

Koordinacija GMP inspekcija za lijekove odobrene centralizovanim postupkom

1. Uvod

Ove smjernice treba čitati zajedno sa odredbama standardnog ugovora između Evropske agencije za lijekove (EMA) i nadležnih organa država članica EU.

2. Opseg

Za GMP inspekcije koje sprovode nadležni organi država članica Evropskog ekonomskog prostora (EEA) na zahtjev EMA.

3. Pravni osnov

U svrhu okončanja procjene zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u okviru centralizovanog sistema, Komitet za lijekove za humanu upotrebu (CHMP) ili Komitet za veterinarske lijekove (CVMP) može zahtijevati sprovođenje inspekcije proizvodnog mjesta za lijek u skladu sa članom 8(2) Regulative 726/2004 Evropskog parlamenta i Savjeta i članom 94(4) Regulative 2019/6.

Mogu se zahtijevati i ponovljene (rutinske ponovne) inspekcije u skladu sa odredbama člana 19(3) Regulative 726/2004 Evropskog parlamenta i Savjeta i člana 94(4) Regulative 2019/6.

4. Opšta procedura za GMP inspekciju

4.1 Inspekcijama koje koordinira EMA upravlja se putem aplikacije IRIS.

4.2 Izvještaje o inspekciji pripremaju inspektori imenovanih organa država članica za sve inspekcije koje su naložili CHMP ili CVMP u skladu sa obavezama iz člana 19(3) Regulative 726/2004 i članova 123(1), (4) i 7 Regulative 2019/6.

4.3 Prilikom pripreme izvještaja inspektorima imenovanih organa mogu pomagati eksperti koje imenuju CHMP ili CVMP.

4.4 Prema zahtjevu EMA izvještaj o inspekciji treba da bude sačinjen na engleskom jeziku.

4.5 Sadržaj i format izvještaja treba da budu u skladu sa opisom iz Zbirke procedura Unije (Compilation of Union Procedures).

4.6 Izvještaj treba da pruži odgovor na sva pitanja postavljena od strane izvjestioca, ili su-izvjestioca u vezi sa procjenom proizvodnih aktivnosti i/ili kontrolnih procedura ili bilo kojih drugih specifičnih tema koje su identifikovali CHMP ili CVMP i/ili EMA (npr. prijavljeni problemi, nedostaci kvaliteta), prema potrebi.

4.7 Izvještaj o inspekciji potpisan od strane svih učesnika inspekcije se po završetku dostavlja EMA u rokovima definisanim u relevantnom zahtjevu za inspekciju (rok za izvještavanje).

4.8 EMA će provjerava dostavljene izvještaje o inspekciji u pogledu usaglašenosti sa ovim smjernicama, kao i njihov naučni sadržaj i ukupni kvalitet. Izvještaji za koje Agencija smatra da su manjkavi, nepotpuni ili ispod zahtijevanog naučnog standarda biće vraćeni organima odgovornim za njihovu pripremu uz pisano obrazloženje razloga neprihvatanja i predloženi rok za reviziju, ponovnu inspekciju ili druge korektivne mjere. Kada su u pitanju inspekcije prije izdavanja dozvole, ovaj rok će uzeti u obzir ukupni vremenski okvir usvojen za završetak procjene zahtjeva.

5. Obavještenje od strane aplikanta prije podnošenja zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet

U obavještenju o namjeri podnošenja zahtjeva, podnosioci treba da navedu naziv (uključujući kontakt osobu) i adresu predloženih proizvođača aktivne supstance(i) i gotovog proizvoda, uključujući lokaciju(e) u EEA odgovorne za puštanje serije lijeka u promet. Ukoliko je potrebno, dostaviti šemu povezanosti radi prikaza uloge svih različitih lokacija koje su uključene u proces. Sve lokacije navedene u zahtjevima moraju biti spremne za inspekciju od trenutka podnošenja zahtjeva i moraju biti usaglašene sa EU (ili ekvivalentnom) Dobrom proizvođačkom praksom (GMP).

6. Razlozi za inspekcije

Inspekcije prije izdavanja dozvole

EMA validira podnesene zahtjeve (nove zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, proširenja linije i varijacije) u okviru centralizovanog sistema i utvrđuje da li je potrebna inspekcija lokacije(a) za proizvodnju, kontrolu, puštanje serije i uvoz radi provjere usaglašenosti sa GMP prije nego što se može izdati dozvola za stavljanje u promet ili odobriti varijacija. Odluka o tome da li treba zatražiti od relevantnog komiteta usvajanje zahtjeva za inspekciju prije izdavanja dozvole se donosi u saradnji sa nadležnim nadzornim organom i (su)izvjestiocem. Takve inspekcije se identifikuju u fazi validacije zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ili po prijemu D70/D80 izvještaja o procjeni, i moraju biti zatražene za usvajanje od strane komiteta najkasnije do 90. dana. Inspekcija će obuhvatiti, ali neće biti ograničena na, bilo koje specifične aspekte zahtjeva koje (su)izvjestilac navede u izvještaju(ima) o procjeni za dan 70/80, ili u odgovarajućoj vremenskoj tački za varijacije/proširenja linije.

Rutinske ponovne inspekcije

Kada je lokacija registrovana u dokumentaciji proizvoda odobrenog centralizovanim postupkom (CAP), putem novog zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, proširenja linije ili varijacije, EMA obezbjeđuje da se proizvodne lokacije navedene u centralizovanim dozvolama za stavljanje u promet koje se nalaze u trećim zemljama rutinski ponovo inspektuju u skladu sa dinamikom sprovođenja inspekcija i pristupom zasnovanim na procjeni rizika utvrđenim u Zbirci procedura Unije, radi provjere kontinuirane GMP usaglašenosti, osim ako je na snazi sporazum o međusobnom priznavanju (MRA) ili drugi ekvivalentan sporazum. Ponovne inspekcije lokacija u EEA ili u zemljama u kojima je na snazi MRA ili drugi ekvivalentan sporazum ostaju u nadležnosti relevantnih nacionalnih nadležnih organa ili MRA partnera.

7. Određivanje vodećih i pomoćnih organa

Sve inspekcije koje zahtijeva EMA treba da imaju vodeći i pomoćni organ (organ koji pruža podršku). EMA određuje vodeći i pomoćni organ koji će činiti inspeksijski tim, uzimajući u obzir sljedeće principe.

Vodeći organ je obično jedan od nadzornih organa za jedan ili više proizvoda uključenih u inspekciju. Vodeći organ je obično nadzorni organ koji je posljednji izvršio inspekciju lokacije ili, ako nije bio uključen u prethodnu inspekciju, onaj koji ima veći broj proizvoda. Pomoćni organ je nacionalni nadležni organ koji je izvršio posljednju inspekciju (ako nije nadzorni organ) ili jedan od nadzornih organa za proizvode koji se proizvode/testiraju na lokaciji.

U slučaju da nijedan od nadzornih organa za proizvode uključene u inspekciju ne može da sprovede inspekciju u zahtijevanim rokovima, EMA će zahtijevati od drugih nadležnih organa da sprovedu inspekciju u skladu sa procedurom Unije o delegiranju odgovornosti. U izuzetnim situacijama kada nije dostupan pomoćni organ, inspekciju može sprovesti samo jedan organ (vodeći organ), koji će morati da preuzme dodatne zadatke kako bi nadoknadio odsustvo pomoćnog organa.

U opravdanim slučajevima, ako se može identifikovati samo jedan nadzorni organ za lijekove odobrene centralizovanim postupkom koji su uključeni u inspekciju i postoji nacionalni interes za taj nadzorni organ

u pogledu potrebe za inspekcijama lokacije za nacionalno odobrene proizvode (NAP), taj organ može djelovati i kao vodeći i kao pomoćni organ, uz saglasnost da preuzme dodatni posao i povezane troškove nastale ovom inspekcijom, a takođe pod uslovom da nijedan drugi nacionalni nadležni organ nije obavijestio EMA o interesu da bude pomoćni organ u okviru date inspekcije.

Prilikom određivanja vodećeg i pomoćnog organa, EMA koristi sljedeće kriterijume pri čemu obezbjeđuje adekvatnu raspodjelu obima posla među državama članicama i dosljednost i kontinuitet za inspeksijske lokacije:

1. Nadzorni organ(i) za proizvode uključene u inspekciju. Kada postoji više nadzornih organa za određenu lokaciju, EMA razmatra broj proizvoda (koji će biti pokriveni datom inspekcijom) za svaki nadzorni organ. Treba uzeti u obzir i nacionalni nadležni organ koji je izvršio posljednju inspekciju radi dosljednosti i kontinuiteta.
2. Inspektor iz nacionalnog nadležnog organa izvjestioca i su-izvjestioca (za inspekcije prije izdavanja dozvole).
3. Poziv za volontere unutar GMDP IWG (kao dio posebnog zahtjeva za inspekciju ili godišnjeg programa ponovnih inspekcija).

Za inspekcije prije izdavanja dozvole, prilikom određivanja vodećeg i pomoćnog organa EMA će konsultovati nadzorni organ, (su)izvjestioce, kao i druge inspektorate unutar EEA (ako su potrebni dodatni volonteri). S obzirom na kratak vremenski okvir za sprovođenje inspekcija prije izdavanja dozvole i izvještavanja o njima za CAP lijekove (obično između D80 i D121 postupka procjene zahtjeva), sastav tima mora biti utvrđen što je ranije moguće. Volonteri za iskazivanje interesa za sprovođenje inspekcije prije izdavanja dozvole treba da se prijave u roku od 14 dana, osim ako nije drugačije navedeno.

Za rutinske ponovne inspekcije EMA priprema godišnji plan inspekcija u dogovoru sa inspektoratima EEA iz GMDP IWG. Program rutinskih ponovnih inspekcija osmišljen je da identifikuje vodeće i pomoćne organe za sve registrovane lokacije u trećim zemljama za CAP lijekove, uz adekvatnu raspodjelu obima posla među inspektoratima. Sastav tima treba da bude dogovoren u ranoj fazi radi boljeg planiranja (dvanaest mjeseci prije kraja roka za izvještavanje, ali najmanje devet mjeseci unaprijed). Povratne informacije o predloženim vodećim i pomoćnim inspektoratima u okviru EMA programa ponovnih inspekcija očekuju se tokom termina za konsultacije u okviru sastanaka IWG, osim ako nije drugačije navedeno.

8. Priprema inspekcija

Nakon određivanja vodećeg i pomoćnog organa za bilo koju inspekciju, zajedno sa detaljima inspekcije i rokom za izvještavanje, zahtjev se dostavlja CHMP-u i/ili CVMP-u na usvajanje.

Nacionalni nadležni organi koji učestvuju u usvojenom zahtjevu za inspekciju nominuju inspektore koji će sprovoditi inspekciju i o tome, kao i o ulozi svakog od inspektora, obavještava EMA putem e-pošte (odgovorom na e-mail o najavi inspekcije koja se šalje iz IRIS sistema). Nacionalni nadležni organ mora obezbijediti da su inspektori prije nominovanja obučeni i uvršteni u listu eksperata u EMA bazi podataka. EMA provjerava status dokumentacije o nominaciji eksperata (tj. Izjavu o interesima) prije prihvatanja nominacija. Nakon ove provjere, EMA dodaje inspektore u predmet u IRIS sistemu.

9. Kontakti sa podnosiocem zahtjeva i proizvođačem(ima) koji će biti predmet inspekcije

Nakon što Komitet zatraži inspekciju, EMA obavještava podnosioca zahtjeva/nosioca dozvole za stavljanje u promet (MAH) da će inspekcija biti sprovedena, navodeći detalje o nacionalnim nadležnim organima koji će sprovesti inspekciju i ukazujući na očekivane naknade za inspekciju koje treba isplatiti nakon što EMA primi završni izvještaj o inspekciji.

Naknada za sprovođenje inspekcija se isplaćuje od strane EMA u skladu sa Regulativom (EU) 2024/568 i povezanim radnim aranžmanima o naknadama i troškovima koji se plaćaju Evropskoj agenciji za lijekove, primjenjivim od 1. januara 2025.

Putni troškovi se plaćaju direktno inspektoratima od strane podnosioca zahtjeva/MAH-a u skladu sa članom 1.4 Aneksa IV Regulative (EU) 2024/568.

EMA treba da bude obaviještena o planiranim datumima inspekcije dogovorenim između imenovanih organa (uključujući vodeću i pomoćnu ulogu svakog), kao i o svim eventualnim izmjenama tih datuma. Inspekcija se smatra zakazanom kada su konkretni datumi potvrđeni od strane inspeksijskih nacionalnih nadležnih organa i dostavljeni EMA. Kada više od jednog inspektorata sprovodi inspekciju, datumi se prvo moraju međusobno usaglasiti između inspektora što je prije moguće, prije obavještanja EMA.

Vodeći i pomoćni organi direktno dogovaraju organizaciju sa proizvođačem i, kada je primjereno (bliže datumu inspekcije), najavljuju datume inspekcije lokaciji. U pripremi inspekcije, može se tražiti od proizvođača ili podnosioca zahtjeva/MAH da dostave informacije o lokaciji i operacijama koje će biti predmet inspekcije (obično je to „Site Master File”). Od podnosioca zahtjeva može se tražiti da inspeksijskom timu obezbijedi kopiju relevantnih dijelova dokumentacije.

U slučaju inspekcija u trećim zemljama, inspeksijski organi treba da obavijeste lokalni nadležni organ.

Prije inspekcije, EMA će, putem e-maila ili kroz IRIS sistem, inspeksijskom timu ukazati na sva specifična pitanja identifikovana za naknadno praćenje (follow-up), na primjer ona koja se tiču procjene regulatornog podneska (npr. novi zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, proširenje linije ili varijacija), prethodne inspekcije, uzorkovanja i ispitivanja ili istraga nedostataka kvaliteta.

10. Dostavljanje završnog izvještaja EMA

Nakon završetka izvještaja o inspekciji, tim inspeksijskih organa dostavlja izvještaj EMA (učitavanjem potpisanog izvještaja i Aneksa 1 u folder datog predmeta putem IRIS Network portala). EMA validira izvještaj o inspekciji u skladu sa „GMP inspection report – Union format” kako je definisano u Zbirci procedura Unije, te po potrebi ukazuje na pitanja identifikovana tokom inspekcije inspeksijskim organima. Nakon završetka validacije izvještaja od strane EMA, pokreće se postupak plaćanja organima.

Vodeći organ za inspekciju odgovoran je za izdavanje GMP sertifikata ili izjava o neusaglašenosti u skladu sa zakonodavstvom Unije i za ažuriranje EudraGMDP baze podataka.