



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation
Medical products: quality, safety, innovation



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EU/EEA program za održavanje ekvivalencije u nadzoru nad usaglašenošću sa Dobrom proizvođačkom praksom farmaceutskih kompanija

Sadržaj:

- Uvod
- Svrha
- Obim
- Definicije
- Komponente programa održavanja
- Dosije održavanja
- Nadzor

Naslov	EU/EEA program za održavanje ekvivalencije u nadzoru nad usaglašenošću sa Dobrom proizvođačkom praksom farmaceutskih kompanija.
Datum usvajanja	Maj 2023
Datum stupanja na snagu	9 mjeseci nakon objavljivanja
Zamjenjuje	n/p
Razlog revizije	Nova procedura
Napomene	n/p
Datum posljednje objave:	01.08.2024.
Verzija dokumenta	1

EU/EEA program za održavanje ekvivalencije u nadzoru nad usaglašenošću sa Dobrom proizvođačkom praksom farmaceutskih kompanija

1. Uvod

Prilikom pristupanja nove države članice EU/EEA, Nacionalno nadležno tijelo za farmaceutske proizvode u novoj državi članici smatra se ekvivalentnim svim ostalim nacionalnim nadležnim tijelima (NCA) EU/EEA. Ovo se zasniva na pozitivnom zaključku procjene koju je sprovedla Evropska komisija tokom procesa pristupanja (ekvivalencija sa *acquis communautaire*), koja takođe uključuje procjenu kapaciteta Nacionalnog nadležnog tijela da adekvatno implementira *EU acquis*.

Da bi se postigli i održali ekvivalentni standardi nadzora, nacionalni farmaceutski inspektorati su usvojili zajednički okvir sistema kvaliteta, kako je opisano u *Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information*, na koji se poziva član 3.1 Direktive 2017/1572 i uvodna izjava (69) Regulative 2019/6.

Ekvivalencija se takođe postiže i održava usaglašenom implementacijom i tumačenjem zakonodavstva i smjernica EU kroz rad Radne grupe inspektora za dobru proizvođačku i distributivnu praksu (GMDP IWG) i implementacijom procedura Unije od strane svakog farmaceutskog inspektorata.

Joint Audit Programme (JAP) predstavlja suštinski dio sistema kvaliteta koji su usvojili inspektorati za dobru proizvođačku praksu (GMP) u Evropskom ekonomskom prostoru (EEA), s ciljem da obezbijedi dosljednost GMP programa i standarda usaglašenosti i harmonizovan pristup širom EU/EEA.

Generalno, uspostavljanje i održavanje zajedničkih harmonizovanih standarda i procedura u EU/EEA postiže se kroz:

- Implementaciju *Compilation of Union Procedures on Inspection and Exchange of Information (Community Procedures)*
- Učestvovanje na sastancima Radne grupe inspektora za dobru proizvođačku i distributivnu praksu (GMDP IWG)
- Implementaciju smjernica Unije za dobru proizvođačku praksu
- Učestvovanje na sastancima Heads of Medicines Agencies (HMA)
- Planiranje odgovarajuće i redovne obuke inspektora
- Učestvovanje u zajedničkim inspekcijama sa drugim EU/EEA inspektoratima
- Učestvovanje u auditima inspektorata nacionalnih nadležnih tijela (*Joint Audit Programme*)
- Izradu godišnjih MRA izvještaja o održavanju (*Annual Reports*)
- Učestvovanje u *Benchmarking of Medicines Agencies (BEMA)*

Kako bi se izbjeglo dupliranje napora i podstakla međunarodna harmonizacija, EU/EEA program održavanja treba da obuhvata slične ili iste principe kao i drugi uporedivi programi održavanja, npr. oni koji postoje u okviru MRA ili koje koriste druge organizacije kao što je PIC/S. Takođe, učestvovanje u MRA i PIC/S auditima uz korišćenje procedura usaglašenih sa EU/EEA predstavlja koristan alat za obuku.

2. Svrha

Primarna svrha programa održavanja je obezbjeđivanje adekvatnih i ekvivalentnih standarda primijenjenih u nadzoru farmaceutskih kompanija, kako bi se ispunile obaveze država članica EU/EEA da:

- štite javno i zdravlje životinja

- poštuju pravila jedinstvenog tržišta utvrđena Ugovorom o funkcionisanju Evropske unije i Sporazumom o EEA, i
- razvijaju i održavaju povjerenje i međusobno povjerenje između nacionalnih nadležnih tijela EU/EEA, kao i nadležnih tijela van EU/EEA.

Dalje, program održavanja dovodi do kreiranja „Dosijea održavanja“ (vidjeti Poglavlje 6. *Maintenance Dossier*) za svaki EU/EEA farmaceutski inspektorat, koji će dokumentovati njenu ekvivalenciju i sadržati ili upućivati na neophodne dokaze koji se mogu dostaviti na osnovu obrazloženog zahtjeva tijela EU/EEA (npr. EK ili HMA) i međunarodnih partnera (npr. MRA partneri, međunarodne organizacije kao što su PIC/S, WHO i druge gdje postoje relevantni međunarodni sporazumi).

Razmjena nejavnih informacija u okviru ovog programa podliježe izričitom pristanku predmetnog inspektorata i odgovarajućim sporazumima o povjerljivosti.

Joint Audit Programme grupa za usaglašavanje, vršiće nadzor nad sprovođenjem ovog programa održavanja i izvještavati Radnu grupu GMDP IWG, *Heads of Medicines Agencies* (HMA) i Evropsku komisiju.

3. Obim

Ovaj dokument opisuje elemente potrebne za uspostavljanje i održavanje ekvivalencije između EU/EEA farmaceutskih GMP inspektorata, u pogledu njihove sposobnosti da vrše adekvatan nadzor nad GMP usaglašenošću farmaceutskih kompanija radi zaštite javnog i zdravlja životinja.

4. Definicije

Kako bi se izbjeglo dupliranje definicija i posljedično uvođenje nedosljednosti, daju se samo unakrsne reference.

4.1. Sistem kvaliteta: kako je definisano u proceduri Unije „*Quality Systems Framework for GMP Inspectorates*“

4.2. Farmaceutski inspektorat: kako je definisano u proceduri Unije „*Quality Systems Framework for GMP Inspectorates*“

4.3. *Acquis communautaire* – *Acquis* predstavlja skup zajedničkih prava i obaveza koji su obavezujući za sve zemlje EU, kao članice EU. On se stalno razvija i obuhvata:

- sadržaj, principe i političke ciljeve Ugovora;
- zakonodavstvo usvojeno u primjeni ugovora i sudsku praksu Suda pravde EU;
- deklaracije i rezolucije koje je usvojila EU;
- najbolje prakse koje primjenjuje mreža inspektora EU;
- mjere koje se odnose na zajedničku spoljnu i bezbjednosnu politiku;
- mjere koje se odnose na pravosuđe i unutrašnje poslove;
- međunarodne sporazume koje je zaključila EU i one koje su zemlje članice EU zaključile međusobno u oblasti djelovanja EU.

Zemlje kandidati moraju prihvatiti *acquis* i dokazati da posjeduju adekvatan administrativni kapacitet za implementaciju *acquis*-a prije nego što mogu pristupiti EU. Derogacije od *acquis*-a se odobravaju samo u izuzetnim okolnostima i ograničene su po obimu i vremenu. *Acquis* mora biti inkorporiran u nacionalno zakonodavstvo zemalja kandidata do datuma njihovog pristupanja EU, jer su one od tog datuma obavezne da ga implementiraju i da budu u mogućnosti da dokažu uspostavljanje održive i adekvatne farmaceutske inspektorate / nacionalnog nadležnog tijela.

(<http://eur-lex.europa.eu/summary/glossary/acquis.html>)

5. Komponente programa održavanja

Program održavanja, koji se oslanja na *Joint Audit Programme* (JAP), zasniva se na četiri stuba:

1. Uključivanje u program održavanja

2. Periodično ponovno potvrđivanje ekvivalencije
3. Periodična obuka o zajedničkim standardima
4. Razmjena informacija

5.1. Uključivanje u program održavanja

Nakon pozitivnog zaključka procesa pristupanja EU, na osnovu procjene koju je sprovedla Evropska komisija (ekvivalencija sa *acquis communautaire* i kapacitet za implementaciju *acquis-a*), nove države članice biće uključene u program održavanja i JAP program (vidjeti JAP proceduru, tačka 4.2. Obim). Ispunjavanje ovog uslova uključuje farmaceutski inspektorat u EU/EEA program održavanja.

5.2. Ponovno potvrđivanje ekvivalencije

Ekvivalencija u nadzoru farmaceutске industrije treba da se periodično ponovo potvrđuje u skladu sa JAP procedurom (vidjeti JAP proceduru, tačka 4.2. Obim).

Inspektorat treba redovno da učestvuje na sastancima GMDP IWG (najmanje 90% tokom 5 godina) kako bi se doprinijelo naporima harmonizacije i održalo zajedničko razumijevanje i tumačenje GMP praksi i zahtjeva vezanih za nadzor farmaceutске industrije, npr. onako kako je utvrđeno u *Compilation of Union Procedures* i relevantnom zakonodavstvu EU. Pored toga, očekuje se aktivan doprinos *Joint Audit Programme*-u kroz obezbjedjivanje auditora najmanje svake dvije godine.

5.3. Obuka o zajedničkim standardima

Nacionalna nadležna tijela treba da predvide redovno učešće inspektora na obukama relevantnim za GMP inspekcije i GMP specifične teme, npr. koje organizuju EU zdravstveni programi, nacionalna ili međunarodna tijela kao što je PIC/S ili druga.

Pored toga, treba težiti doprinosu održivoj mreži EU inspektora i održivog nacionalnog farmaceutskog inspektorata kroz redovno učešće u zajedničkim inspekcijama u trećim zemljama sa drugim EU/EEA tijelima. Takođe, zajedničke inspekcije sa MRA partnerima ili učešće u inspekcijama koje proizilaze iz PIC/S zajedničkih posjeta ili EDQM programa su moguće i smatraju se podržavajućim aktivnostima obuke. Ovo će dodatno ojačati kapacitet EU/EEA inspektora i JAP auditora da obezbijede usaglašenost sa GMP inspekcijским sposobnostima i JAP audit procedurama i doprinijeće poboljšanju usaglašenosti sa EU farmaceutskim *acquis*-om i usaglašavanju sa EU farmaceutskom strategijom radi zaštite javnog i zdravlja životinja. Ove zajedničke inspekcije mogu se odnositi na centralno i nacionalno odobrene proizvode ili aktivne supstance. EMA će aktivno promovisati zajedničke inspekcije kao dio svog GMP inspekcijskog programa, dok će farmaceutski inspektorati EU/EEA sarađivati sa Agencijom u skladu sa članom 111 Direktive 2001/83/EC i međusobno u skladu sa članom 137 Regulative 2019/6, i snažno se podstiću da koriste planerski modul EudraGMDP kako bi identifikovali odgovarajuće prilike za zajedničke inspekcije lokacija u trećim zemljama.

5.4. Razmjena informacija

Treba da postoji dokaz o aktivnom učešću u razmjeni informacija, kako je opisano u *Compilation of Union Procedures*, uključujući *rapid alert* obavještenja, EudraGMDP (npr. GMP sertifikati, MIA, izvještaji o neusaglašenosti i planiranje inspekcija u trećim zemljama), defekte proizvoda ili druge obavještajne podatke koji se odnose na rizike povezane sa kvalitetom/bezbjednošću/efikasnošću lijekova i aktivnih supstanci. Ova razmjena informacija se procjenjuje tokom JAP audita.

6. Dosije održavanja

Farmaceutski inspektorat treba da pripremi i održava „Dosije održavanja“ koji obuhvata elemente opisane u Poglavlju 5. Komponente programa održavanja.

Na svakom farmaceutskom inspektoratu je da odluči o formatu i stilu svog dosijea održavanja, ali on mora da uključuje, ili da upućuje na, procedure i dokumente sistema kvaliteta koji definišu i dokazuju aktivnosti i aranžmane inspektorata za održavanje njegove ekvivalencije u nadzoru farmaceutске industrije. Dosije održavanja treba da bude sastavni dio sistema kvaliteta inspektorata uspostavljenog u skladu sa *Compilation of Union Procedures*.

Dosije održavanja treba da sadrži sljedeće informacije (ili upućivanje na njih u sistemu kvaliteta inspektorata):

Šablon dosijea održavanja za EU/EEA farmaceutske inspektorate

1. Početni EU izvještaj o prepristupnom auditu (gdje je dostupan)
2. Godišnji MRA izvještaji (najmanje od posljednjeg JAP audita i u skladu sa nacionalnom arhivskom politikom)
3. Datumi internih audita
4. Izvještaji o auditima od strane MRA partnera, JAP, BEMA ili drugih eksternih programa audita, uključujući i one o ponovljenim auditima
5. Dokaz o učešću na obukama relevantnim za GMP inspekcije i svim drugim relevantnim obukama o novim tehnologijama (dovoljna je referenca na JAP audit izvještaj)
6. Dokaz o učešću u zajedničkim inspekcijama sa drugim EU/EEA inspektoratima i, ako je primjenjivo, sa MRA, EDQM ili PIC/S nadležnim tijelima učesnicima
7. Dokaz o učešću na sastancima GMDP IWG
8. Dokaz o razmjeni informacija kako je opisano u *Compilation of Union Procedures* (dovoljna je referenca na JAP audit izvještaj)
9. Dokaz o redovnom unosu podataka u EudraGMDP (sertifikati, odobrenja, izvještaji o neusaglašenosti i planovi inspekcija) (dovoljna je referenca na JAP audit izvještaj)
10. Drugi relevantni faktori (npr. prisustvo obučених JAP auditora ili relevantne stavke proizašle iz BEMA i HMA sastanaka)
11. Dokaz o održivosti NCA, tj. kapacitetu da obezbijedi usaglašenost sa GMP inspekcijskim procedurama i učestalošću i JAP zahtjevima za audit (dovoljna je referenca na JAP audit izvještaj i, ako je primjenjivo, sporazumi o saradnji sa drugim NCA).

Sadržaj Dosijea održavanja podliježe arhivskoj politici farmaceutskog inspektorata.

7. Nadzor

Najviše rukovodstvo Nacionalnog nadležnog tijela, čiji je dio farmaceutski inspektorat, treba da da formalnu obavezu na preporučene principe sadržane u ovom dokumentu obezbjeđujući da je program održavanja inspektorata dokumentovan i da se sprovodi.

Implementacija i održavanje dosijea opisanog u stavu 6 je u nadležnosti imenovanog lica (lica) odgovornih za sprovođenje funkcije obezbjeđenja kvaliteta, kako je navedeno u procedure Unije „*Quality systems framework for GMP inspectorates*“, tačka 7.3.

Joint Audit Programme Compliance Group će vršiti nadzor na nivou Unije nad pridržavanjem elemenata programa održavanja od strane EU/EEA farmaceutskih inspektorata kroz redovne JAP audite i godišnje MRA izvještaje.

JAP Compliance Group će takođe obezbijediti procjenu statusa ekvivalencije farmaceutskog inspektorata ako to zatraže HMA, GMDP IWG ili Evropska komisija. Takva procjena će se zasnivati na istoriji audita farmaceutskog inspektorata.

8. Finansiranje

Sve troškove nastale u vezi sa programom održavanja snose pojedinačno države članice EU/EEA, osim ako ne postoji poseban budžet obezbijeđen naročito kroz zdravstvene programe Evropske komisije.