosti, inovacije i unapređenja farmaceutskog sistema kvaliteta, povećavajući tako sposobnost dosljednog ispunjavanja potreba kvaliteta. Upravljanje rizikom kvaliteta može da bude korisno za prepoznavanje i određivanje prioriteta za područja koja se kontinuirano unapređuju.

1.6. Omogućivači (*enablers*): upravljanje znanjem i upravljanje rizikom kvaliteta

Korišćenje *upravljanja znanjem* i upravljanja rizikom kvaliteta omogućavaju kompaniji da i efektivno i uspješno implementira ICH Q10. Omogućivači olakšavaju postizanje ciljeva opisanih u tački 1.5 obezbjeđujući sredstva za nauku i odluke zasnovane na riziku povezane sa kvalitetom lijeka.

1.6.1. Upravljanje znanjem

Znanjem o lijekovima i procesima se upravlja od razvoja preko komercijalnog života lijeka sve do prekida proizvodnje. Na primjer, razvojne aktivnosti koje koriste naučne pristupe pružaju znanje za razumijevanje lijeka i procesa. Upravljanje znanjem je sistemski pristup sticanju, analizi, čuvanju i širenju informacija povezanih sa proizvodima, procesima proizvodnje i komponentama. Izvori znanja uključuju, ali nisu ograničeni na prethodno znanje (javni domen ili interno dokumentovano); studije farmaceutskog razvoja; aktivnosti transfera tehnologije; studije validacije procesa tokom životnog ciklusa lijeka; proizvodno iskustvo; inovacije; kontinuirano unapređenje; i *promjenu upravljačkih* aktivnosti.

1.6.2. Upravljanje rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom kvaliteta je sastavni dio efektivnog farmaceutskog sistema kvaliteta. Može da obezbijedi proaktivni pristup utvrđivanju, naučnoj procjeni i kontroli potencijalnih rizika za kvalitet. Olakšava kontinuirano unapređenje performansi procesa i kvaliteta lijeka tokom životnog ciklusa lijeka. ICH Q9 obezbjeđuje načela i primjere alata za upravljanje rizikom kvaliteta koji mogu da se primijene na različite aspekte farmaceutskog kvaliteta.

1.7. Razmatranje dizajna i sadržaja

- a) Dizajn, organizacija i dokumentacija farmaceutskog sistema kvaliteta moraju da budu dobro strukturirani i jasni kako bi se olakšalo zajedničko razumijevanje i konstantna primjena.
- b) Elementi ICH Q10 se primjenjuju na način koji je prikladan i proporcionalan svakoj fazi životnog ciklusa lijeka, prepoznajući različite ciljeve i znanje dostupno za svaku fazu.
- c) Veličina i složenost aktivnosti kompanije se uzima u obzir prilikom razvoja novog farmaceutskog sistema kvaliteta ili modifikacije postojećeg. Dizajn farmaceutskog sistema kvaliteta sadrži odgovarajuća načela upravljanja rizikom. Dok neki aspekti farmaceutskog

sistema kvaliteta mogu da budu za cijelu kompaniju, a drugi specifični za određeno mjesto, efektivnost farmaceutskog sistema kvaliteta obično se prikazuje na nivou mjesta proizvodnje.

d) Sistem farmaceutskog kvaliteta obuhvata odgovarajuće procese, resurse i odgovornosti da bi se obezbijedila sigurnost u kvalitet *povjerenih aktivnosti* i kupljenih materijala kako je opisano u tački 2.7.

e) Odgovornosti rukovodstva, kako je opisano u poglavlju 2, se identifikuju u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta.

f) Sistem farmaceutskog kvaliteta sadrži sljedeće elemente, kako je opisano u odjeljku 3: praćenje performansi procesa i kvaliteta lijeka, *korektivne i preventivne mjere*, upravljanje izmjenama i pregled upravljanja.

g) *Indikatori performansi*, kako je opisano u poglavlju 4, se identifikuju i koriste za praćenje efektivnosti procesa u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta.

1.8. Poslovník kvaliteta

Uspostavlja se *Poslovník kvaliteta* ili ekvivalentna dokumentacija koja sadrži opis farmaceutskog sistema kvaliteta. Opis uključuje:

a) *Politiku kvaliteta* (vidjeti poglavlje 2);

b) Opseg farmaceutskog sistema kvaliteta;

c) Identifikaciju postupaka farmaceutskog sistema kvaliteta, kao i njihov redosled, veze i međuzavisnosti. Mape procesa i dijagrami mogu da budu korisni alati za vizuelno prikazivanje procesa farmaceutskog sistema kvaliteta;

d) Odgovornosti upravljanja u sistemu farmaceutskog kvaliteta (vidjeti poglavlje 2).

2. Odgovornost rukovodstva

Vođstvo je neophodno za uspostavljanje i održavanje opredjeljenja za kvalitet i performase farmaceutskog sistema kvaliteta u cijeloj kompaniji.

2.1. Posvećenost rukovodstva

a) *Više rukovodstvo* ima krajnju odgovornost da obezbijedi uspostavljanje efektivnog farmaceutskog sistema kvaliteta za postizanje *ciljeva kvaliteta* i da se uloge, odgovornosti i ovlašćenja definišu, komuniciraju i implementiraju u cijeloj kompaniji.

b) Rukovodstvo:

- 1) učestvuje u dizajniranju, implementaciji, praćenju i održavanju efektivnog farmaceutskog sistema kvaliteta;
- 2) prikazuje snažnu i vidljivu podršku sistemu farmaceutskog kvaliteta i obezbjeđuje njegovu implementaciju u cijeloj njihovoj organizaciji;
- 3) obezbjeđuje pravovremenu i efektivnu komunikaciju i postojanje procesa eskalacije za podizanje pitanja kvaliteta na odgovarajuće nivoe upravljanja;
- 4) definiše individualne i kolektivne uloge, odgovornosti, ovlašćenja i međusobne odnose svih organizacionih jedinica povezanih sa sistemom farmaceutskog kvaliteta.

Obezbjeđuje da se te interakcije komuniciraju i razumiju na svim nivoima organizacije. Zahtijeva se nezavisna jedinica/struktura kvaliteta sa ovlašćenjem da ispuni određene odgovornosti farmaceuskog sistema kvaliteta u skladu sa nacionalnim propisima;

- 5) sprovodi upravljačke preglede performansi procesa i kvaliteta lijeka i farmaceuskog sistema kvaliteta;
- 6) zagovara kontinuirano unapređenje;
- 7) angažuje odgovarajuće resurse.

2.2. Politika kvaliteta

- a) Više rukovodstvo uspostavlja politiku kvaliteta koja opisuje sveukupne namjere i smjer kompanije u odnosu na kvalitet.
- b) Politika kvaliteta uključuje očekivanje poštovanja primjenjivih regulatornih zahtjeva i olakšava kontinuirano unapređenje farmaceuskog sistema kvaliteta.
- c) Politika kvaliteta se komunicira na razumljiv način osoblju na svim nivoima kompanije.
- d) Politika kvaliteta se redovno pregleda zbog kontinuirane efektivnost.

2.3. Planiranje kvaliteta

- a) Više rukovodstvo obezbjeđuje da su ciljevi kvaliteta potrebni za implementaciju politike kvaliteta definisani i komunicirani.
- b) Ciljevi kvaliteta treba da imaju podršku na svim relevantnim nivoima kompanije.
- c) Ciljevi kvaliteta se usklađuju sa strategijama kompanije i u skladu su sa politikom kvaliteta.
- d) Rukovodstvo obezbjeđuje odgovarajuće resurse i obuku za postizanje ciljeva kvaliteta.
- e) Indikatori performansi koji mjere napredak u odnosu na ciljeve kvaliteta se uspostavljaju, prate, redovno komuniciraju i prema njima se postupa po potrebi kako je opisano u tački 4.1. ovog dokumenta.

2.4. Upravljanje resursima

- a) Rukovodstvo utvrđuje i obezbjeđuje adekvatne i odgovarajuće resurse (ljudske, finansijske, materijale, prostor i opremu) za implementaciju i održavanje farmaceuskog sistema kvaliteta i kontinuirano unapređenje njegove efektivnosti.
- b) Rukovodstvo obezbjeđuje da se resursi odgovarajuće primjenjuju na određeni proizvod, postupak ili mjesto proizvodnje.

2.5. Interna komunikacija

- a) Rukovodstvo obezbjeđuje uspostavljanje i primjenu odgovarajućih komunikacionih procesa u organizaciji.
- b) Komunikacioni procesi obezbjeđuju protok odgovarajućih informacija između svih nivoa kompanije.
- c) Komunikacioni procesi obezbjeđuju odgovarajuću i pravovremenu eskalaciju određenih pitanja kvaliteta lijeka i farmaceuskog sistema kvaliteta.

2.6. Preispitivanje od strane rukovodstva

- a) Više rukovodstvo je odgovoran za upravljanje sistemom farmaceutskog kvaliteta kroz pregled rukovodstva da bi se obezbijedila njegova trajna prikladnost i efektivnost.
- b) Rukovodstvo procjenjuje zaključke periodičnih pregleda performansi procesa i kvaliteta lijeka i farmaceutskog sistema kvaliteta, kako je opisano u poglavljima 3. i 4.

2.7. Upravljanje povjerenim aktivnostima i kupljenim materijalima

Sistem farmaceutskog kvaliteta, uključujući odgovornosti rukovodstva opisane u ovom odjeljku, proširuje se na kontrolu i pregled svih povjerenih aktivnosti i kvaliteta kupljenih materijala. Farmaceutska kompanija je krajnje odgovorna za obezbjeđivanje uspostavljanja procesa koji osiguravaju kontrolu povjerenih aktivnosti i kvaliteta kupljenih materijala. Ti procesi uključuju upravljanje rizikom kvaliteta i obuhvataju:

- a) Procjenu prije operativnih aktivnosti povjeravanja ili odabira dobavljača materijala, prikladnosti i kompetentnosti druge strane za obavljanje aktivnosti ili obezbjeđivanje materijala korišćenjem definisanog lanca snabdijevanja (npr. provjere, procjene materijala, kvalifikacija);
- b) Definisane odgovornosti i procesa komunikacije za aktivnosti uključenih strana povezane sa kvalitetom. Za povjerene aktivnosti, to se uključuje u pisani sporazum između davaoca ugovora i primaoca ugovora;
- c) Praćenje i pregled performansi primaoca ugovora ili kvaliteta materijala od dobavljača i identifikacija i implementacija svih potrebnih unapređenja;
- d) Nadgledanje ulaznih sastojaka i materijala da bi se obezbijedilo da potiču od odobrenih izvora korišćenjem dogovorenog lanca snabdijevanja.

2.8. Upravljanje izmjenama u vlasništvu nad proizvodom

Kada se promijeni vlasništvo nad proizvodom (npr. kroz nabavke), rukovodstvo razmatra složenost i obezbjeđuje:

- a) Stalnu odgovornost koja je definisana za svaku uključenu kompaniju;
- b) Prenosjenje potrebnih informacija.

3. Kontinuirano unapređenje performansi procesa i kvaliteta lijeka

Ovo poglavlje opisuje ciljeve životnog ciklusa i četiri specifična elementa farmaceutskog sistema kvaliteta koji povećavaju nacionalne zahtjeve za postizanje ciljeva ICH Q10, kako je definisano u tački 1.5. Ne ponavlja sve nacionalne GMP zahtjeve.

3.1. Ciljevi faze životnog ciklusa

Ciljevi svake faze životnog ciklusa lijeka opisani su u nastavku.

3.1.1. Farmaceutski razvoj

Cilj aktivnosti farmaceutskog razvoja je dizajnirati proizvod i njegov proizvodni postupak da bi se konstantno postizale planirane performanse i zadovoljile potrebe pacijenata i zdravstvenih radnika, kao i regulatornih tijela i zahtjeva internih kupaca. Pristupi farmaceutskom razvoju

opisani su u ICH Q8. Rezultati istraživačkih i razvojnih kliničkih studija, iako su izvan opsega ovih smjernica, su inputi za farmaceutski razvoj.

3.1.2. Transfer tehnologije

Cilj aktivnosti transfera tehnologije je transfer lijeka i procesa znanja između razvoja i proizvodnje, i u okviru ili između mjesta proizvodnje, da bi se postigla realizacija lijeka. To znanje formira bazu za proces proizvodnje, strategiju kontrole, pristup procesu validacije i tekuće kontinuirano poboljšanje.

3.1.3. Komercijalna proizvodnja

Ciljevi proizvodnih aktivnosti uključuju postizanje realizacije lijeka, uspostavljanje i održavanje stanja kontrole i olakšavanje kontinuiranog unapređenja. Sistem farmaceutskog kvaliteta obezbjeđuje da je rutinski dostignut željeni kvalitet lijeka, postignute odgovarajuće performanse procesa, niz kontrola je prikladan, identifikovane su i procijenjene mogućnosti unapređenja, a znanje se kontinuirano širi.

3.1.4. Prekid proizvodnje

Cilj aktivnosti prekida proizvodnje je efektivno upravljanje završnom fazom životnog ciklusa lijeka. Za prekid proizvodnje, koristi se unaprijed definisani pristup za upravljanje aktivnostima kao što su čuvanje dokumentacije i uzoraka i kontinuirana procjena lijeka (npr. postupanje sa reklamacijama i stabilnost) i izvještavanje u skladu s regulatornim zahtjevima.

3.2. Elementi farmaceutskog sistema kvaliteta

Elementi opisani u nastavku mogu da budu zahtijevani djelimično prema nacionalnim GMP propisima. Međutim, namjera modela Q10 je da poboljša ove elemente da bi se promovisao pristup životnom ciklusu kvaliteta lijeka. Ta četiri elementa su:

- performanse procesa i sistem praćenja kvaliteta lijeka;
- sistem korektivnih i preventivnog mjera (CAPA);
- sistem upravljanja izmjenama;
- pregled upravljanja performansama procesa i kvaliteta lijeka.

Ti elementi se primjenjuju na način koji je prikladan i proporcionalan svakoj od faza životnog ciklusa lijeka, prepoznajući razlike između njih i različite ciljeve svake faze. Tokom životnog ciklusa lijeka, kompanije se podstiču da procjenjuju mogućnosti za inovativne pristupe za poboljšanje kvaliteta lijeka.

Nakon svakog elementa slijedi tabela primjera primjene elementa u fazama farmaceutskog životnog ciklusa.

3.2.1. Sistem praćenja performansi procesa i kvaliteta lijeka

Farmaceutske kompanije treba da planiraju i sprovode sistem za praćenje performansi procesa i kvaliteta lijeka da bi se osiguralo održavanje stanja kontrole. Efektivan sistem praćenja obezbjeđuje kontinuiranu sposobnost procesa i kontrola za proizvodnju lijeka željenog kvaliteta i identifikaciju oblasti za kontinuirano unapređenje. Sistem praćenja performansi procesa i kvaliteta lijeka:

- a) koristi upravljanje rizikom kvaliteta da bi uspostavio strategiju kontrole. To može da uključuje parametre i atribute povezane sa supstancom lijeka i materijale i komponente lijeka, uslove rada prostora i opreme, kontrole u procesu, specifikacije gotovih lijekova i povezane metode i učestalost nadzora i kontrole. Kontrolna strategija olakšava pravovremene povratne informacije/očekivanje i odgovarajuće korektivne i preventivne mjere;
- b) obezbjeđuje alate za mjerenje i analizu parametara i atributa identifikovanih u strategiji kontrole (npr. alati za upravljanje podacima i statistički alati);
- c) analizira parametre i atribute identifikovane u strategiji kontrole da bi se potvrdila kontinuiranost operativnih aktivnosti u stanju kontrole;
- d) identifikuje izvore varijacija koji utiču na performanse procesa i kvalitet lijeka za potencijalne aktivnosti kontinuiranog unapređenja da se smanje ili kontrolišu varijacije;
- e) uključuje povratne informacije o kvalitetu lijeka iz unutrašnjih i spoljašnjih izvora, npr. reklamacije, odbijanja lijeka, neusaglašenosti, povlačenja, odstupanja, provjere i regulatorne inspekcije i nalazi;
- f) pruža znanje za poboljšanje razumijevanja procesa, obogaćuje dizajn prostora (ako je uspostavljen) i omogućava inovativne pristupe procesu validacije.

Tabela 1. Primjena sistema praćenja performansi procesa i kvaliteta lijeka tokom životnog ciklusa lijeka

Farmaceutski razvoj	Transfer tehnologije	Komercijalna proizvodnja	Prekid proizvodnje
Prikupljeno znanje o procesu i proizvodu i praćenje procesa i lijeka tokom cijelog razvoja mogu da se koriste za uspostavljanje strategije kontrole za proizvodnju.	Praćenje tokom <i>scale-up</i> aktivnosti može da bude preliminarni indikator performansi procesa i uspješne integracije u proizvodnju. Znanje stečeno tokom transfera i <i>scale-up</i> aktivnosti može da bude korisno u daljem razvoju strategije kontrole.	Primjenjuje se dobro definisan sistem za praćenje performansi procesa i kvaliteta lijeka da bi se obezbijedile performanse u stanju kontrole i identifikovala područja za unapređenje.	Nakon prestanka proizvodnje, praćenje, kao što je ispitivanje stabilnosti, nastavlja se do završetka studija. Odgovarajuće mjere na lijeku koji je na tržištu se i dalje sprovode u skladu s nacionalnim propisima.

3.2.2. Sistem korektivnih i preventivnih mjera (CAPA)

Farmaceutske kompanije imaju sistem za implementaciju korektivnih i preventivnih mjera koje proizlaze iz istrage reklamacija, odbijanja lijeka, neusaglašenosti, povlačenja, odstupanja, provjera, regulatornih inspekcija, i nalaza i trendova praćenja performansi procesa i kvaliteta lijeka. Koristi se strukturiran pristup procesu istrage sa ciljem utvrđivanja osnovnog uzroka. Nivo napora, formalnost i dokumentacija istrage proporcionalni su nivou rizika u skladu sa ICH

Q9. CAPA metodologija treba da dovede do unapređenja procesa i boljeg razumijevanja lijeka i procesa.

Tablela 2. Primjena sistema korektivnih i preventivnih mjera tokom životnog ciklusa lijeka

Farmaceutski razvoj	Transfer tehnologije	Komercijalna proizvodnja	Prekid proizvodnje
Istražuje se varijabilnost lijeka ili procesa. CAPA metodologija je korisna kada su korektivne i preventivne mjere inkorporirane u iterativni dizajn i proces razvoja.	CAPA može da se koristi kao efektivan sistem za povratne informacije, predviđanje i kontinuirano poboljšanje.	CAPA se koriste i procjenjuje se efektivnost mjera.	CAPA se nastavljaju nakon ukidanja lijeka. Razmatra se uticaj na proizvod koji ostaje na tržištu, kao i ostali lijekovi na koje je to moglo uticati.

3.2.3. Sistem upravljanja izmjenama

Inovacije, kontinuirano unapređenje, izlazni rezultati procesa i nadzor kvaliteta lijeka i izmjena CAPA aktivnosti. Da bi se izmjene pravilno procijenile, odobrile i implementirale, kompanija uspostavlja efektivan sistem upravljanja izmjenama. Generalno postoji razlika u načinu procesa upravljanja izmjenama prije inicijalnog podnošenja dokumentacije i nakon podnošenja, kada se mogu tražiti izmjene u regulatornom dosijeu u skladu sa nacionalnim regulatornim zahtjevima

Sistem upravljanja izmjenama obezbjeđuje pravovremeno i efektivno kontinuirano unapređenje. Sistem treba da obezbijedi visok stepen sigurnosti kako ne bi bilo nenemjernih posljedica izmjena.

Sistem upravljanja izmjenama uključuje sljedeće, u skladu sa fazom životnog ciklusa:

- a) upravljanje rizikom kvaliteta koristiti se za procjenu predloženih izmjena. Nivo napora i formalnosti procjene proporcionaln je nivou rizika;
- b) predložene izmjene se procjenjuju u odnosu na dozvolu za stavljanje lijeka u promet, uključujući prostor za dizajn, ako je uspostavljen, i/ili trenutno razumijevanje lijeka i procesa. Vršiti se procjena da bi se utvrdilo da li je potrebna izmjena regulatornog podnošenja prema nacionalnim zahtjevima. Kao što je navedeno u ICHQ8, rad u okviru dizajn prostora ne smatra se izmjenom (iz perspektive podnošenja zahtjeva). Međutim, sa stanovišta farmaceutskog sistema kvaliteta, sve izmjene se procjenjuju sistemom upravljanja izmjenama kompanije;
- c) predložene izmjene se procjenjuju od stručnih timova koji daju odgovarajuću stručnost i znanje iz relevantnih područja (npr. farmaceutski razvoj, proizvodnja, kvalitet, regulatorni poslovi i medicina), da bi se osiguralo da je izmjena tehnički opravdana. Uspostavljaju se prospektivni kriterijumi procjene za predloženu izmjenu;
- d) nakon implementacije, preduzima se procjena izmjena da bi se potvrdilo da su postignuti ciljevi izmjene i da nije bilo štetnog uticaja na kvalitet lijeka.

Tabela 3. Primjena sistema upravljanja izmjenama kroz životni ciklus lijeka

Farmaceutski razvoj	Transfer tehnologije	Komercijalna proizvodnja	Prekid proizvodnje
Izmjena je sastavni dio procesa razvoja i dokumentuje se; formalnost postupka upravljanja izmjenama usaglašava se sa fazom farmaceutskog razvoja.	Sistem upravljanja izmjenama obezbjeđuje upravljanje i dokumentaciju prilagođavanja izvršenih u procesu tokom aktivnosti transfera tehnologije.	Za komercijalnu proizvodnju uspostavlja se formalni sistem upravljanja izmjenama. Nadzor od jedinice za kvalitet obezbjeđuje odgovarajuću procjenu baziranu na nauci i riziku.	Sve izmjene nakon prekida proizvodnje prolaze kroz odgovarajući sistem upravljanja izmjenama.

3.2.4. Preispitivanje performansi procesa i kvaliteta lijeka od strane rukovodstva

Pregled rukovodstva obezbjeđuje osiguranje za upravljanje performansama procesa i kvalitetom lijeka tokom životnog ciklusa. Zavisno od veličine i složenosti kompanije, preispitivanje od strane rukovodstva može da bude serija pregleda na različitim nivoima rukovodstva i uključuje pravovremenu i efektivnu komunikaciju i eskalaciju procesa kako bi se odgovarajuća pitanja kvaliteta pokrenula na višem nivou rukovodstva zbog preispitivanja.

- 1) Preispitivanje od strane rukovodstva uključuje:
 - a) rezultate regulatornih inspekcija i nalaza, provjere i druge procjene i preuzetih obaveza prema regulatornim tijelima;
 - b) periodične provjere kvaliteta, koje mogu da uključe:
 - i. mjere zadovoljstva kupaca, kao što su reklamacije na kvalitet lijeka i povlačenja,
 - ii. zaključke o praćenju performansi procesa i kvaliteta lijeka,
 - iii. efektivnost izmjena procesa i lijeka, uključujući one koje proizlaze iz korektivnih i preventivnih mjera;
 - c) Sve aktivnosti praćenja (*follow-up*) iz prethodnih preispitivanja od strane rukovodstva;
- 2) Sistem preispitivanja od strane rukovodstva identifikuje odgovarajuće radnje, kao što su:
 - a. unapređenja proizvodnih procesa i lijekova,
 - b. obezbjeđivanje, obuke i/ili preraspodjela resursa,
 - c. prikupljanje i prenošenje znanja.

Tabela 4. Primjena preispitivanja performansi procesa i kvaliteta lijeka od strane rukovodstva tokom životnog ciklusa lijeka

Farmaceutski razvoj	Transfer tehnologije	Komercijalna proizvodnja	Prekid proizvodnje
Aspekti preispitivanja od strane rukovodstva mogu da se sprovedu da bi se obezbijedila adekvatnost dizajna lijeka i procesa.	Aspekti preispitivanja od strane rukovodstva sprovode se da bi se obezbijedilo da se razvijeni lijek i postupak mogu proizvoditi na komercijalnom nivou.	Preispitivanja od strane rukovodstva je strukturirani sistem, kao što je naprijed opisano i podržava kontinuirano unapređenje.	Preispitivanja od strane rukovodstva uključuje stavke kao što su stabilnost lijeka i reklamacije na kvalitet lijeka.

4. Kontinuirano unapređenje farmaceutskog sistema kvaliteta

Ovo poglavlje opisuje aktivnosti koje se sprovode prilikom upravljanja i kontinuiranog unapređenja farmaceutskog sistema kvaliteta.

4.1. Preispitivanje farmaceutskog sistema kvaliteta od strane rukovodstva

Rukovodstvo mora da ima formalni postupak za povremeni pregled farmaceutskog sistema kvaliteta. Pregled uključuje:

- 1) Mjerenje postizanja ciljeva farmaceutskog sistema kvaliteta;
- 2) Procjena indikatora performansi koji mogu da se koriste za praćenje efektivnosti procesa u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta, kao što su:
 - a) reklamacije, odstupanja, CAPA i procesi upravljanja izmjenama;
 - b) povratne informacije o povjerenim aktivnostima;
 - c) procesi samoprocjene, uključujući procjene rizika, trendove i provjere;
 - d) spoljašnje procjene kao što su regulatorne inspekcije i nalazi i provjere kupaca.

4.2. Praćenje unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji utiču na farmaceutski sistem kvaliteta

Faktori praćeni od rukovodstva mogu da uključuje:

- a) nove propise, smjernice i pitanja kvaliteta koja mogu da utiču na sistem farmaceutskog kvaliteta;
- b) inovacije koje mogu da poboljšaju sistem farmaceutskog kvaliteta;
- c) izmjene u poslovnom okruženju i ciljevima;
- d) izmjene u vlasništvu lijeka

4.3. Ishodi preispitivanja od strane rukovodstva i praćenje

Rezultat pregleda farmaceutskog sistema kvaliteta od rukovodstva i praćenje unutrašnjih i spoljašnjih faktora mogu da uključuje:

- e) unapređenja farmaceutskog sistema kvaliteta i srodnih procesa;

- f) raspodjelu ili preraspodjelu resursa i/ili obuke osoblja;
- g) reviziju politike kvaliteta i ciljeve kvaliteta;
- h) dokumentaciju i pravovremenu i efektivnu komunikaciju rezultata preispitivanja i mjera rukovodstva, uključujući podizanje odgovarajućih pitanja na nivo višeg rukovodstva.

5. Rječnik

Definicije ICH i ISO koriste se u ICH Q10 ako postoje. U svrhu ICH Q10, gdje se riječi "zahtjev", "zahtjevi" ili "potrebno" pojavljuju u ISO definiciji, one nužno ne odražavaju regulatorni zahtjev. Izvor definicije identifikovan je u zagradama nakon definicije. Ako ne postoji odgovarajuća definicija ICH ili ISO, razvijena je definicija ICH Q10.

Sposobnost procesa: Sposobnost procesa da realizuje proizvod koji će ispuniti zahtjeve tog lijeka. Pojam sposobnost procesa takođe se može definisati statističkim terminima. (ISO 9000:2005)

Upravljanje izmjenama: Sistemski pristup predlaganju, ocjenjivanju, odobravanju, sprovođenju i pregledu izmjena. (ICH Q10)

Kontinuirano unapređenje: Ponovljive aktivnosti za povećanje sposobnosti ispunjavanja zahtjeva. (ISO 9000:2005)

Kontrolna strategija: Planirani skup kontrola, izveden iz trenutnog razumijevanja lijeka i procesa, koji osigurava performanse procesa i kvalitet lijeka. Kontrole mogu da uključe parametre i atribute koji se odnose na supstancu lijeka i materijale i komponente lijeka, uslove rada prostora i opreme, kontrole u procesu, specifikacije gotovih lijekova i povezane metode i učestalost praćenja i kontrole. (ICH Q10)

Korektivna mjera: Mjera za eliminisanje uzroka otkrivene neusaglašenosti ili druge neželjene situacije. **NAPOMENA:** Korektivne mjere se preduzimaju da bi se spriječilo ponavljanje, dok se preventivne mjere preuzimaju da bi se spriječila pojava. (ISO 9000:2005)

Dizajn prostora (*design space*): Višedimenzionalna kombinacija i interakcija ulaznih varijabla (npr. atributa materijala) i procesnih parametara za koje je dokazano da pružaju sigurnost u kvalitet. (ICH Q8)

Omogućivač (*enablers*): Alat ili postupak koji pruža sredstva za postizanje cilja. (ICH Q10)

Povratne informacije/Očekivanje:

Povratne informacije: izmjena ili kontrola procesa ili sistema prema njegovim rezultatima ili efektima.

Očekivanje: izmjena ili kontrola procesa pomoću njegovih očekivanih rezultata ili efekata. (Oksfordski rječnik Engleskog jezika, Univerzitet Oksford; 2003).

Povratne informacije/predviđanje mogu da se tehnički primijene u strategijama upravljanja procesima i konceptualno u upravljanju kvalitetom. (ICH Q10)

Inovacija: Uvođenje novih tehnologija ili metodologija. (ICH Q10)

Upravljanje znanjem: Sistemski pristup prikupljanju, analizi, čuvanju i širenju informacija povezanih sa proizvodima, procesima proizvodnje i komponentama. (ICH Q10)

Povjerene aktivnosti: Aktivnosti koje sprovodi primalac ugovora prema pisanom ugovoru sa davaocem ugovora. (ICH Q10)

Indikatori performansi: Mjerljive vrijednosti korišćene za kvantifikaciju ciljeva kvaliteta da bi odrazile performanse organizacije, procesa ili sistema, u nekim oblastima poznate i kao „mjere performansi”. (ICH Q10)

Farmaceutski sistem kvaliteta (*Pharmaceutical Quality System, PQS*): Sistem upravljanja za usmjeravanje i kontrolu farmaceutske kompanije u odnosu na kvalitet. (ICH Q10 zasnovan na ISO 9000:2005)

Preventivna mjera: Mjera za uklanjanje uzroka potencijalne neusaglašenosti ili druge neželjene potencijalne situacije. **NAPOMENA:** Preventivne mjere se preduzimaju da bi se spriječila pojava, dok se korektivne mjere preduzimaju da bi se spriječilo ponavljanje. (ISO 9000:2005)

Realizacija lijeka: Dobijanje lijeka sa atributima kvaliteta koje su odgovarajuće da zadovolje potrebe pacijenata, zdravstvenih radnika i regulatornih tijela (uključujući usklađenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet) i internih zahtjeva kupaca. (ICH Q10)

Kvalitet: stepen do kog skup inernetnih svojstava lijeka, sistema ili postupka ispunjava zahtjeve. (ICH Q9)

Poslovnik kvaliteta: Dokument koji specificira sistem upravljanja kvalitetom organizacije. (ISO 9000:2005)

Ciljevi kvaliteta: Sredstvo za prevođenje politike i strategije kvaliteta u mjerljive aktivnosti. (ICH Q10)

Planiranje kvaliteta: Dio upravljanja kvalitetom usmjeren na postavljanje ciljeva kvaliteta i određivanje potrebnih operativnih procesa i povezanih resursa za ispunjavanje ciljeva kvaliteta. (ISO 9000:2005)

Politika kvaliteta: Sveukupne namjere i pravac organizacije u vezi sa kvalitetom kako ih je službeno izrazio viši rukovodstvo. (ISO 9000: 2005)

Upravljanje rizikom kvaliteta: Sistemski postupak za procjenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika na kvalitet lijeka tokom životnog ciklusa lijeka. (ICH Q9)

Više rukovodstvo: Lica koja upravljaju i kontrolišu kompaniju ili mjesto proizvodnje na najvišem nivou sa ovlašćenjima i odgovornošću za mobilizaciju resursa u okviru kompanije ili mjesta proizvodnje. (ICH Q10 djelimično zasnovan na ISO 9000:2005)

Stanje kontrole: Stanje u kom set kontrola dosljedno objezbjeđuje kontinuiranu performansu procesa i kvalitet lijeka. (ICH Q10).

Aneks 1

Potencijalne mogućnosti za poboljšanje naučnih i regulatornih pristupa zasnovanih na riziku

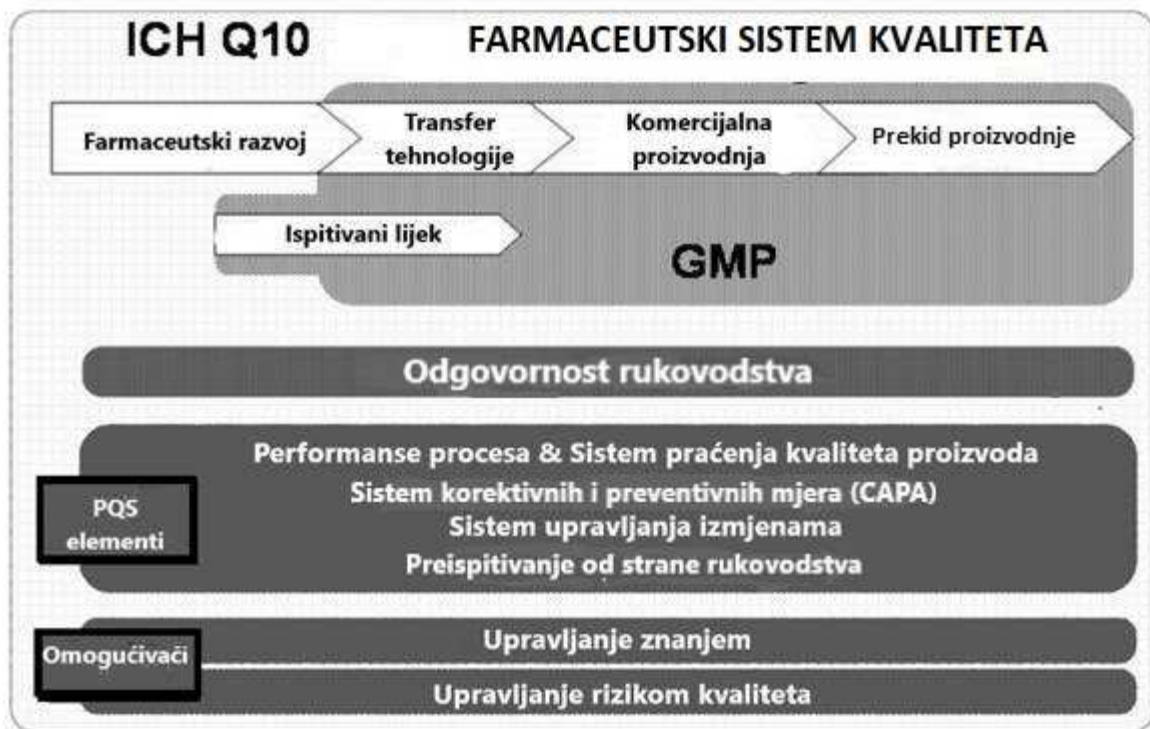
*Napomena: Ovaj aneks odražava potencijalne mogućnosti za poboljšanje regulatornih pristupa.

Stvarni regulatorni postupak određuju nacionalni regulatorni organi.

SCENARIO	POTENCIJALNA PRILIKA
1. Usaglasiti se sa GMP	Usaglašenost – <i>status quo</i>
2. Dokazati efektivan sistem farmaceutskog kvaliteta, uključujući efektivnu upotrebu načela upravljanja rizikom kvaliteta (npr. ICH Q9 i ICH Q10).	Prilika za: povećanje upotrebe pristupa zasnovanih na riziku za regulatorne inspekcije.
3. Dokazati razumijevanje lijeka i procesa, uključujući efektivnu upotrebu načela upravljanja rizikom kvaliteta (npr. ICH Q8 i ICH Q9).	Prilika za: olakšavanje procjene farmaceutskog kvaliteta zasnovane na nauci; omogućiti inovativne pristupe validaciji procesa; uspostaviti mehanizme realizacije u stvarnom vremenu.
4. Dokazati efektivno razumijevanje farmaceutskog sistema kvaliteta i lijeka i procesa, uključujući upotrebu načela upravljanja rizikom kvaliteta (npr. ICH Q8, ICH Q9 i ICH Q10).	Prilika za: povećanje upotrebe pristupa zasnovanih na riziku za regulatorne inspekcije; olakšavanje procjene farmaceutskog kvaliteta zasnovane na nauci; optimizaciju odobrenih izmjena procesa baziranih na nauci i riziku kako bi se maksimalno povećale koristi od inovacija i kontinuiranog unapređenja; omogućavanje inovativnih pristupa validaciji procesa; uspostavljanje mehanizama realizacije u stvarnom vremenu.

Aneks 2

Dijagram modela farmaceutskog sistema kvaliteta ICH Q10



Ovaj dijagram ilustruje glavne osobine modela ICH Q10 farmaceutskog sistema kvaliteta (PQS). PQS pokriva cijeli životni ciklus lijeka, uključujući farmaceutski razvoj, transfer tehnologije, komercijalnu proizvodnju i prekid proizvodnje, kao što je prikazano gornjim dijelom dijagrama. PQS povećava zahtjeve nacionalnog GMP kako je prikazano na dijagramu. Dijagram takođe ilustruje da se nacionalni GMP primjenjuje na proizvodnju ispitivanih lijekova.

Sljedeća vodoravna crta ilustruje važnost odgovornosti rukovodstva objašnjenih u poglavlju 2 za sve faze životnog ciklusa lijeka. Sljedeća vodoravna crta navodi PQS elemente koji služe kao glavni stubovi u modelu PQS. Ti elementi se primjenjuju na odgovarajući i proporcionalan način u svakoj fazi životnog ciklusa prepoznajući prilike za identifikaciju područja za kontinuirano unapređenje.

Donji niz vodoravnih crta ilustruje one koji omogućavaju: upravljanje znanjem i upravljanje rizikom kvaliteta, koji su primjenjivi u svim fazama životnog ciklusa. Ovi omogućivači podržavaju PQS ciljeve postizanja realizacije lijeka, uspostavljanja i održavanja stanja kontrole i olakšavanja kontinuiranog unapređenja.