

Prikaz procedure za koordinaciju provjere GMP statusa proizvođača u trećim zemljama

1. Provjera statusa usaglašenosti sa GMP proizvođača lijekova i ispitivanih lijekova iz trećih zemalja

1.1 Država članica koja vrši nadzor nosioca dozvole za proizvodnju koji je odgovoran za uvoz proizvoda treba da provjeri status usaglašenosti sa GMP bilo kog proizvođača iz treće zemlje pomenutog u zahtjevu u skladu sa njegovim politikama i procedurama. Ova procjena se sprovodi posebno za proizvod i uključuje informacije dobijene iz MRA zemalja i može se zasnivati na sljedećem:

1.1.1. Izvještaju o inspekciji datog proizvoda ili kategorije proizvoda koju je izvršila država članica koja vrši nadzor, ili

1.1.2. Informacijama koje je dostavio drugi nadležni organ EEA u skladu sa procedurom o razmjeni informacija iz Kompilacije procedura Unije, ili

1.1.3. Izvještaju o inspekciji za dati proizvod ili kategoriju proizvoda koju je izvršio drugi nadležni organ iz EEA, ili

1.1.4. Ili izvještaju o inspekciji ili izjavi o usaglašenosti sa GMP dobijene na osnovu operativnog sporazuma o međusobnom priznavanju između Evropske unije i nadležnih organa u zemlji MRA u kojoj se proizvođač nalazi, ili

1.1.5. Ili izvještaju o inspekciji sa jasnom izjavom o GMP ili izjavi o usaglašenosti sa GMP koja je dobijena na osnovu operativnog sporazuma o uzajamnom priznavanju između Evropske unije i nadležnih organa MRA zemlje, ako djelokrug operativnog sporazuma o uzajamnom priznavanju uključuje te inspekcije treće zemlje i nije ograničen teritorijalnim pravilima na nadležnost MRA partnera. Ako dati proizvodi i proizvodne linije nijesu obuhvaćeni inspekcijom partnera MRA, nadzorno tijelo EU/EEA može razmotriti inspekciju EEA.

Ako je GMP sertifikat izdao partner MRA, regulatorno tijelo koje vrši provjeru statusa usaglašenosti sa GMP treba da dobije ovaj dokument. GMP sertifikat ne bi trebalo da bude stariji od tri godine i može se dobiti iz centralne baze podataka (npr. EudraGMDP baza podataka), MRA partnera koji ga je izdao ili iz proizvodnog mjesta i može se verifikovati kod MRA partnera koji ga je izdao. Ako dobijeni GMP sertifikat ima zadovoljavajući nivo informacija, može biti prihvaćen.

1.2 Aktivatori (pokretači) i faktori rizika za inspekcijske preglede na licu mjesta

Slijede primjeri mogućih pokretača ili faktora rizika za inspekciju na licu mjesta:

- Ne postoji istorija inspekcije za datu lokaciju.
- Lokacija nije bila inspektovana od strane EEA inspektorata ili MRA partnera.
- GMP sertifikat/dostupni izvještaj o inspekciji ne pokriva proizvode ili procese/aktivnosti koje su od interesa za regulatorno tijelo koje vrši procjenu.
- Postoje dokazi da drugi regulatorni organ nije odobrio proizvodni pogon, pa čak ni njegove djelove (npr. sterilni naspram nesterilnih prostora).

Ovo nije potpuna lista i odluke o tome da li će se izvršiti inspekcija na licu mjesta ili ne treba da se donose od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir dostupne informacije i pokretače i faktore rizika definisane u okviru nacionalnih/regionalnih procedura. (Vidjeti i procedure Unije: *Model za planiranje na osnovu rizika za inspekcije proizvođača lijekova i Smjernice o slučajevima kada je prikladno da*

nadležni organi sprovode inspekcije u prostorijama proizvođača, uvoznika i distributera aktivnih supstanci i proizvođača ili uvoznika pomoćnih supstanci koji se koriste kao polazni materijali)

1.3 Kada država članica koja vrši nadzor nije u mogućnosti da provjeri GMP status nekog proizvođača iz treće zemlje na gore navedenoj osnovi, može zatražiti od drugog nadležnog organa EEA da izvrši inspekciju i da dostavi potvrdu o statusu usaglašenosti proizvođača sa GMP. Za proizvode koji su odobreni centralizovanim postupkom ovaj aranžman bi trebalo da podliježe dobijanju pisane saglasnosti bilo koje druge uključene države članice koja vrši nadzor.

1.4 Načini provjere će obično biti putem informacija zasnovanih na inspekciji kao što je gore opisano, međutim druge informacije se mogu koristiti kao djelimično, ili u izuzetnim slučajevima, kao primarno sredstvo za verifikaciju. Na primjer:

1.4.1 Prema odredbama nekih od postojećih MRA, informacije od MRA partnera se prihvataju samo u vezi sa inspekcijama koje se obavljaju na njihovoj teritoriji, međutim bez obzira na to, druge informacije od tih MRA partnera, PIC/S nadležnih organa i/ili drugih organa mogu obezbijediti dodatne dokaze prilikom provjere GMP statusa proizvodnog mjesta. Tijelo koje vrši nadzor treba da izvrši procjenu rizika u svakoj prilici kako bi utvrdilo odgovarajući stepen dokaza da proizvođač iz treće zemlje radi na ekvivalentnom nivou GMP.

1.4.2 Prema odredbama nekih od postojećih MRA, informacije od MRA partnera se prihvataju u vezi sa inspekcijama koje se obavljaju u trećim zemljama.

Tokom vanrednih situacija u nacionalnom ili međunarodnom javnom zdravstvu ili drugih kriza, vršenje GMP/GDP inspekcija na licu mjesta možda neće biti moguće iz više razloga, kao što su ograničenja putovanja, rizik po zdravlje ili druga ograničenja/smjernice koje izdaju lokalne ili nacionalne vlasti. Tokom ovakvih situacija, proizvođači, uvoznici i distributeri se ne oslobađaju obaveze da se pridržavaju GMP/GDP, a tekuća provjera usaglašenosti od strane nadzornih organa je važna kako bi se osigurala zaštita javnog zdravlja.

U ovim okolnostima, uzimajući u obzir nacionalno i evropsko zakonodavstvo, procjene na daljinu mogu predstavljati pogodno sredstvo za utvrđivanje usaglašenosti sa GMP/GDP principima i smjernicama. Nadzorno tijelo treba da slijedi smjernice (Smjernice koje se odnose na vršenje procjena GMP/BDP i PMF na daljinu).

1.5 Ispitivani lijekovi

Kada su u pitanju ispitivani lijekovi, inspekcije bi trebalo da budu rezervisane za situacije većeg rizika, prije nego da budu dio rutine. Procjene rizika treba da uzmu u obzir gore opisane elemente 1.2, zajedno sa sljedećim elementima i to:

- doza,
- tip proizvoda (npr. placebo, uporedni proizvod, nova tehnologija),
- broj subjekata uključenih u kliničko ispitivanje,
- dužina liječenja,
- broj kliničkih ispitivanja sa iste lokacije
- da li proizvođač posjeduje ekvivalentnu važeću dozvolu za proizvodnju koju je izdao lokalni regulatorni organ i da li je podložen inspekcijama,
- da li je analitičko ispitivanje obavljeno u trećoj zemlji podliježe odgovarajućoj dozvoli.

Razmjena informacija o proizvođačima iz trećih zemalja.

2.1 Prilikom razmjene informacija o proizvodnim mjestima u trećim zemljama, tijelo koje podnosi izvještaj treba da naznači da li su zaključci izvedeni iz inspekcije sprovedene od strane EEA inspektorata ili MRA partnera pod uslovima MRA, ili su korišćeni alternativni načini poput onih opisanih u odjeljku 1.3..

2.2 Na osnovu „obrazloženog zahtjeva“ nadležnih organa druge države članice ili EMA, država članica koja sprovodi nadzor treba da dostavi izvještaj o najnovijoj provjeri GMP statusa proizvođača treće zemlje za određeni proizvod ili kategoriju proizvoda.

2.3 Kada država članica od koje je zatraženo da dostavi informacije nije u mogućnosti da to učini, organi koji su podnijeli zahtjev mogu izvršiti GMP inspekciju proizvođača treće zemlje, u kom slučaju će drugim organima sa zajedničkom nadzornom odgovornošću dostaviti kopiju svog izvještaja o inspekciji ili izjavu o usaglašenosti sa GMP.

Organizacija i evidencija inspekcija i sastav inspektijskih timova.

3.1 EMA održava plan inspekcija trećih zemalja povezanih sa lijekovima odobrenim centralizovanim postupkom i redovno ga čini dostupnim.

3.2 Putem baze podataka o GMP sertifikatima koja će biti uspostavljena u skladu sa članom 111.6 Direktive 2004/27 (čl. 80.6 Direktive 2004/28), EMA će voditi evidenciju o svim inspekcijama koje su izvršili nadležni organi EU/EEA, koji će biti dostupan svim državama članicama.

3.3 Nadležni organi koji planiraju inspekcije proizvođača u trećim zemljama mogu pozvati i druge države članice koje imaju zajedničke „nadzorne“ odgovornosti da se uključe. Ovo treba da uzme u obzir planirane zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, probleme sa proizvodima proizvođača, njihovo radno opterećenje, iskustvo u vrsti potrebnih inspekcija, jezičke sposobnosti za inspekciju i ukupnu ekonomičnost putovanja itd.

Komunikacija između „Nadzornog organa“ i industrije

Države članice treba da podstaknu potencijalne podnosiocze zahtjeva da stupe u rani kontakt sa inspektoratom nadzornog organa kada planiraju podnošenje dozvole za stavljanje u promet, ili varijaciju koja uključuje proizvodno mjesto u trećoj zemlji, kako bi se razgovaralo o GMP statusu lokacije, istoriji inspekcije i spremnosti za inspekciju. U idealnom slučaju, ovo bi trebalo da bude najmanje 3 mjeseca prije podnošenja zahtjeva.

“Nadzorni organi”

5.1 “Nadzorni organi” za lijek i njihove odgovornosti za humane lijekove definisani su u članu 18 i 19 Regulative Savjeta (EC) br. 726/2004. Oni su nadležni organi koji su dali dozvolu za proizvodnju bilo za proizvodno mjesto, ako je u ono u EU, ili za uvoznika, ako je proizvod proizveden u trećoj zemlji. Dodatne informacije o dogovorenoj definiciji „Nadzornih organa” za veterinarske lijekove mogu se naći u Uvodu.

Dinamika sprovođenja ponovne procjene

Odgovornost nosioca MIA je da potvrdi da su aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali proizvedene u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom.

Osim ako nacionalni nadležni organ ne zahtijeva drugačije, ne postoji obaveza da se primjenjuju sljedeći zahtjevi na proizvođače aktivnih supstanci koje se nalaze u trećoj zemlji.

6.1 Uopšteno govoreći, organi sa nadzornom odgovornošću za proizvodno mjesto u trećoj zemlji treba da obezbijede da ono posjeduje važeći GMP sertifikat (ili ekvivalentni dokument od MRA partnera).

6.2 Tamo gdje su dostupni važeći GMP sertifikati (ili ekvivalentni dokumenti), ne treba zadržavati bilo koji zahtjev ili varijaciju dok se čekaju rezultati nedavno obavljene inspekcije, osim ako su dostupne informacije koje sugerišu da se ovaj status usaglašenosti sa GMP možda promijenio.

6.3 GMP sertifikati (ili ekvivalentni dokumenti) zasnovani na inspekcijama sprovedenim prije više od pet godina, iz bilo kog izvora, obično ne bi trebalo da se uzimaju u obzir.

Neslaganje između država članica o prihvatljivosti izvještaja o inspekciji

7.1 Kada nadzorna država članica i nadležni organi druge države članice ne mogu da se dogovore o prihvatljivosti izvještaja o inspekciji proizvođača u trećoj zemlji, trebalo bi da koriste dogovore opisane za humane lijekove u članu 19 Regulative (EC) 726/2004, ili gdje je prikladno, arbitražni postupak predviđen članom 122 Direktive 2001/83/EC. Za veterinarske lijekove u odsustvu posebne pravne osnove u Regulativi 2019/6, nacionalni nadležni organi su se složili da poštuju principe istog arbitražnog postupka utvrđenog u članu 122 Direktive 2001/83/EC za humane lijekove.

2. Aneks

Tabela SHEMA ZA UDALJENU PROCJENU PROIZVODNIH MJESTA

Zahtjevi / Obrazloženje	Dokumentacija koja se traži
Prezentacija sistema dobre proizvođačke prakse (GMP) i regulatornog sprovođenja za zemlju	Kratka prezentacija izmjenjena sprovedenih od posljednje inspekcije
Kopija dozvole za proizvodnju izdate od strane lokalnih organa zajedno sa ovjerenim prevodom	Kopija bilo koje nove/izmijenjene dozvole za proizvodnju izdate od posljednje inspekcije
SMF (Site Master File) dokumentacija slična PIC/S smjernici	SMF ažuriran u roku od jedne godine od datuma procjene i predviđene izmjene
Planovi priloženi uz SMF PI&D priloženi uz SMF	Obojene ažurirane odštampane verzije mogu biti prihvatljive u A3 ili A2 formatu
Lista svih proizvoda (ljekovitih ili drugih) proizvedenih na licu mjesta	Lista može uključivati zaštićene nazive i INN
Kopija posljednjeg inspekcijskog izvještaja sa ovjerenom kopijom prevoda ako je relevantno. GMP sertifikati proizašli iz ovih inspekcija	Posljednji izvještaj lokalnog organa i posljednji potpuni EU izvještaj. PIC/S i WHO ili FDA izvještaj(i) ako su mlađi od 5 godina
Fotografska prezentacija proizvodnog mjesta i komunalnih/pomoćnih sistema (na otvorenom/u zatvorenom)	Fotografska prezentacija bilo koje nove prostorije ili opreme koja nije korišćena u vrijeme inspekcije
Master plan kvalifikacije (prostorije i oprema)	Lista svih postupaka revalidacije sprovedenih od posljednje inspekcije
Master plan validacije (Proizvodni procesi, čišćenje, kontrola kvaliteta)	Lista svih postupaka revalidacije sprovedenih od posljednje inspekcije
Potpuni revizorski izvještaj korporativne / eksterne revizije posvećene proizvodima	Izvještaj može biti mlađi od 5 godina i praćen nedavnim internim izvještajem o praćenju (follow-up)
Serijska dokumentacija (proizvodni zapisnik serije) za proizvod(e) od interesa	Posljednja popunjena serijska dokumentacija uključujući analitički dio

Rješavanje prigovora/reklamacija	Ažurirana lista prigovora/reklamacija za dotične proizvode
Ostalo*	Broj odbijenih serija za sve proizvode Broj odbijenih serija za dotični proizvod
Ostalo (u vezi sa dotičnim proizvodom / farmaceutskim oblikom)	Procedure za rezultate izvan specifikacije (OOS) Kontinuirane studije stabilnosti Svi OOS rezultati i ispitivanja* Svi izvještaji o odstupanjima u procesu (uključujući prerađene i ponovo obrađene serije)* Svi izvještaji o odstupanjima u kvalitetu*
Ostalo	Sertifikacija Kvalifikovanog Lica (Q.P) da je mjesto proizvodnje u potpunosti revidirano u odnosu na EU GMP u posljednje 2 godine i da su svi nedostaci otklonjeni
Ostalo	Svi Q.C rezultati za serije uvezene i testirane u državi članici
Prema nacrtu EU	Pregled Kvaliteta Proizvoda (Product Quality Review - PQR)
Ugovor o proizvodnji između mjesta proizvodnje i evropskog podnosioca zahtjeva	Originalni ugovor i revizija ako je primjenjivo

* podaci koje treba dostaviti za period od posljednje 3 godine