

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NUŠA KONEČNIK

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



NUŠA KONEČNIK

**PRIMERJAVA REGULATORNEGA POSTOPKA AVTORIZACIJE ZDRAVIL
RASTLINSKEGA IZVORA V RUSIJI IN EVROPSKI UNIJI**

COMPARISON OF REGULATORY AUTHORISATION PROCESS FOR
HERBAL MEDICINES IN RUSSIA AND THE EUROPEAN UNION

Ljubljana, 2016

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju Stanku Srčiću, prof. dr., za spodbude, dosegljivost in strokovno pomoč in somentorju Samu Kreftu, prof. dr, za strokovno pomoč pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre tudi moji družini in prijateljem, ki verjamejo vame, me podprejo pri vsakem koraku in mi nesebično pomagajo.

Hvala Martin, da si ob meni!

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo - PRIMERJAVA REGULATORNEGA POSTOPKA AVTORIZACIJE ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA V RUSIJI IN EVROPSKI UNIJI na Fakulteti za farmacijo, samostojno izdelala pod vodstvom mentorja Stanka Srčića, prof. dr. in somentorja Sama Krefta, prof. dr.

Nuša Konečnik

VSEBINA

KAZALO SLIK	IV
KAZALO TABEL	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
POVZETEK	VII
SUMMARY	VIII
1 UVOD	1
1.1 UVOD V REGULATIVO ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	1
1.2 PREHRANSKA DOPOLNILA	2
1.3 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA	3
1.4 RAZVOJ ZAKONODAJE ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	3
1.5 NADZOR IN ORGANI PRISTOJNI ZA RAZVOJ IN REGISTRACIJO ZRI V EU in SVETU	5
1.6 VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZRI:	9
1.6.1 »WEU« postopek registracije po EU Direktivi 2001/83/ES	9
1.6.2 Postopek registracije za TZRI po EU Direktivi 2004/24/ES	10
1.7 DOKUMENTACIJA V VLOGI ZA PRIDOBITEV DZP	11
1.8 INTEGRACIJA IN RAST UPORABE ZRI V EU IN OSTALEM SVETU	13
2 NAMEN MAGISTRSKE NALOGE	15
3 MATERIALI IN METODE	16
3.1 OBRAVNAVA REGULATIVE ZRI V RUSIJI VSE DO DANES	16
3.2 EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA	19
3.3 TEZE:	22
3.3.1 Registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU	22
• Opredelitev in način registracije ZRI v Rusiji in EU	22
3.3.2 Časovnice in pripadajoči koraki za pridobitev DZP v Rusiji in EU so med seboj podobni	25
• Časovnice in (časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP v EU	25
• Časovnice in (časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP v Rusiji	27
3.3.3 Format in dokumentacijski dosje za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU je podoben	32
3.3.4 Smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in navodila za uporabo zdravil so podobni v Rusiji in EU	35
• Certifikat dobre proizvodnje prakse, DPP	35
• Dokumentacija za kontrolo kakovosti (modul 3 CTD strukture)	36

• Navodila za uporabo zdravil	38
3.4 SPREMEMBE IN IMPLEMENTACIJE, KI JIH PRINAŠA EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA NA PODROČJU FARMACEVTSKEGA TRGA	39
• Regulatorne zahteve na področju EAEU	39
3.4.1 POSTOPKI PRIDOBIVANJA DZP V EAEU:	42
• Postopek medsebojnega priznavanja	42
• Decentraliziran postopek	43
• Nacionalni postopek.....	44
3.5 ŠTUDIJA PRIMERA	44
• ZRI, ki ga želimo registrirati in ZRI, ki je že registrirano na ruskem trgu	44
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	46
4.1 RAZPRAVA TEZ:.....	46
4.1.1 RAZPRAVA teze1: Registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU (22).....	46
4.1.2 RAZPRAVA teze 2: Časovnice in pripadajoči koraki za pridobitev DZP Rusiji in EU so med seboj podobni (25)	47
• Časovnice za pridobitev DZP	47
• (Časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP:	48
4.1.3 RAZPRAVA teze 3: Format in zahteve dokumentacijskega dosjeja za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU je podoben (32).....	49
4.1.4 RAZPRAVA teze 4: Smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in navodila za uporabo zdravil so podobni v Rusiji in EU (35).....	50
• Certifikat dobre proizvodnje prakse, DPP	50
• Dokumentacija za kontrolo kakovosti (modul 3 CTD strukture)	51
• Navodila za uporabo zdravil	51
4.2 EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA NA PODROČJU FARMACEVTSKEGA TRGA	52
4.3 RAZPRAVA ŠTUDIJE PRIMERA (44)	52
5 SKLEP	56
6 LITERATURA.....	59
7 PRILOGE.....	64
7.1 Priloga I: Shematski prikaz korakov za registracijo zdravila v Rusiji – v angleškem jeziku. 64	
7.2 Priloga II: Shematski prikaz korakov za registracijo zdravila v EU – v angleškem jeziku (različni postopki registracije)	65

KAZALO SLIK

Slika 1: <i>Države članice z zakonom ali drugim predpisom o zdravilih rastlinskega izvora: modra barva predstavlja države članice z zakonom ali drugim predpisom o ZRI, oranžna barva države, ki niso podale podatka o zakonih za ZRI, roza barva vse države, ki zakonov za ZRI nimajo, z belo barvo pa so označena področja, kjer podatkov o ZRI niso pridobivali; Vir: prirejeno po: World Health Organization (2005) (3);</i>	2
Slika 2: <i>Struktura Skupnega tehničnega dokumenta (»CTD«), predstavljena v piramidnem sistemu;</i>	12
Slika 3: <i>Razdeljenost držav na skupine, glede na povprečno letno rast farmacevtskega trga trenutno in v prihodnosti; modra barva in vijolična barva: prodaja zdravil v državah tretje skupine, oranžna barva: prodaja zdravil druge skupine, zelena barva: prodaja zdravil prve skupine (13); ..</i>	14
Slika 4: <i>Geografska karta držav EAEU (17, 20, 21);</i>	20

KAZALO TABEL

Tabela I: <i>Poglavja modulov CTD dokumenta (11);</i>	13
Tabela II: <i>Kratek povzetek programa Pharma 2020 (17);</i>	18
Tabela III: <i>Tipične lastnosti trgov posamezne države v EAEU uniji oziroma razvijajočih se trgov (17, 20, 21);</i>	21
Tabela IV: <i>Koraki registracije zdravila v EU, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj pa so obarvane z modro barvo (16, 25, 28, 29).</i>	27
Tabela V: <i>»Koraki« in časovnice za registracijo zdravila v Rusiji, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj so obarvane z modro (16, 25); shematski prikaz tabele v angleščini tudi v prilogi I.</i>	31
Tabela VI: <i>Primerjava med evropsko CTD strukturo in ruskim dosjejem; številke v prvem stolpcu pripadajo členom (»Article«) zakona Rusije št. 61-FZ, številke v drugem stolpcu pa CTD strukturi EU, zapisani v Eudralexu (16, 19, 25, 30);</i>	35
Tabela VII: <i>Prikazana poglavja ND, z pripadajočimi poglavji CTD stukture (16);</i>	38
Tabela VIII: <i>Glavne regulatorne zahteve za pridobitev DZP v EAEU (17);</i>	41
Tabela IX: <i>shematski prikaz in določitev odgovornosti s strani referenčne države članice in ostalih zadevnih držav članic, skupaj z pripadajočimi časovnicami;</i>	43
Tabela X: <i>Časovnice za uspešno registracijo zdravila preko decentraliziranega postopka v EAEU; ..</i>	44
Tabela XI: <i>Podatki o zdravilu, ki ga hočemo registrirati z zdravilom, ki je v Rusiji že registrirano (37, 38);</i>	45

SEZNAM OKRAJŠAV

Anatomsko terapevtsko kemijska klasifikacija	ATC klasifikacija
Bruto domačega proizvoda	BDP
Centraliziran postopek registracije / <i>Centralised Procedure</i>	CP
Certifikat farmacevtskega produkta / <i>Certificate of Pharmaceutical Product</i>	CPP
»Curriculum Vitae«	CV
Decentraliziran postopek registracije / <i>Decentralised Procedure</i>	DCP
Dobra distribucijska praksa / <i>Good Distribution Practise</i>	DDP
Dobra klinična praksa / <i>Good Clinical Practise</i>	DKP
Dobra laboratorijska praksa / <i>Good Laboratory Practise</i>	DLP
Dobra lekarniška praksa / <i>Good Pharmacy Practise</i>	GPP
Dobra praksa shranjevanja / <i>Good Storage Practise</i>	DSP
Dobra proizvodnja praksa / <i>Good Manufacturing Practise</i>	DPP / GMP
Dobro uveljavljena medicinska uporaba/praksa / <i>Well established medicinal use</i>	WEU
Dovoljenje za izvajanje kliničnih študij / <i>Clinical Trial Authorisation</i>	CTA
Dovoljenje za promet zdravila / <i>Marketing authorization</i>	DZP / MA
Evrazijska ekonomska unija / <i>Eurasian Economic Union</i>	EAEU
Evropska agencija za zdravila / <i>European Medicine Agency</i>	EMA
Evropska unija / <i>European Union</i>	EU
Evropski direktorat za kakovost zdravil / <i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i>	EDQM
Izjava za javnost / <i>Public Statement</i>	PS
Izvedensko poročilo / <i>Assessment Report</i>	AR
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke	JAZMP
Literaturni viri / <i>List of References</i>	LoR
Navodila za uporabo zdravil / <i>Patient Information Leaflet</i>	PIL
Normativni dokument / <i>Normative Document</i>	ND
Odbor za zdravila rastlinskega izvora / <i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>	HMPC
Pismo pomanjkljivosti / <i>Deficiency letter</i>	DL
Postopek medsebojnega priznavanja / <i>Mutual Recognition Procedure</i>	MRP
Povzetek glavnih značilnosti zdravila / <i>Summary of Product Characteristics</i>	SmPC
Rastlinski pripravki	RP
Ruska sovjetska federativna socialistična republika	USSR
Ruski nacionalni center za farmacevtske produkte / <i>National</i>	FGU

<i>Center of Pharmaceutical Products Expertise</i>	
Skupen tehnični dokument / <i>Common Technical Document</i>	CTD
Skupina, ki deluje znotraj Komiteja zdravil rastlinskega izvora / <i>Monograph and List Working Party</i>	MLWP
Svetovna zdravstvena organizacija / <i>World Health Organization</i>	WHO
Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora / <i>Traditional herbal medicine products</i>	TZRI
Zdravilne rastline	ZR
Zdravila rastlinskega izvora / <i>Herbal medicine products</i>	ZRI
Združene države Amerike / <i>United States of America</i>	ZDA

POVZETEK

V magistrski nalogi smo se osredotočili na pregled in primerjavo legislative in regulative EU in Rusije na področju zdravil rastlinskega izvora. Razvoj legislative in regulative v EU vse do danes, skupaj z odgovornimi zadevnimi organi, smo opisali že v uvodu napisane naloge. V uvodu smo navedli tudi možne postopke registracije in zahtevano strukturo oddaje dokumentacije v EU, za uspešno pridobitev dovoljenja za promet zdravila rastlinskega izvora. Predstavili smo danes veljavno Direktivo 2001/83/ES, Direktivo 2004/24/ES, Evropsko agencijo za zdravila in strukturo CTD dokumentacije. V naslednjih poglavjih smo pridobivali strokovno literaturo o razvoju legislative in regulative v Rusiji, saj ruski trg velja za enega najbolj hitro razvijajočih se trgov na področju farmacije. To smo potrdili z obravnavo sprejetega novega zakona »O cirkulaciji zdravil v Ruski zvezi Št. 429-FZ«, kjer najdemo spremembe in dopolnila h prejšnjemu zakonu, imenovanemu Ruski Zvezni Zakon Št. 61-FZ »O cirkulaciji zdravil v Ruski zvezi«. S pomočjo obravnave strokovne literature smo se spoznali z nastankom Evrazijske ekonomske unije, kjer prihaja do sprememb in dodatkov k ruski regulativi. Pridobljene podatke s področja legislative in regulative EU in Rusije smo s pomočjo primerjalne analize postavljenih tez ovrgli ali potrdili. Med štirimi tezami smo v prvi zasledili razlike med registracijo zdravil rastlinskega izvora v EU in Rusiji, zato smo prvo postavljeno tezo ovrgli. Druga teza je zajemala obravnavo časovnic in pripadajočih korakov za pridobitev dovoljenja za promet v EU in Rusiji. Ker smo med časovnicami in koraki opazili razlike, smo drugo tezo ovrgli. V tretji tezi smo se osredotočili na format in zahteve dokumentacijskega dosjeja za začetek registracijskega postopka v EU in Rusiji. Zaradi nedavne implementacije zakona Št. 429-FZ, v formatu oddane dokumentacije med ruskim in EU trgom ne prihaja do razlik, zato smo tretjo tezo potrdili. Četrta teza pa je zajemala obravnavo smernic dobre prakse / zahtevanih dokumentov kakovosti in navodila za uporabo zdravil, ki naj bi bili podobni v EU in Rusiji. Postavljeno tezo smo, zaradi različnih obravnavanih področij, težko vzeli kot celoto in jo, zaradi prisotnih razlik in podobnosti posledično težko ali ovrgli ali potrdili. Zato smo jo razdelili na več področij, ki smo jih obravnavali posamezno.

Nalogo smo zaključili s študijo primera, ki je zajemala teoretično registracijo zdravila rastlinskega izvora, z aktivno učinkovino zdravilno špajko, v EU in Rusiji. Sistematično smo obravnavali korake za pridobitev dovoljenja za promet. S tem smo pridobljene in prej obravnavane podatke legislative in regulative na področju EU in Rusije umestili v praktično področje uporabe.

SUMMARY

Master Thesis focuses on the treatment and comparison of legislative and regulative between the EU and Russian market in the field of herbal medicinal products .

Development of legislative and regulative in the EU market until today, together with the responsible bodies involved, was described in the introduction of written Master Thesis.

In the introduction it is discussed about various possible procedures for authorisation and the required structure for dossier submission in EU, for successful gaining marketing authorization for herbal medicines. It is presented the currently valid Directive 2001/83/EC, Directive 2004/24/EC, the European Medicines Agency and the required structure CTD. In the following chapters, we gained the scientific literature on the development of legislative and regulative in Russian market, as it is considered to be one of the most rapidly developing pharmaceutical market. This is confirmed by adopted new law "On circulation of medicines in the Russian Federation No. 429-FZ ", where the amendments to the previous law, named the Russian Federal Law No. 61-FZ "On circulation of medicines" have been done. With support of scientific literature we have been also acquainted with the formation of the new Eurasian Economic Union, which means additional changes to Russian regulation system.

The data obtained from the legislative and regulatory framework of the EU and Russian market were used for confirming or disproving our four stated hypotheses. In the first hypotheses, it was noticed the difference between the registration procedures for herbal medicines in the EU and Russia. In the second hypothesis, regarding the timelines and corresponding procedural steps for the marketing authorization in the EU and Russia, once again essential differences have been identified. In the third hypothesis, focused on the format and requirements of the documentation dossier for authorisation process in the EU and Russia, no essential differences have been identified. The last hypothesis covers good practice guidelines / requested quality documents and information about the product, which should be similar in EU and Russian market. There was no clear conclusion about this issue, here are similarities and differences noted.

The Master Thesis is completed with a case study that covers the theoretical marketing authorisation of herbal medicine, containing *Valeriana officinalis* as an active ingredient, in the EU and Russian market. There we systematically discussed the steps that are important in gaining marketing authorization for herbal medicines. In this way we gained useful informations regarding the legislation and regulatory in EU and Russian market.

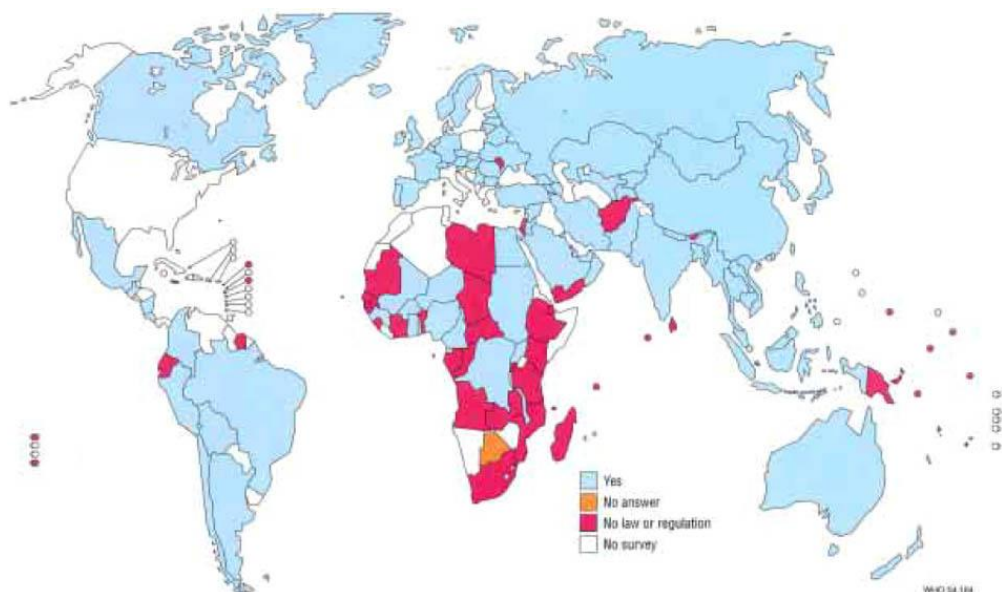
1 UVOD

1.1 UVOD V REGULATIVO ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Zdravilne rastline (v nadaljevanju ZR) in njihovi rastlinski pripravki (RP) se v zgodovini človeštva pojavljajo že odkar pomnimo. Zdravljenje z zdravili rastlinskega izvora (v nadaljevanju ZRI) je tudi del tradicije. Tako je vsem dobro znana uporaba tradicionalne Kitajske medicine, ki še danes ostaja temelj zdravljenja za več kot polovico tamkajšnjih prebivalcev. Podobna je tudi tradicionalna Japonska medicina, kjer so v 9. stoletju zelišča prvič povzeta v japonski farmakopeji. Sem pa spada tudi Indijska tradicionalna medicina, imenovana Ajurveda, ki se uporablja že preko 5000 let. Pomemben doprinos pri uporabi ZR in RP so pustili tudi Grki z Dioskoridom, ki je njihovo rabo in značilnosti povzel v seriji knjig: »De Materia Medica«. Več kot 1500 letna uporaba in izkušnje veljajo danes kot osnova za vse moderne farmakopeje (1, 2).

S povečevanjem in širjenjem uporabe ZRI, so se za njihove učinke začeli zanimati tudi drugje po svetu, še posebej v ostalih državah Evrope in Severni Ameriki, kjer so ZRI začeli uporabljati kot alternativne ali dopolnilne medicinske metode. Z njihovo uporabo pa se je razvijala tudi regulativa, potrebno je bilo postaviti predpise za ZRI. Ti so se razlikovali od države do države, v Nemčiji, Franciji in Italiji je bilo zdravljenje z ZRI (t.i. »fitoterapija«) že v preteklosti (leta 1998) del uradne medicine in zato tudi zakonsko urejeno. V ZDA pa je večina ZRI uvrščena v kategorijo prehranskih dopolnil, brez obveze po dokazljivih zdravilnih učinkih (1).

Slika spodaj prikazuje države, ki imajo razvite registracijske postopke za ZRI danes (3).



Slika 1: Države članice z zakonom ali drugim predpisom o zdravilih rastlinskega izvora: modra barva predstavlja države članice z zakonom ali drugim predpisom o ZRI, oranžna barva države, ki niso podale podatka o zakonih za ZRI, roza barva vse države, ki zakonov za ZRI nimajo, z belo barvo pa so označena področja, kjer podatkov o ZRI niso pridobivali; Vir: prirejeno po: World Health Organization (2005) (3);

1.2 PREHRANSKA DOPOLNILA

Prehranska dopolnila so koncentriran vir posameznih hranil, kombinacije posameznih hranil ali drugih snovi, ki izkazujejo hranilni ali fiziološki učinek. Njihov namen je dopolnitev vsakodnevne prehrane. Poznamo jih v obliki kapsul, tablet, praškov ali v drugih podobnih oblikah, v ampulah, stekleničkah ali drugi stični ovojnini, namenjenih za majhno količinsko odmerjanje. Vsebujejo snovi kot so aminokisliline, maščobne kisline, rastline in njihove izvlečke, vlaknine, mikroorganizme in druge. Njihova varna uporaba mora biti znanstveno dokazana. Prehranska dopolnila niso zdravila, zato se jim ne sme predpisovati zdravilnih učinkov. Dajejo hranilne in fiziološke učinke, zakonodaja pa določa bistveno milejše kriterije o kakovosti kot to velja za zdravila. Tako na primer ni prehodnega preverjanja dejanske sestave prehranskega dopolnila. Kadar se prehransko dopolnilo prvič daje v promet, proizvajalcu oziroma uvozniku ni potrebno obvestiti regulatornih oblasti (v Sloveniji je to Ministrstvo za zdravje). Zanje velja krovna živilska zakonodaja. Ta določa, da morajo biti vsa prehranska dopolnila na trgu varna za uživanje. Vsebovati ne smejo nobene snovi v obliki in količini, ki bi lahko povzročila tveganje za zdravje ljudi. Najbolj uporabljena so ta dopolnila v Združenih državah Amerike (ZDA), kjer so definirana širše, saj vključujejo tudi vsa ZRI (4, 5).

1.3 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zdravila rastlinskega izvora (ZRI) so definirana kot zdravila, ki kot učinkovino vsebujejo eno ali več rastlinskih drog in/ali pripravkov rastlinskega izvora. Učinkovina je lahko neposredno del rastline, medtem ko lahko rastlinske pripravke pridobivamo s tehnikami ekstrakcije, destilacije, stiskanja, koncentriranja, fermentiranja ali prečiščevanja.

Zdravilne učinkovine rastlinskega izvora so lahko lišaji, glive, alge, pripravki rastlinskega izvora kot tinkture, ekstrakti, eterična olja, stisnjeni sokovi in deli rastlin. Kot zdravilne učinkovine se lahko uporabljajo tudi rastlinski izločki, ki niso posebej obdelani (5, 6).

1.4 RAZVOJ ZAKONODAJE ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Največji razcvet so ZRI v Evropski uniji (v nadaljevanju v EU) doživela v 20. stoletju, ko je bil harmoniziran večji del farmacevtskega trga, namesto ali vzporedno lekarniški pripravi teh zdravil pa se je razvila industrijska proizvodnja. Cilj harmonizacije trga je bil predvsem odpraviti tehnične in znanstvene ovire do enotne evropske farmacevtske zakonodaje, z industrijsko proizvodnjo pa so zagotovili velik trg zdravil. Danes je evropska regulativa sestavljena iz Uredb in Direktiv EU. Uredbe imajo direkten in zavezujoč učinek, uporabljajo se neposredno v vseh državah članicah EU, medtem ko Direktive zahtevajo implementacijo v nacionalno pravo posamezne države članice. Nimajo neposrednega učinka, potrebno pa je njihovo sprejetje v določenem časovnem obdobju (5, 6).

Prva pomembnejša prelomnica za ZRI na EU trgu je bilo sprejetje evropske farmacevtske direktive 65/65/EGS leta 1965, ki je zajemala harmonizacijo regulatornih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet (v nadaljevanju DZP, *ang. »marketing authorization, MA«*). Govorila je o približevanju zakonov in drugih predpisov o medicinskih proizvodih. Uzakonjeno je bilo, da mora vsaka država, ki registrira proizvedeno zdravilo, to zagotoviti preko pristojnih organov. Skupaj z oddano vlogo za pridobitev DZP mora vlagatelj priložiti tudi vso potrebno dokumentacijo, s katero dokazuje kakovost (fizikalno, kemijsko, biološko in mikrobiološko vrednotenje), varnost (farmakološki-toksikološki profil) in učinkovitost (klinično vrednotenje) zdravila (1, 2, 4).

Leta 2001 je bila Direktiva 65/65/EGS posodobljena z Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta, ki zajema zakonik Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini in Direktivo 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta, z zakonikom Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini. Obe Direktivi sta vključeni v

pravni red EU in implementirani v Zakon o zdravilih v Republiki Sloveniji, ki zajema temeljne zahteve za izdajo DZP za zdravila. Direktiva z zakonikom Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini definira tudi ZRI. Poleg omenjenih Direktiv so še drugi predpisi na evropskem in na nacionalnih nivojih, ki zagotavljajo kakovost, varnost in učinkovitost ZRI (1, 2, 4 - 8).

Direktiva 2003/94/ES npr. določa načela in smernice dobre proizvodnje prakse (v nadaljevanju DPP, ang. »*good manufacturing practise*«, *GMP*«) za zdravila za uporabo v humani medicini in za zdravila za uporabo v humani medicini v preskušanju. Te ne zadevajo samo končne oblike ZRI ampak tudi same zdravilne učinkovine, pri kateri mora biti DPP dokazana s strani strokovno usposobljene osebe (ang. t.i. »*QP*«, *Qualified Person*), ki izda deklaracijo (ang. t.i. »*QP Declaration*«), kot dokaz, da je bila v proizvodnji zdravila uporabljena zdravilna učinkovina, proizvedena pod pogoji DPP (5, 9).

Direktiva 2003/63/ES se uporablja kot dopolnitev Direktivi 2001/83/ES, kjer se uvaja decentralizirani postopek pridobitve DZP, poleg tega pa zajema podrobnosti o potrebni znanstveni dokumentaciji za DZP ZRI. Poglavitna značilnost tu je, da je kakovost ZRI pogojena s kakovostjo same rastlinske učinkovine in/ali s kakovostno izdelavo RP. Posledično morajo biti v dosjeju za pridobitev DZP prisotne tudi vse farmacevtsko kemijske informacije o sami zdravilni učinkovini (ali rastlini, zmesi) ali postopku proizvodnje RP. Informacije, ki jih mora dosje vsebovati so: ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca rastlinske učinkovine, mesto proizvodnega obrata, geografske značilnosti mesta gojenja, obdelave, obiranja, sušenja in skladiščenja rastlinskih učinkovin. Nomenklatura rastlinske zdravilne učinkovine bi morala vsebovati binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor), dele omenjene rastline, definicijo zdravilne rastlinske učinkovine, ostala imena (sinonimi, omenjeni v ostalih farmakopejah) in laboratorijsko oznako. Za proizvodnjo RP so potrebne podrobnosti proizvodnje, kontrola procesa, ki vsebuje opis celotnega procesa proizvodnje, uporabljene reagente, topila, stopnje čiščenja in standardizacijo procesa. Prav tako pa se moramo zavedati, da rastlinske učinkovine niso brez stranskih učinkov, zato je potrebno zagotavljati njihovo kakovost s strani vsebujočih težkih kovin, pesticidov, herbicidov, mikrobiološke kakovosti in drugo. Omenjene lastnosti so navedene na prisotnih specifikacijah zdravilnih učinkovin oziroma njihovih izvorov (npr. ekstraktov) (2, 9).

Prisoten mora biti tudi opis specifikacij ZRI, uporabljenih analitskih postopkov, validacij analitskih postopkov, analize različnih serij, utemeljitev specifikacij in informacije o uporabljenih referenčnih in delovnih standardih oziroma uporabljenih materialov (2, 9).

Poleg Direktiv, pa so se skozi čas implementirale tudi številne Uredbe. Pomembna med njimi je bila Uredba Sveta (EGS) 2309/93 v letu 1993, ki je določila postopke Skupnosti za pridobitev DZP in nadzor zdravil za uporabo v humani medicini in veterini. Z njo so ustanovili tudi Evropsko agencijo za zdravila (v nadaljevanju EMA, ang. »*European Medicines Agency*«) (5).

S tem je bilo določeno, da država lahko izda DZP tako kot pri konvencionalnih zdravilih, predlagatelj DZP pa lahko izbira med različnimi postopki registracije ZRI. Možni so nacionalni postopek, ki zagotavlja DZP samo v državi, kjer je vloga oddana. Decentraliziran postopek (v nadaljevanju DCP, ang. »*Decentralised Procedure*«) in postopek medsebojnega priznavanja (v nadaljevanju MRP, ang. »*Mutual Recognition Procedure*«), kjer izbrana referenčna država pregleda in oceni dokumentacijo, ki jo ostale izbrane članice EU lahko priznajo, ali pa tudi ne. Možen pa je tudi centraliziran postopek (v nadaljevanju CP, ang. »*Centralised Procedure*«), ki pa pomeni sočasno pridobitev DZP v vseh državah članicah EU (1, 2, 4 – 8).

1.5 NADZOR IN ORGANI PRISTOJNI ZA RAZVOJ IN REGISTRACIJO ZRI V EU in SVETU

WHO:

Svetovna zdravstvena organizacija (v nadaljevanju WHO, ang. *World Health Organization*) je bila ustanovljena leta 1948 kot specializirana agencija Združenih narodov, ki služi kot organ za globalne zdravstvene zadeve, usmerjanje in usklajevanje javnega zdravja ljudi. Leta 1992 je skupina strokovnjakov pod vodstvom WHO postavila kriterije in osnovna načela za klinično preučevanje ZRI, smernice za ustrezno kakovost rastlinskih surovin in preparatov, smernice za splošne farmakološke študije ZRI, njihovo farmakologijo in toksičnost ter smernice za oceno ZRI. Pozvala je pristojne organe držav članic k vzpostavitvi ustreznih sistemov za registracijo ZRI (1).

EMA:

Leta 1995 je bila z namenom varovanja zdravja ljudi in živali v EU, opredelitve, vrednotenja in nadzora zdravil za humano in veterinarsko uporabo, ustanovljena Evropska agencija za zdravila (10).

Dve leti kasneje, leta 1997, je EMA ustanovila skupino, imenovano »Ad hoc Working Group on Herbal Medicinal Products«, kasneje zamenjano z Odborom za zdravila rastlinskega izvora (v nadaljevanju HMPC, ang. »Committee on Herbal Medicinal Products«). Tukaj se kažejo pomembni začetki v razvoju evropske regulative za ZRI, saj so se ti osredotočili predvsem na iskanje temeljitih dokazov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti omenjenih zdravil. Pregledali so ustreznost vseh do tedaj znanih ZRI v EU, dopolnili obstoječe podatke za smernico, imenovano »Note for Guidance on Quality of Herbal Remedies, sprejeto leta 1989 in jo ponovno objavili kot »The Guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products«, pod katerim imenom jo poznamo tudi danes (1). Objavljena je bila marca 2011 in se nanaša na del o kakovosti v Evropski Direktivi 2001/83/ES. Evropska Direktiva 2001/83/ES omogoča registracijo ZRI po principu t.i. dobro uveljavljene medicinske uporabe (v nadaljevanju WEU, ang. »well – established medicinal use«). WEU predstavlja pridobitev DZP, kjer na osnovi javno dostopne znanstvene literature, ki dokazuje ustrezno učinkovitost in varnost zdravila, niso potrebne dolgotrajne ter finančno obremenjujoče klinične in druge študije.

Leta 1998 je vzporedno z delovanjem »Ad hoc Working Group on Herbal Medicinal Products« potekala študija z naslovom ZRI v EU (ang. »Herbal Medicinal Products in the European Union«). Rezultati študije so pokazali, da četudi ni nobenih razlik med regulatornimi zahtevami sintetično pridobljenega zdravila in ZRI, se nacionalne zahteve po državah glede varnosti in učinkovitosti ZRI še vedno razlikujejo, ne glede na njihovo poenotenje z Direktivo 65/65/EES. Rezultati so še pokazali različno klasifikacijo RP posameznih držav. Veliko ZRI, ki so bila že na trgu, kljub njihovi dolgoletni uporabi, zaradi manjkajoče znanstvene literature, zahtev po ustrezni učinkovitosti in varnosti zdravila namreč ni moglo utemeljiti. Posledično zdravila niso dobila DZP. To pomanjkljivost so odpravili, z Direktivo 2004/24/ES, ki poleg vsebine Direktive 2001/81/EU, obravnava varna in kakovostna ZRI, katerih ustrezna učinkovitost temelji na dokumentaciji tradicionalne uporabe in se zato lahko registrira na osnovi tradicionalne uporabe. Tukaj imamo prvič definirano terminologijo tradicionalna uporaba ZRI (v

nadaljevanju TZRI). Poleg WEU registracije, predstavlja to nov možen način registracije ZRI. Obe registraciji temeljita na t.i. poenostavljeni registraciji ZRI in sta podrobneje opisani v poglavju [1.6.1](#) in [1.6.2](#) (1, 2, 5, 6).

HMPC:

Najpomembnejšo vlogo za implementacijo vseh zakonskih predpisov za ZRI je danes v pristojnosti HMPC, ki je nastal iz prej imenovane »Ad hoc Working Group on Herbal Medicinal Products«. HMPC je bil ustanovljen znotraj EMA-e, septembra 2004, in je namenjen izključno obravnavi omenjenih zdravil. Sestavlja ga 33 članov, pri čemer 28 članov predstavlja posamezne države v EU, ostalih 5 pa so strokovnjaki različnih področij, kot so klinična, neklinična farmakologija, toksikologija, družinska in pediatrična medicina. Pri svojem delu HMPC sodeluje tudi z Evropskim direktoratom za kakovost zdravil (v nadaljevanju EDQM, ang. »European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare«) in Evropsko Komisijo. Ena najpomembnejših nalog HMPC je izdaja monografij Skupnosti za ZRI (ang. »Community herbal monograph«) in dokumentov imenovanih osnutek Seznama Skupnosti o rastlinskih učinkovinah, pripravkih rastlinskega izvora in njihovih kombinacijah (ang. »(draft) Community list«). HMPC pripravlja in objavlja smernice oziroma dokumente, ki jih države pri registraciji ZRI upoštevajo (1, 2, 5,6).

- *Priprava monografij Skupnosti za ZRI in Seznama Skupnosti o rastlinskih učinkovinah ali pripravkov:*

Monografije Skupnosti za ZRI zajemajo znanstveno-strokovna mnenja o varnosti in učinkovitosti same uporabljene rastlinske droge in so povzetek farmacevtskih, kliničnih in farmakoloških značilnosti ZRI. Prisotni so podatki o kvalitativni in kvantitativni sestavi (definicija zdravilne učinkovine), farmacevtski obliki, terapevtski indikaciji, metodi odmerjanja, kontraindikacijah, posebnih opozorilih in varnostnih ukrepah, interakcijah z ostalimi zdravili in možnimi interakcijami z ostalimi snovmi, uporabi v posebnih primerih, kot je nosečnost, dojenje, učinkih na vožnjo in upravljanje strojev, pa tudi podatki o neželenih učinkih, predoziranju, kompletni dotlej javno dostopni literaturi in predklinične in klinične študije. Celoten proces priprave monografije temelji na evalvaciji dosegljivih znanstvenih podatkov. Monografije pripravlja skupina, ki je del HMPC, imenovana »Monograph and List Working Party« (v nadaljevanju MLWP). Vse se začne s pozivom zainteresirani javnosti, da posreduje podatke. Nadaljuje se z iskanjem literature s strani

poročevalca, ki napiše osnutek monografije (M), Izvedensko poročilo (v nadaljevanju AR, ang. »*Assesment Report*«), kjer poroča o obstoječih, dosegljivih znanstvenih podatkih. Priloži še literaturne vire (v nadaljevanju LoR, ang. »*List of References*«). Ko MLWP pripravi celoten paket dokumentacije, ga preda HMPC, ki ga pošlje v javno razpravo. Javnost ima časa 3 mesece za vpogled, opombe in komentiranje dokumentacije. MLWP oziroma poročevalec pregledata in obravnavata komentarje javnosti. Končno verzijo potrdi HMPC. Monografije nato objavijo na spletni strani EMA-e, skupaj z drugačnimi mnenji (ang. »*divergent opinions*«), če so ta prisotna.

Monografije Skupnosti za ZRI so namenjene uporabi pri pridobivanju DZP ZRI, niso pa pravno zavezujoče in zakonsko obvezne, zato jim države članice niso primorane slediti. Kljub temu pa se je potrebno zavedati, da moramo vsako odločitev, ki ne upošteva objavljeno monografijo, primerno utemeljiti.

Obstajajo pa tudi primeri, ko monografije ni mogoče oblikovati, bodisi zaradi varnostnih razlogov ali mnenja znanstvenikov, ki niso v skladu s pravnimi zahtevami ali pa zaradi pomanjkljivih in nepopolnih znanstvenih podatkov. Tedaj končni rezultat obravnave rastlinske učinkovine ali RP ni monografija ampak dokument imenovan Izjava za javnost (PS, ang. »*Public Statement*«). Dokument se odda skupaj z AR in LoR kot v primeru izdaje monografije, z končno objavo na spletni strani EMA-e.

Seznam Skupnosti o rastlinskih učinkovinah, pripravkih rastlinskega izvora in njihovih kombinacijah se uporablja pri TZRI v Evropi. Zajema binominalno znanstveno ime, jakost, tradicionalno področje uporabe, odmerjanje ter način in režim odmerjanja za varno uporabo TZRI. Temelji na predlogih HMPC. Za rastlinsko drogo je vključitev v Seznam velika prednost. To pa zaradi tega, ker vključitev v tovrsten dokument pomeni, da pri pridobitvi DZP, ne bo potrebno zagotoviti dokazov o ustrezni varnosti in tradicionalni uporabi zelenega ZRI, če le ta ustreza informacijam o nameravani uporabi in zahtevkom, zapisanih v Seznamu. Pristojni nacionalni organi tako ne bodo zahtevali dodatnih znanstvenih podatkov, ki potrjujejo učinkovitost tradicionalno uporabljanega produkta.

Seznam Skupnosti o RP nasprotno od Monografij Skupnosti za ZRI, izdanih s strani HMPC, izdaja Evropska komisija, saj so vnosi pravno zavezujoči in zakonsko obvezni akti, ki jih je potrebno upoštevati (2, 6).

1.6 VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZRI:

Za ZRI veljajo enake zahteve za pridobitev DZP kot za ostala zdravila. Glede na predloženo dokumentacijo jih lahko razdelimo v tri skupine. To so:

- nova ZRI,
- ZRI z WEU in
- TZRI;

Kot že bilo že omenjeno so tukaj možni naslednji postopki registracije:

- nacionalni postopek,
- MRP,
- DCP,
- CP registracije zdravil oziroma ZRI;

Za pridobitev DZP moramo pri novih ZRI predložiti vso potrebno dokumentacijo v skladu z Direktivo 2001/83/ES, to pa so dokazi o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, z opravljenimi fizikalno-kemijskimi, biološkimi ali mikrobiološkimi testiranjmi in farmakološkimi, toksikološkimi in kliničnimi raziskavami.

Pri zdravilu z WEU postopkom registracije na podlagi člena 10(1)(a)(ii) Direktive 2001/83/ES z izčrpnim pregledom javno dostopne znanstvene literature, rezultatov predkliničnih in kliničnih raziskav ni potrebno predložiti.

Če ZRI ni možno registrirati po WEU postopku, pa je DZP mogoče pridobiti po postopku registracije za TZRI (4).

1.6.1 »WEU« postopek registracije po EU Direktivi 2001/83/ES

Registracija temelji na bibliografskih podatkih. Zajema večino ZRI, ki vsebujejo poznano učinkovino in je njihova uporaba skozi leta podkrepljena z znanstveno literaturo. Vsebina Direktive navaja, da je za registracijo možno potrditi predklinične in klinične teste, pod pogojem da ima dokazano zdravilo ustrezno varnost, učinkovitost, ki temelji na bibliografskih podatkih.

Največkrat ti bibliografski podatki že zajemajo podatke o kliniki in sicer objavljene podatke vsaj ene kontrolirane klinične študije oziroma dobro dokumentirane klinične izkušnje z zadostno stopnjo farmakoloških podatkov, ki dokazujejo učinkovitost v

določenih specifičnih terapevtskih indikacijah in primerno znanstveno literaturo z dokazljivo pozitivno vrednostjo med koristjo in tveganjem (*ang. »Benefit Risk Assessment«*). Lahko so uporabljene raziskave posameznih primerov, ki jih je mogoče znanstveno ovrednotiti. Pri starejših bibliografskih podatkih moramo paziti na njihovo kredibilnost. Pri tem se moramo osredotočiti na uporabljene parametre raziskave, kot so število vključenih bolnikov, odmerjanje, čas zdravljenja, diagnoza, oblika testiranega zdravila in podobno. Utemeljiti moramo varnost in učinkovitost zdravila, kljub njihovim manjkajočim podatkom.

Poleg tega pa registracija zahteva tudi dobro dokumentirano medicinsko uporabo in pripravo ZRI skozi čas 10 let v EU. To pomeni, da moramo podati podobnost med zdravilom, s katerim hočemo prodreti na trg in zdravilom, za katerega so bile že narejene klinične študije.

1.6.2 Postopek registracije za TZRI po EU Direktivi 2004/24/ES

TZRI so tista ZRI, kjer nimamo znanstvenih dokazov o kliničnih učinkih. Njihove terapevtske indikacije pa temeljijo na njihovi tradicionalni uporabnosti skozi čas in morajo imeti prisotne zadostne podatke o varnosti. Njihovi farmakološki učinki so sprejeti zaradi njihove dolgotrajne uporabe in izkušenj.

Zdravilo, ki spada pod kategorijo TZRI, mora imeti izpolnjene naslednje specifične pogoje:

- njihova sestava in namen sta primerna za samozdravljenje, kar pomeni, so možne samo določene terapevtske indikacije;
- terapevtske indikacije omogočajo peroralno, inhalatorno in zunanjo uporabo TZRI;
- njihovo odmerjanje je možno samo v skladu z določeno jakostjo in načinom odmerjanja;
- kar je tukaj najbolj pomembno, registracija je mogoča le v primeru, če se zadevno ali *druga ustrezna zdravila* uporabljajo v medicini vsaj 30 let, od tega pa morajo biti uporabljena na evropskem trgu minimalno 15 let.

Pojem *druga ustrezna zdravila* predstavlja zdravila, ki imajo prisotno enako učinkovino, enake ali različne pomožne snovi, enak ali podoben namen uporabe, enako jakost, odmerjanje in način uporabe kot zadevno zdravilo.

Prav tako pa je lahko zdravilo registrirano kot tradicionalno, če se je znotraj obdobja 30 let njegova sestava, to je količina in število sestavin, zmanjšala. ZRI lahko vsebujejo vitamine in minerale, ki morajo imeti ustrezno dokumentacijo o varnosti in podpirajo delovanje rastlinskih učinkovin (4).

Direktiva 2004/24/ES pri registraciji TZRI navaja tudi posebne ukrepe za uporabljeno ovojnino in pri navodilu za uporabo. Zajemati morata namreč oznako, da zdravilo spada pod TZRI, čigar registracija temelji na dolgotrajnih izkušnjah uporabe omenjenega zdravila in da se mora uporabnik TZRI, v primeru, da se znaki bolezni med uporabo zdravila ne izboljšajo ali se pojavijo neželeni učinki, ki niso navedeni v navodilu za uporabo, posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom (2, 5, 9).

1.7 DOKUMENTACIJA V VLOGI ZA PRIDOBITEV DZP

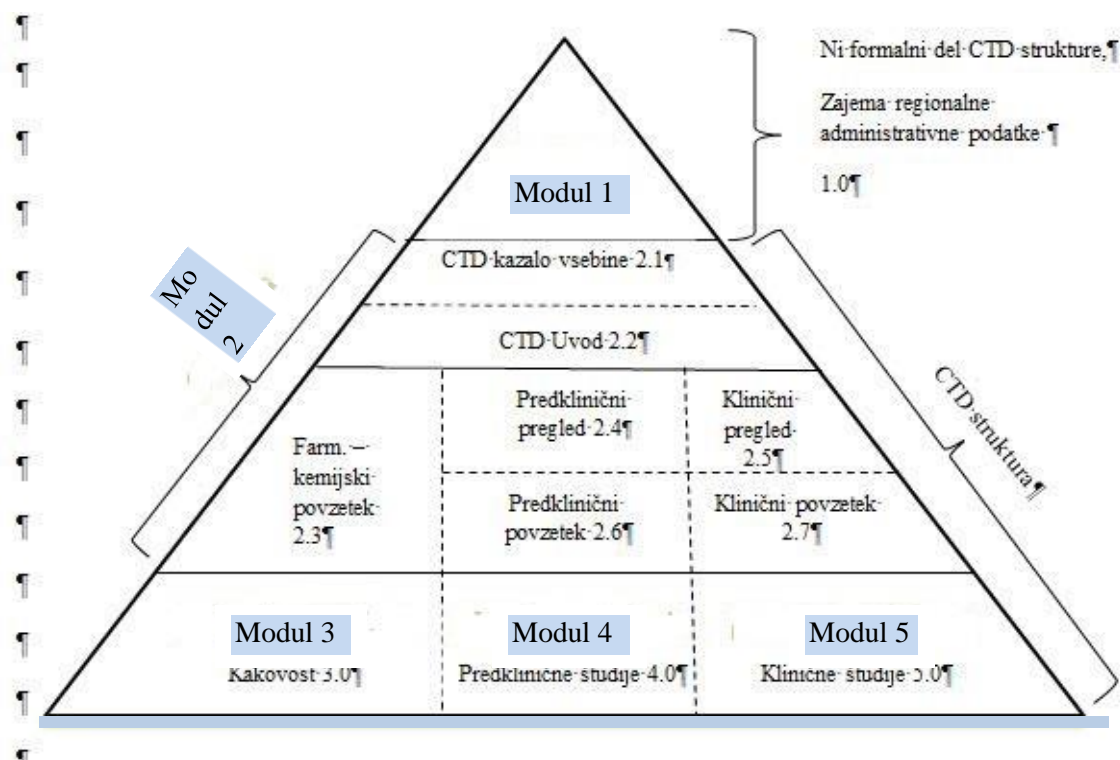
Registracijska dokumentacija, ki jo predlagatelj pripravi za pridobitev DZP se imenuje Skupen tehnični dokument (v nadaljevanju CTD, *ang. »Common Tehnical Document«*). Je predpisan in z njim predlagatelj dokazuje kakovost, varnost in učinkovitost zdravila, ki ga želi registrirati. CTD struktura je bila sprejeta na podlagi ICH harmonizacije za pridobitev DZP z zdravili med tremi, takrat in še danes najbolj razvitimi regijami sveta, ZDA, EU, in Japonsko. CTD velja za konvencionalna in biološka zdravila, kot tudi za ZRI. Za slednja obstaja še dodatna priloga o podrobno opisanih informacijah sestave modula 3, to je modula o kakovosti samih ZRI.

Struktura CTD dokumenta zajema 5 modulov in sicer:

- Modul 1, ki vsebuje regionalno – administrativne podatke, to je izčrpen pregled vsebine celotne dokumentacije in predstavlja kazalo vseh modulov;
- Modul 2, ki vsebuje povzetek o kakovosti ter vse ostale povzetke, ugotovitve in preglede predklinične in klinične dokumentacije;
- Modul 3, ki vsebuje farmacevtsko-kemijske in biološke podatke (kakovost);
- Modul 4, ki se nanaša na predkliniko in vsebuje predklinična farmakološko-toksikološka poročila in podatke (varnost);
- Modul 5, vsebuje klinične podatke, kjer so zbrana vsa poročila o kliničnih študijah (učinkovitost);

Struktura CTD je prikazana na sliki 2.

Vsebina modula 1 se ne šteje kot del CTD, saj je specifična za posamezno državo in določena z nacionalnimi pravilniki. Določena je s strani Evropske komisije, s katero se posvetujejo pristojne oblasti držav članic in EMA-e. Vsebina ostalih modulov (2 – 5) pa je skupna za vse države članice EU.



Slika 2: Struktura Skupnega tehničnega dokumenta (»CTD«), predstavljena v piramidnem sistemu;

Vsak modul je sestavljen iz več poglavij, povzetki teh so prikazani spodaj.

V tabeli I vidimo poglavja modulov CTD dokumenta. Poglavja se razlikujejo glede na želen postopek registracije zdravila. Prihaja predvsem do razlik v modulih 4 in 5, glede na to, ali želimo registrirati generično zdravilo in ali imamo prisoten postopek za WEU ali TZRI. Posledično je različen tudi modul 2 (5, 9 – 11).

MODUL 2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
Vsebina	Kazalo vsebine CTD dokumenta (modul 2 – 5)	Predstavitev CTD	Povzetek kakovosti	Pregled predklinike	Pregled klinike	Tabelirani in napisani predklinični povzetki <i>Farmakologija</i> <i>Farmakodinamika</i> <i>Farmakokinetika</i> <i>Toksikologija</i>	Tabelirani in napisani povzetki klinike <i>Klinične farmakološke študije</i> <i>Klinična učinkovitost</i> <i>Klinična varnost</i> Lit. reference Povzetek individualnih študij

MODUL 3	3.1	3.2	3.3	MODUL 4	4.1	4.2	4.3
Vsebina	Kazalo vsebine modula 3	Vsebina	Lit. reference		Kazalo vsebine modula 4	Poročila predkliničnih študij	Lit. Reference
MODUL 5	5.1	5.2	5.3	5.4			
Vsebina	Kazalo vsebine modula 5	Tabela vseh kliničnih študij	Poročila kliničnih študij	Lit. reference			

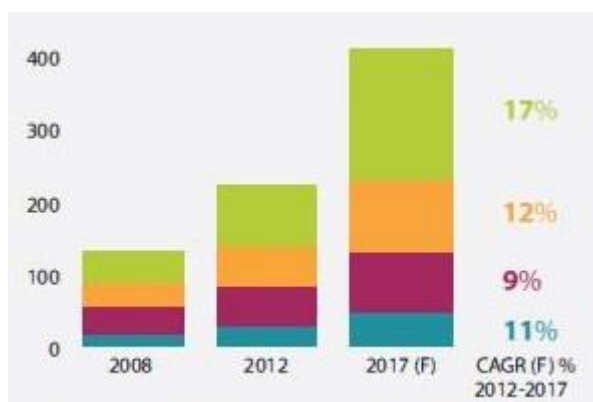
Tabela I: Poglavlja modulov CTD dokumenta (11);

1.8 INTEGRACIJA IN RAST UPORABE ZRI V EU IN OSTALEM SVETU

Iz opisov zgornjih poglavij je razvidno, da so se skozi leta regulativne zahteve za izdelavo in uporabo ZRI povečevale. Kljub temu upada števila registracij in porabe ZRI na trgu ni zaslediti. Vzrok lahko pripišemo številnim dejavnikom, kot so: trditve o veliki učinkovitosti ZRI, večja želja potrošnikov za naravne terapije in večje zanimanje za alternativno medicino, prepričanje potrošnikov, da so ZRI boljše od sintetično proizvedenih zdravil. Tudi razširjeno prepričanje, da naj bi določena konvencionalna zdravila bila neučinkovita in neustrezna po svoje prispeva k večji uporabi ZRI. Upoštevati velja tudi visoke stroške razvoja in stranskih učinkov nekaterih sintetičnih zdravil, izboljšave kakovosti in varnosti ZRI, povezane z razvojem znanosti in tehnologije. Vse več pa je tudi prepričanj pacientov oziroma potrošnikov o napačni prognozi bolezni, saj jim ZRI pomenijo alternativni pristop k lajšanju te in končno tudi bolj razširjeno gibanje k samozdravljenju ljudi (12).

Poleg EU trga, trga ZDA in drugih razvitih trgov, so se ZRI začela uporabljati in uveljavljati tudi drugje po svetu, kar spretno izkoriščajo tudi farmacevtska podjetja. Pojavili so se t.i. razvijajoči se farmacevtski trgi oziroma *ang. »pharmerging markets«*. To so trgi z visoko ekonomsko rastjo, ki posledično omogočajo večje vlaganje v farmacijo in njen razvoj. Te države delimo na tri skupine, glede na njihove značilnosti. Prvo predstavlja Kitajska, kjer je vzpon farmacevtskega trga največji. Farmacevtski trg na Kitajskem predstavlja kar 50% rasti celotnega razvijajočega se farmacevtskega trga. Druga skupina sta Rusija in Brazilija, v tretji skupini pa se nahaja več držav, med njimi Vietnam, Tajska,

Alžirija idr., ki jih zaznamuje predvsem revščina in velik delež podeželja. Razdeljenost držav na skupine glede na povprečno letno rast farmacevtskega trga trenutno in glede na pričakovanja v prihodnosti, je prikazana na sliki 3 (13).



Slika 3: Razdeljenost držav na skupine, glede na povprečno letno rast farmacevtskega trga trenutno in v prihodnosti; modra barva in vijolična barva: prodaja zdravil v državah tretje skupine, oranžna barva: prodaja zdravil druge skupine, zelena barva: prodaja zdravil prve skupine (13);

V nadaljevanju se bomo osredotočili na drugi tir rasti farmacevtskega trga, kjer bomo obravnavali državo Rusijo.

Ruski trg velja za enega izmed ključnih trgov za globalni razvoj farmacevtskih podjetij. Informacijski managerski sistem (IMS) državi napoveduje 10,1% povečanje rasti farmacevtskega trga v obdobju med 2012 in 2017 letom. Razlog za slednje je pomembna denarna investicija vlade v zdravstveni sistem, ki naj bi znašala 7,5% bruto domačega proizvoda (BDP) do leta 2020. Večja pozornost je namenjena shemi zdravstvenega zavarovanja, ki zajema tudi obravnavo zdravil na drobno. Načrte pa upočasnjuje gospodarska rast, ki je odvisna predvsem od stroškov izvoza naftnih derivatov in pritiskov na cene (7).

2 NAMEN MAGISTRSKE NALOGE

Zaradi visokega zanimanja za prodiranje in uveljavljanje farmacevtskih podjetij na trgu v Rusiji, smo v magistrski nalogi obravnavali regulativo in zahteve za pridobitev DZP. Tako bomo v nadaljevanju izvedeli nekaj o ruskem področju legislative (zakonodaja) in regulative (predpisi), kasneje pa s pomočjo postavljenih tez izvedli primerjalno analizo farmacevtskega regulativnega območja Rusije z območjem EU na področju ZRI. Teze bomo s pomočjo pridobivanja strokovnih literaturnih podatkov zahtev in zakonov, na EU in ruskem trgu, ovrgli ali potrdili. Pridobljene podatke pa bomo tudi uporabili v študiji primera, ki bo zajemala teoretično registracijo ZRI v EU in Rusiji.

Postavljene teze so sledeče:

- Registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU;
- Časovnice in pripadajoči koraki za pridobitev DZP v Rusiji in EU so med seboj podobni;
- Format in dokumentacijski dosje za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU je podoben;
- Smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in navodila za uporabo zdravil so podobni v Rusiji in EU;

3 MATERIALI IN METODE

Obravnava in primerjava ruske legislative in regulative na področju ZRI je potekala s pomočjo pregleda strokovne literature. Najprej je opisan kratek razvoj regulative ZRI v Rusiji, ki mu sledi obravnava Evroazijske ekonomske unije, na katero smo naleteli tekom raziskave podatkov. Kasneje sledi primerjava glavnih korakov pri registraciji ZRI na EU in ruskem trgu, vključno z nastalo Evroazijsko ekonomsko unijo. Naloga se zaključi še s teoretično registracijo ZRI na EU in ruskem trgu.

3.1 OBRAVNAVA REGULATIVE ZRI V RUSIJI VSE DO DANES

Informacije o uporabi ZRI so se pojavile med 10. in 11. stoletjem, ko se je odprla prva trgovina z ZRI v antični Rusiji. Zaradi geografske lege države med Evropo in Azijo so se tukaj uporabljale tradicije obeh omenjenih držav. Uporaba se je tikala predvsem lokalno pridelanih ZRI, kjer so s tinkturami in prevretki zdravili infekcije, gastrointestinalna in dihalna obolenja ter pripomogli k izboljššanemu splošnemu počutju. V 13. stoletju so odkrili pozitivne antimikrobne lastnosti plesni in posledično zdravili okužene rane že 600 let pred odkritjem antibiotikov. V 16. stoletju je medicina z združitvijo različnih kneževin postala nadzorovana s strani države, odpirati so se začele farmacevtske in medicinske ustanove (14).

Prva farmakopeja je bila objavljena v letu 1778, pisana v latinščini, vendar z ruskim poimenovanjem botaničnih vrst oziroma pripravkov. Zajemala je informacije o geografski legi, okusu, vonju, terapevtskih vrednostih in uporabljeno količino proizvoda. Prva farmakopeja pisana v ruščini pa je bila objavljena leta 1866, posledica česar je razmah odkrivanja učinkovin, kot je na primer izoliran atropin v 19. stoletju (15).

V obdobju Sovjetske Zveze so bile celotna farmacevtska industrija, bolnišnice, klinike, znanstveni inštituti in lekarne pod okriljem državnega monopola. Leta 1964 je Ministrstvo za zdravje Ruske sovjetske federativne socialistične republike (v nadaljevanju USSR) obravnavalo odlok o ustanovitvi formalnega postopka za registracijo zdravil. Ta naj bi zajemala registracijski certifikat s podatki o registracijski številki, proizvajalcu, imenu, sestavi, odmerku in ceni produkta, namenjenega za registracijo ali prodajo. Poleg pojava uradnega postopka registracije zdravil pa je z odlokom prišel v veljavo tudi prvi list dovoljenih proizvedenih in registriranih zdravil v Sovjetski uniji. Ta je na začetku zajemal

le 331 farmacevtskih učinkovin. List se je posodobil do leta 1967, ko so nanj dodali nadaljnjih 290 učinkovin, med katerimi so bila številna rastlinskega izvora (15, 16).

Od leta 1971 naprej so v Rusiji začeli uporabljati t.i. državni register zdravil, ki je vseboval ime, registracijsko številko produkta, registracijski certifikat, specifikacije in analitske metode, navodila za uporabo zdravil (v nadaljevanju PIL, ang. »*Patient Information Leaflet*«) oziroma povzetek glavnih značilnosti zdravila (v nadaljevanju SmPC, ang. »*Summary of Product Characteristics*«), farmakološke lastnosti zdravila, izvedene klinične študije, pa tudi vse informacije potrebne za proizvodnjo dovolj velikih količin za dvoletno zalogo, ki jo je planiral zdravstveni sistem sovjetske vlade. Do leta 1987 je register zajemal 2612 zdravil v različnih farmacevtskih oblikah, 439 ZRI in oblik, 61 radioaktivnih snovi, 70 pomožnih snovi, ki se uporabljajo v zdravilih in 129 referenčnih standardov (16).

Po razpadu Sovjetske Zveze v letu 1991 je vsaka od prej pripadajočih držav ustanovila svoje neodvisne registracijske procedure. V Rusiji so po razpadu Sovjetske Zveze, zdravila bila obravnavana po »starem« »Zveznem zakonu o zdravilih« iz leta 1998 (ang. »*Federal Law of Medicine*«) in čeprav se je zakon večkrat pregledal in dopolnil, ni kazal hitrih rezultatov za pridobivanje DZP. Zaradi nezadovoljivih rezultatov so leta 2010 zakon popolnoma ukinili in ga zamenjali za novo legislativo (16).

Danes veljavna legislativa se imenuje Ruski Zvezni Zakon Št. 61-FZ »O cirkulaciji zdravil v Ruski zvezi« oziroma ang. Russian Federal law No. 61-FZ »On the circulation of Medicines in the Russian Federation«, ki je prišla v veljavo septembra 2010. Tudi ta je potrebovala številne izboljšave, saj so zakon pisali uslužbenci Ministrstva za zdravje brez posvetovanja s farmacevtsko industrijo oziroma strokovnjaki, sodelujočimi na področju farmacije. S sprejetjem programa »Pharma 2020« pa so začeli tudi s plani, kako povečati uporabo domače proizvodnje zdravil v Rusiji. Kratek povzetek programa je prikazan v tabeli II (17).

CILJ	- Spremembe, ki vodijo v inovativni model razvoja farmacevtske industrije v Rusiji;
NALOGE	- Povečanje tekmovanja med lokalnimi farmacevtskimi podjetji s poenotenjem državnih standardov; - Lokalni razvoj in proizvodnja inovativnih farmacevtskih izdelkov in njihova podpora pri izvozu;

	<ul style="list-style-type: none"> - Večji finančni vložek v razvoj in raziskave farmacevtskih izdelkov; - Tehnološka modernizacija farmacevtske industrije; - Odstranjevanje administracijskih preprek pri registraciji lokalnih farmacevtskih izdelkov in zagotavljanje njihove ustrezne kontrole kakovosti; - Zagotavljanje ustreznega izobraževanja specialistov in strokovnega osebja v farmacevtski industriji, v skladu z internacionalnimi standardi;
UKREPI	<ul style="list-style-type: none"> - Vlaganje v pridobivanje visoko-tehnoloških medicinskih produktov in bioloških snovi; - Zakonsko obvezne dobre proizvodnje prakse za lokalne proizvajalce;
PRIČAKOVA NI REZULTATI	<ul style="list-style-type: none"> - Zagotavljanje varnosti zdravil v Rusiji v skladu s seznamom pomembnih zdravil in zdravil življenjskega pomena; - Povečanje v deležu lokalne proizvodnje za 50 % do leta 2020; - Povečanje v izvozu farmacevtskih produktov za osemkrat od leta 2008; - Proizvodnja farmacevtskih surovin v Rusiji, ki bo prinesla polovico finančnega deleža končnih farmacevtskih oblik;

Tabela II: Kratak povzetek programa *Pharma 2020* (17);

Čeprav se je legislativa v Rusiji skozi čas močno spreminjala, pa so spodnje spremembe najbolj vplivale na izboljšave regulative zdravil, vključno z ZRI:

- 1) Uradno procesiranje pridobitve in ocena predložene dokumentacije v postopku pridobivanja DZP sta obravnavani s strani različnih organov (s strani Ministrstva za zdravje in strokovnjakov, s katerimi Ministrstvo sodeluje).
- 2) Pojav zahtev za lokalne klinične poskuse in bioekvivalenco, ne glede na kakovost in količino že obstoječih kliničnih študij, ki jih mora zagotoviti vlagatelj.
- 3) V preteklosti so vsi postopki bili kontrolirani s strani t.i. »Zvezne službe za nadzor v zdravstvu« oziroma Roszdravnadzora. Danes pa regulativne funkcije in vloge za pridobitev DZP opravlja Ministrstvo za zdravje. Ocena predložene dokumentacije je odvisna od popolnoma neodvisnega državnega izvršilnega organa imenovanega »Nacionalni center za farmacevtske produkte« oziroma ang. »*National Center of Pharmaceutical Products Expertise*« (FGU). Takšna komunikacija naj bi zagotovila enakost ocene med koristjo in tveganjem, kakovost zdravil in preprečila komunikacijo in sodelovanje med ocenjevalci in vlagateljem.

Postopek registracije lahko ohlapno razdelimo v tri faze: v prvi fazi predlagatelj pripravlja vso potrebno dokumentacijo za registracijo zelenega produkta, prevaja dokumente v ruski jezik in predloži registracijsko dokumentacijo na Ministrstvo za zdravje. V drugi, najbolj dolgotrajni in zapleteni fazi, je dokumentacija, skupaj z vzorci za potrebne analize, dodeljena odgovornim strokovnjakom za nadzor kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Tretja faza vključuje pregled in predložitev končne ocene za izdajo certifikata o registraciji zdravila.

Največ vlog za registracijo izdelka se začne s prošnjo za opravljanje bioekvivalenčnih ali kliničnih študij, saj te ostajajo predpogoj za registracijo zdravil. Študije in njihovi povzetki, narejeni izven Rusije, ne pripomorejo k registraciji, četudi so s strani kliničnega oddelka zaželeni. Lokalne klinične študije niso potrebne, kadar so v predloženih študijah, pri testiranjih, vključeni za to odgovorni pomembni centri v Rusiji. Lokalne klinične študije pa niso potrebne tudi za vsa zdravila, ki so v Rusiji na trgu že več kot 20 let in zanje izvedba bioekvivalence ni potrebna (16, 18, 19).

Pred podrobno obravnavo magistrske naloge, ki zajema pregled zakonov in zahtev za registracijo ZRI v EU in Rusiji, je nujno poudariti, da se ti trenutno spreminjajo hitro. Skozi obravnavo informacij, literature in pridobivanjem podatkov, smo namreč opazili številne spremembe in dopolnila, ki so bili tu implementirani nedolgo nazaj oziroma je njihova implementacija še v teku. Spremembe ali dopolnila, pomembne v obravnavi teme, so podrobneje opisani in opredeljeni v naslednjem poglavju z nastankom Evrazijske ekonomske unije (v nadaljevanju »EAEU«) in implementacijo zakona Št. 429-FZ v Rusiji.

3.2 EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA

Omeniti velja, da je že leta 2010 prišla v veljavo t.i. Evrazijska ekonomska unija (EAEU), kamor so se sprva povezale tri države: Rusija, Belorusija in Kazahstan. Leta 2015 sta se jim pridružili še Armenija in Kirgizistan, na poti pridružitve je tudi država Tadžikistan. Poleg tega pa se za vključitev v EAEU zanimajo tudi Kitajska, Indija, Izrael in Egipt. Geografska karta na sliki 4 prikazuje trenutno ozemlje in države EAEU (17, 20, 21).



Slika 4: Geografska karta držav EAEU (17, 20, 21);

Glavni namen unije je doseči sporazum o ustanovitvi območja proste trgovine v skupnosti neodvisnih držav, končni cilj pa vzpostaviti široko evrazijsko gospodarsko področje, s prostim pretokom blaga in skupnimi trgi energije, transporta, industrije in agrikulture. Končno integracijo pričakujejo do leta 2025.

Eden prvih skupnih trgov povezanih držav je farmacevtski trg, ki naj bi prišel v veljavo januarja 2016. Je eden najhitreje rastočih trgov EAEU, določen z tipičnimi lastnostmi razvijajočih se trgov, prikazanih v tabeli III.

RAST	- Hitra in velika rast farmacevtskega trga (primer: ruski farmacevtski trg se je od leta 2003 povečal za 10 – 12 %);
STRUKTURA	- Trg EAEU odvisen od uvoza medicinskih produktov, (75 % uvoz ima Belorusija, 88 % Kazahstan, 82 % Rusija); - Velik del prisotnih generičnih zdravil, poceni zdravila brez recepta, tudi ZRI;
ZAKONODAJA	- Različna zakonodaja v posamezni državi in neenotne regulativne zahteve za farmacevtske produkte; - Različne, zapletene in zamudne procedure za pridobitev DZP v posamezni državi; - Različni standardi kakovosti, varnosti in učinkovitosti v posamezni državi;
CENE	- Nadzor cen s strani posamezne države; - Nizka raven povračil, ki zajemajo le majhno število farmacevtskih izdelkov;

LOKALNA FARMACEVTSKA INDUSTRIJA	- Majhna lokalna farmacevtska industrija (delež v bruto domačih proizvodih je manjši od 0,5 %); - Manjša vlaganja v začetni razvoj in raziskave in predklinični razvoj; - Tehnološke in infrastrukturne pomanjkljivosti lokalne farmacevtske industrije; - Primanjkljaj ustrezno usposobljenega kadra in strokovnjakov;
---------------------------------------	--

Tabela III: Tipične lastnosti trgov posamezne države v EAEU uniji oziroma razvijajočih se trgov (17, 20, 21);

Cilj skupnega farmacevtskega trga je ravnanje po dobrih farmacevtskih praksah in določanje skupnih načel. Posledica tega pa naj bi bila harmonizacija s strani registracije in regulacije zdravil in usklajenost zahtev za kakovost in varnost zdravil, ne glede na njihovo vrsto, čez območje EAEU.

V »Article 30« zakona v EAEU (*ang. »The Treaty EAEU«*) je zajetih šest osnovnih načel, ki težijo k nastanku skupnih pravil za enoten farmacevtski trg. Ta so:

- 1) Poenotenje zakonodaje o prometu z zdravili znotraj držav članic;
- 2) Poenotenje obveznih zahtev za kakovost, varnost in učinkovitost zdravil znotraj unije;
- 3) Sprejetje skupnih pravil na področju pretoka zdravil;
- 4) Razvoj in uporaba enakih ali primerljivih raziskav in metod spremljanja za oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil;
- 5) Usklajevanje zakonodaje držav članic na področju nadzora pri prometu z zdravili;
- 6) Ustrezno izobraževanje kadrov in izvajanje nadzornih funkcij ter izdaja DZP zdravil s strani ustrezno pooblaščenih organov držav članic unije (20);

Ustanovljena unija EAEU, ki zajema harmonizacijo farmacevtskega trga je tako vplivala na prej postavljene teze naloge, zato naloga zajema tudi vsebino nedavno implementiranih zakonov, ki pa je zaradi pomanjkanja strokovne literature obravnavana pomanjkljivo in je, zaradi trenutno potekajočih sprememb, še dokaj nejasna (20).

Poleg skupnega trga, je k številnim spremembam doprinesel tudi sprejet posodobljen zakon »O cirkulaciji zdravil v Ruski zvezi Št. 429-FZ« oziroma kratko »Zakon Št. 429-FZ« (*ang. »Law No. 429-FZ«*), implementiran decembra 2014. V nadaljevanju so posledično obravnavane tudi najbolj opazne razlike k ruskemu Zveznemu Zakonu Št. 61 (22, 23).

Zakon zajema naslednje zahteve in pravila:

- poenotenje nacionalnih zahtev za doseganje najboljših standardov kakovosti, varnosti in učinkovitosti;
- posodobitev, optimizacija in poenotenje terminologije;
- dodajanje manjkajočih definicij;
- izboljšanje in olajšanje postopka registracije;
- ločitev pridobivanja dovoljenja za izvajanje kliničnih študij (v nadaljevanju CTA, *ang. »Clinical Trial Authorisation«*) od pridobivanja DZP in poenotenje CTA s preostalim svetom;

V primeru zelenega regulativnega zaključka ali postavljanja strategij pri registraciji produkta, je predvsem zaradi hitro se razvijajočih regulativnih sprememb v Rusiji in EU, potreben ponoven pregled in posodobitev pridobljenih podatkov naloge (17, 22 - 24).

3.3 TEZE:

3.3.1 Registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU

- Opredelitev in način registracije ZRI v Rusiji in EU

Opredelitev ZRI:

Definiranje ZRI v EU je navedeno že v uvodu magistrske naloge, poglavje [1.3](#)

ZRI so v Rusiji pa so definirana kot končni izdelek, ki vsebuje rastlinske snovi ali njihovo kombinacijo. Zdravilne učinkovine so rastline ali deli rastlin, ki se uporabljajo v proizvodnji ZRI.

Odvisno od uporabljenega načina obdelave, lahko pod ZRI štejemo slednje uporabljene formulacije:

- Farmacevtske učinkovine, kot posamezne spojine, izolirane iz rastlin (kot je serotonin, morfin, rutin ..). Te spojine imajo neposreden učinek in večina od njih se uporablja za pripravo injekcijskih pripravkov.
- Zdravilni deli rastlin, ki so posušeni ali sveži in uporabljeni v proizvodnji ZRI. Različne vrste zdravilnih rastlin se lahko uporabljajo kot mešanice zmletih ali celih delov rastlin z dodatki pomožnih snovi.
- Galenske formulacije, ki zajemajo biološko aktivne snovi, skupaj s pomožnimi snovmi. V proizvodnji nekatere snovi odstranjene iz procesa proizvodnje galenskih

formulacij. Te formulacije najpogosteje vsebujejo zdravilne čaje, tinkture, ekstrakte ali eliksirje.

- Novo-galenske formulacije so fito-pripravki, ki vsebujejo mešanico učinkovin z izkazujočo biološko aktivnostjo. Ti zajemajo mešanico alkaloidov, kumarinov, flavonoidov in podobno.
- Kombinirani pripravki zdravilnih snovi, skupaj s snovmi pridobljenimi iz rastlin in sintetično pridobljenimi snovmi, kot je »Valocormyde« (ZRI, proizvedeno na osnovi baldrijana, šmarnice in volčje češnje, kamor sta dodana natrijev bromid in mentol).

V novem zakonu Št. 429-FZ so obstoječim definicijam dodali številne druge in natančno opredelili pojme kot so »zdravilo sirota«, biološka zdravila, biotehnoška zdravila, zdravila za gensko terapijo, »biosimilars«, homeopatska zdravila in podobno.

Poleg definicij zdravil pa zakon prvič opredeljuje pomen imetnika ali lastnika DZP (*ang. »MA Holder«*), ki je lahko oseba odgovorna za razvoj zdravila, proizvajalec zdravila, ali katerakoli druga osebnost, upravičena do avtorizacije in nosi odgovornost za kakovost, varnost in učinkovitost zdravila (22 - 25).

Registracija ZRI v EU:

V evropski Direktivi 2001/83/ES, »Article 8« je celoten obseg registracije novih zdravil, ne glede na njihovo vrsto. Če zelo posplošimo, so za to zahtevani administracijski dokumenti, dokumenti kakovosti, predklinična in klinična dokumentacija. Zaradi različnih možnih načinov registracije pa se pojavljajo specifične zahteve in izjeme med načini registracije zdravil.

- Registracija po postopku WEU:

V evropski Direktivi 2001/83/ES, »Article 10a« najdemo možen postopek WEU registracije zdravil, če je ta v skladu s predpisanimi zahtevami. Zdravilo mora imeti sprejemljivo stopnjo varnosti in priznano stopnjo učinkovitosti v obdobju 10 let. V tem primeru so predklinična in klinična testiranja nadomestljiva s primerno znanstveno literaturo, ki zajemajo vse poglede učinkovitosti in varnosti, kot je navedeno v »Annexu 1, Part II« evropske Direktive. WEU naj bi se uporabljal predvsem za registracijo ZRI, prisotna monografija s strani HMPC pa predstavlja še dodatno pomoč pri obravnavi omenjenega načina registracije.

- Registracija po postopku za TZRI:

Leta 2004 so v zakonodaji EU, poleg WEU registracije, sprejeli nov, poenostavljen, način registracije ZRI in sicer z Direktivo 2004/24/ES, kot dopolnilo h veljavni Direktivi 2001/83/ES. To je THMP (*ang. »traditional herbal medicine products«*) registracija, opisana v »Article 16a« Direktive 2001/83/ES. Zahteve za del o kakovosti zdravila so za omenjeno registracijo enake za vse ZRI, zagotovljena mora biti tudi varnost ZRI. Registracija je mogoča v primeru uporabe ZRI v obdobju 30 let, od tega najmanj 15 let znotraj EU, ki mora biti podprta z literaturno strokovnimi dokazi. Za dotično registracijo HMPC izdaja Sezname skupnosti, ki so zakonsko obvezujoče za države EU.

Registracija ZRI v Rusiji:

Ker Ruski Zvezni Zakon Št. 61-FZ ne opisuje možnosti drugačnih načinov aplikacije, so vse zdravilne učinkovine, vključno s tistimi, ki se kasneje uporabljajo v proizvodnji ZRI, obravnavane pod enakimi zahtevami in sicer kot kemijske entitete, postopek za registracijo zdravil pa je nacionalni. To pomeni, da mora biti v vseh primerih priložena tudi vloga za pridobitev CTA, oziroma rezultati lokalne opravljene klinične študije ali bioekvivalenčne študije (10, 16, 19).

Z novim zakonom Št. 429-FZ postopek opravljanja kliničnih študij ni več del nacionalnega postopka pridobivanja registracije. Opravljanje kliničnih študij je namreč ločen postopek, ki po novem poteka po dobrih kliničnih praksah (v nadaljevanju DKP, *ang. »Good Clinical Practise«*). Odobritev izvedene klinične študije je odvisna od etičnega vidika in ocene strokovnih sodelavcev. V primeru, da študije ne bi potekale po DKP, pa je možna predčasna ustavitev in zaključitev študij (21 - 24).

V Rusiji torej registracija preko MRP v EU ni prisotna, čeprav trenutno potekajo pogajanja o medsebojnem priznavanju kliničnih testiranj med EU in Rusijo. To bi pomenilo, da bi s kliničnimi testiranj izvedenimi v državah EU zadovoljili potrebe ruskega trga in lokalna testiranja tukaj nebi bila potrebna. Vendar države EU temu ugovarjajo, saj medsebojno priznavanje kliničnih testiranj med območjema ni mogoče. Testiranja v EU namreč potekajo v skladu z DPP, odobrenimi s strani ICH, medtem ko ima Rusija svoje nacionalne proizvodnje standarde, za katere je dolžan skrbeti Roszdravnadzor (10, 16, 19, 27 - 29).

- Registracija po postopku WEU:

Oblika WEU registracije, kot jo imamo prisotno v EU, v Rusiji ne obstaja. Kljub temu pa so znanstveni literarni podatki predkliničnih in kliničnih testiranj, dobro sprejeti s strani ocenjevalcev in služijo kot odlična podpora oddani dokumentaciji. Čeprav ruska legislativa ne priznava procedure, kot je WEU v EU, lahko v njihovem zakonu Št. 61-FZ »Articla 14.2.1 najdemo podoben koncept registracije zdravila in sicer postopek za »stara« zdravila, ki so v Rusiji registrirana več kot 20 let in zanje testiranja bioekvivalence niso izvedljiva. Za ta zdravila, ki so pretežno še iz časov Sovjetske Unije in vključujejo tudi ZRI, so tudi zahteve po lokalnih kliničnih testiranjih izključene.

- Registracija po postopku za TZRI:

Ta postopek v Rusiji ni mogoč, kar pomeni, da je za novo registracijo ZRI potrebna popolna oddaja vloge.

Ker tako WEU, kot tudi registracija TZRI v Rusiji, v takšni obliki, kot jo poznamo v EU, ni mogoča, imajo monografije in Sezname skupnosti tukaj zanemarljiv vpliv.

3.3.2 Časovnice in pripadajoči koraki za pridobitev DZP v Rusiji in EU so med seboj podobni

- Časovnice in (časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP v EU

V tabeli IV so prikazani koraki registracije zdravila v EU, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj pa so obarvane z modro barvo.

	Časovnica	Korak v postopku
0.		Sestanek, srečanja pred oddajo dokumentacije in vloge za registracijo zdravila (po želji vlagatelja) – izbira načina registracije, posvet, strokovna ocena zdravila, ki ga želi vlagatelj registrirati.
Prva stopnja registracije zdravila: Validacija vloge		
1.	Dan 0	Oddaja potrebne dokumentacije za registracijo zdravila odgovornim organom: predložitev vloge glede na zahteve in celoten dosje dokumentacije, ki med drugim zajema del o kakovosti produkta, predklinične in klinične podatke, osnutek PIL ali povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), model zunanjega izgleda (videza) ovojnine s pripadajočimi oznakami (»mock-ups«), vzorce produkta, vhodnih ali vmesnih snovi za testiranje (zahtevajo določene države), oddaja elektronske verzije dokumentacije (CTD struktura

		modulov 2-5).
2.	Čas ni definiran*	Poteka validacija oddane vloge odgovornih organov: vloga glede na način registracije, preverjanje kategorije produkta glede na prijavo – problemi z razvrščanjem produkta glede na način registracije. V primeru pozitivne validacije: spisana pogodba z vlagateljem.
3.	Čas ni definiran*	Vlagatelj plača državne FEE za pridobitev DZP in pridobitev ocene produkta.
Druga stopnja registracije zdravila: Izvedba predhodne ocene		
4.	15 dni	Poteka predhodna ocena originalnosti aktivne substance ali končnega produkta, ocena proizvodnega procesa, ocena celotne oddane dokumentacije, posledica česar je uvrščanje oddane vloge v primeren registracijski proces. Odgovor odločbe se sporoči vlagatelju: <u>v primeru pozitivne odločbe</u> se proces prestavi na tretjo stopnjo registracije zdravila (stopnja III); <u>V primeru negativne odločbe</u> se izda t.i. »pismo pomanjkljivosti« oziroma »deficiency letter« (DL).
5.	»Časovno obdobje brez meritve časa« 90 dni	Vlagatelj (v primeru prejetja) odgovarja na »pismo pomanjkljivosti«. V primeru, da vlagatelj na »pismo pomanjkljivosti« ne odgovori v predpisanem roku, je vloga za registracijo zdravila zavrnjena. V primeru ustreznega odgovora na »pismo pomanjkljivosti« pa se proces znova začne s točko 4.
Tretja stopnja registracije zdravila: Pridobitev ocene s strani pristojnih organov		
6.	Čas ni definiran*	Ob potrebi tukaj potekajo specializirane ocene o kakovosti, varnosti in učinkovitosti produkta. Ob neskladju dokumentacije se vlagatelju pošlje »pismo pomanjkljivosti«.
7.	»Časovno obdobje brez meritve časa« 90 dni	Vlagatelj (v primeru prejetja) odgovarja na »pismo pomanjkljivosti«. V primeru priprave ustrezne dodatne dokumentacije se lahko na pisno prošnjo vlagatelja »časovno obdobje brez meritve časa« podaljša (prvotno določen max. 90 dni)

		V primeru, da vlagatelj na »pismo pomanjkljivosti« ne odgovori, je vloga za registracijo zdravila zavrnjena.
8.	»Časovno obdobje brez meritve časa«	Ob potrebi tukaj potekajo dodatni testi ali ocene zdravila. Lahko so zahtevane dodatne pogodbe ali plačevanje FEE (na primer kadar jih zahtevajo druge odgovorne organizacije, kot so analitični laboratoriji za testiranje kontrole kakovosti).
9.	Čas ni definiran*	Ocena poročila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, priporočila za ustrezno odobren PIL, »mock-ups«, metod v proizvodnji in testiranja kontrole kakovosti.
*Postopek registracije zdravila traja največ 210 dneh od predložitve popolne vloge, za generično zdravilo, WEU pa 90 dni. Trajanje pridobitve DZP je najpogosteje daljše od teoretičnih 210 dni.		

Tabela IV: Koraki registracije zdravila v EU, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj pa so obarvane z modro barvo (16, 25, 28, 29).

V evropski zakonodaji Direktive 2001/83/ES, Prilogi I, tretjem delu naslovljenemu »Posebna zdravila« (»Annex I, Part III«, »Particular medicinal products«) so zapisane posebne zahteve, ki jih mora vlagatelj upoštevati pri želeni registraciji ZRI ali TZRI, medtem ko ruska zakonodaja sledečega ne zajema (26).

Zavedati se moramo, da je za razliko Rusije, v EU možnih več načinov registracije zdravila kot je navedeno že v uvodu. Pri obravnavi popolne pridobitve DZP je najdlje trajajoča obravnava vloge 210 delovnih dni. Pri obravnavi registracije generičnih zdravil, po WEU ali drugih postopkih pa se časovnica za pridobitev vloge spremeni (90 dni), prav tako pa se spreminjajo tudi koraki v postopku pridobivanja DZP. V [prilogi II](#) so shematski koraki postopanj pri pridobivanju DZP glede na možne načine registracije zdravila.

- Časovnice in (časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP v Rusiji

V Rusiji celotni postopek registracije zdravila, od dneva oddaje vloge, naj ne bi bil daljši od 210 delovnih dni, pri čemer za generična zdravila velja pospešen postopek trajajoč 60 delovnih dni. Časovnice se prilagajajo, možni so odlogi zaradi pridobitve CTA. Pristop je dvostopenjski, začne se z oddajo vloge za pridobivanje dovoljenja za izvajanje kliničnih študij in potrebno dokumentacijo o produktu ustreznim oblastem. Pridobitev CTA je odvisna od oddelka za klinične študije in komiteja za etiko. Po pridobitvi vseh odobritev

lahko vlagatelj začne z izvajanjem kliničnih študij in predloži končno poročilo. Druga stopnja pridobitve dovoljenja pa je odvisna od ocene oblasti, ki obravnavajo vsebino dokumentacije, to so podatki kakovosti, kontroli kakovosti in podatki o pridobljeni korelaciji med koristjo in tveganjem, ki so posledica kliničnih študij. Če so klinični podatki bili izvedeni ali so vključevali pomembne ruske centre, je prisotna samo druga stopnja registracije.

V tabeli V so prikazani koraki registracije zdravila v Rusiji, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj pa so obarvane z modro barvo. V [prilogi I](#) je priložena shema korakov.

	Časovnica	Korak v postopku
Prva stopnja registracije zdravila		
1.	Dan 0	Oddaja potrebne dokumentacije za pridobitev DZP na Ministrstvo za zdravje. Ta zajema: obrazec za prijavo, prijavnico, del o kakovosti produkta, predklinično oceno in vlogo (osnutek) za CTA, vključno z osnutkom načrta klinične študije, brošuro raziskovalca, PIL, nameravano plačilo in nadomestila za bolnike, dokazilo o plačilu FEE za pridobitev CTA. V primeru internacionalne klinične študije in sodelovanja ruskih centrov morajo biti zagotovljeni dokazi. Vse klinične podatke, pridobljene izven Rusije se odda po želji posameznika. Celotna dokumentacija in dodatne priloge morajo biti v ruskem jeziku.
2.	5 delovnih dni po oddaji vloge	Poteka validacija oddane vloge s strani Ministrstva za zdravje, ki poda oceno odgovornim organom za testiranje in oceno dokumentacije. V primeru pozitivne odločitve o kliničnih študijah, ki so bile izvedene s pomočjo ruskih centrov ali v primeru, ko je zdravilo že 20 let na trgu, se obravnava vloga prestavi na drugo stopnjo. Vlagatelj je obveščen o odločitvi validacije – če je ta negativna, je priložena tudi obrazložitev (»pismo pomanjkljivosti«).
3.	30 delovnih dni po prejetju vloge	Ocena vloge za pridobitev CTA s strani odgovornih organov. Sklep oddelka za etiko, odobritev ali zavrnitev načrta kliničnih procesov, odločitev se sporoči na Ministrstvo za zdravje.
4.	5 delovnih dni po	Odločitev odgovornih organov se sporoči Ministrstvu za zdravje, ta

	prejetju odločitve odgovornih organov	ponovno obravnava odločitev: V primeru pozitivne obravnave: - Odločitev za pridobitev CTA (na podlagi osnutka) se sporoči vlagatelju, tu se čas podaljša, dokler vlagatelj ne vloži formalne vloge za začetek klinične študije. V primeru negativne obravnave: glej 15. - V primeru negativne obravnave s strani oddelkov strokovnjakov zavrnitev potrди tudi Ministrstvo za zdravje.
5.	»Časovno obdobje brez meritve časa«	Vlagatelj pripravlja uradno vlogo za pridobitev CTA.
6.	»Začetek ponovne meritve časa«	Oddana je uradna vloga za pridobitev CTA na Ministrstvo za zdravje, s podatki, ki vsebujejo podrobne informacije o raziskovalcih in mestih, kjer se bodo študije izvajale, zdravstvena zavarovanja pacientov, pogodbe podpisane s pacienti, objavo največjega števila sodelujočih v študiji, časovnice trajanja poteka študije.
7.	5 delovnih dni po prejetju vloge za CTA	Poteka validacija uradne vloge za pridobitev CTA s strani Ministrstva za zdravje. Odločitev Ministrstva za zdravje o uradni vlogi za pridobitev CTA. Obvestilo vlagatelju o odločitvi Ministrstva za zdravje, v primeru negativne odločitve priložena tudi obrazložitev zavrnitve. Izdaja CTA.
Prva stopnja registracije zajema največ 45 delovnih dni.		
8.	»Časovno obdobje brez meritve časa«	Izvršitev klinične študije vlagatelja.
Druga stopnja registracije zdravila		
9.	»Začetek ponovne meritve časa« - ponovni začetek postopka	Predložitev dokumentov s strani vlagatelja: - Ponovna (uradna) vloga za pridobitev DZP. - Končno poročilo izvršenih kliničnih študij. - Dokazilo o plačilu za oceno kakovosti in razmerjem med koristjo

		in tveganjem.
10.	5 delovnih dni po ponovni obravnavi dokumentacije za pridobitev DZP	Validacija poročila kliničnih študij, Ministrstvo za zdravje poda poročilo povzetka odgovornim organom. Odločitev o pridobivanju DZP, na podlagi pridobljenih rezultatov; Obvestilo o odločitvi vlagatelju, v primeru negativne odločitve priložena tudi obrazložitev zavrnitve.
11.	110 delovnih dni po prispetju vzorcev, poročil kliničnih študij Ministrstva za zdravje	Ocena vloge s strani odgovornega organa: - poda oceno o kakovosti zdravila. - poda oceno o razmerjem med koristjo in tveganjem na podlagi obravnavanih rezultatov klinične študije s strani kliničnih strokovnjakov. - poda oceno o kliničnih študijah in kakovosti zdravila Ministrstvu za zdravje.
12.	15 delovnih dni po prejetju pozitivne odločitve o ponovnem pridobivanju DZP	Vlagatelj mora pridobiti ustrezno število vzorcev za ustrezno laboratorijsko testiranje kakovosti izdelka, ki jih mora predložiti direktno odgovornim organom. Vzorci morajo ustrezati in se navezovati na oddano dokumentacijo o proizvodnem postopku zdravila. Vsi referenčni standardi in standardi zdravilne učinkovine morajo biti dobavljivi, če je zahtevana kontrola kakovosti.
13.	3 delovne dni po prejetju ustreznih vzorcev	Pooblaščen laboratorij za analitska testiranja, ki opravlja preskuse kakovosti zdravila, mora potrditi prispetje ustreznih vzorcev vlagatelju in Ministrstvu za zdravje.
14.	5 delovnih dni po prispetju poročil ocene	Vrednotenje kakovosti in ocene klinike s strani Ministrstva za zdravje. Odločba o odobritvi ali zavrnitvi pridobitve DZP, sporočilo vlagatelju. - V primeru pozitivne odločitve dobi vlagatelj potrdilo o DZP in registraciji zdravila, sledi uvrščanje zdravila v Državni register medicinskih produktov.
15.	(neobvezno za Ministrstvo za	V primeru negativne ocene strokovnjakov lahko Ministrstvo za zdravje zaprosi za ponovno oceno (negativna odločitev je lahko

	zdravje) 40 delovnih dni 15 delovnih dni	posledica nepopolnega poročila ocene, vpliva na oceno odločitve strokovnjakov). - Ministrstvo zaprosi za ponovno oceno. - Ponovno vrednotenje s strani komiteja za etiko.
Druga stopnja registracije zdravila največ 160 delovnih dni, časovnica za ponovno oceno strokovnjakov, za katero zaprosi Ministrstvo za zdravje ni zakonsko določena.		
Teoretično je mogoče, da dosežemo rok 210 delovnih dni, kot je definirano v »Article 13.4«, ker nekateri koraki (na primer 11-13. tečejo hkrati). V 210 delovnih dni je vključena tudi prošnja Ministrstva za ponovno oceno in ponovno vrednotenje s strani komiteja za etiko. Časovnica za registracijo zelenega izdelka je torej razdeljena na dve stopnji, pri čemer prva traja 45 delovnih dni, druga pa 160 delovnih dni.		

Tabela V: »Koraki« in časovnice za registracijo zdravila v Rusiji, aktivnosti, ki jih mora opraviti vlagatelj so obarvane z modro (16, 25); shematski prikaz tabele v angleščini tudi v [prilogi I](#).

Registracija generičnih zdravil v Rusiji poteka po posebnem pospešenem postopku, ki traja 60 delovnih dni, kot je opisano v »Article 26.4«. Če vlagatelj pri tem ne more zagotoviti ključnih predkliničnih podatkov (v primeru, da jih originator še ni objavil), so lahko zahtevani lokalno pridobljeni podatki. Po zahtevah odgovornih organov morajo takšni podatki med drugim zajemati tudi akutno toksičnost (v EU ni zahtevana od 2010 leta). Podatki morajo biti pridobljeni iz testov, kjer se uporablja celotna farmacevtska oblika, ki jo namerava vlagatelj registrirati (farmacevtska oblika mora vsebovati tudi vse uporabljene pomožne snovi in ne samo zdravilna učinkovine) (10, 16, 25, 26).

Z novim zakonom Št. 429-FZ pa prihaja do sprememb tudi pri časovnicah ob registraciji zdravil. Časovno obdobje za registracijo novih zdravil, ki je do sedaj v teoriji trajalo 210 delovnih dni, je skrajšano na 160 delovnih dni. Časovnica ne zajema obdobja, potrebnega za pridobitev dodatnih pojasnil in informacij s strani Ministrstva za zdravje. Razlike opazimo tudi pri registraciji generičnih zdravil, kjer se pospešena registracija zdravila poveča iz 60 na 80 delovnih dni. Takšni postopki pospešene registracije so mogoči za »zdravila sirote«, prve tri oblike generičnih zdravil na trgu (registracija ostalih generičnih zdravil bo potekala po splošnem postopku registracije – 160 delovnih dni) in za zdravila, namenjena eksplicitno za rabo v pediatrični medicini (23 - 26).

Poudariti je potrebno, da se s sprejetjem zakona Št. 429-FZ doda tudi korak pri registraciji zelenega zdravila in sicer, možen je strokoven posvet z Ministrstvom za zdravje ali

srečanje za obravnavo tekočih se zadev na področju predkliničnih in kliničnih testiranj ali pridobivanja ustreznih mnenj glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, ki ga želimo registrirati. Dodan korak je podoben koraku pri registraciji zdravila v EU (23 - 26).

3.3.3 Format in dokumentacijski dosje za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU je podoben

Kot že omenjeno v uvodu naloge, je v EU trenutno odobrena Direktiva 2001/83/ES, kjer Eudralex Volume 2B, imenovan »Predstavitev in vsebina dokumentacije: Obvestila vlagateljem« (ang. »*Presentation and content of the dossier: Notice to Applicants*«) zajema podroben opis in smernice za odobreno oddano dokumentacijo, ne glede na zelen način registracije zdravila. Po ICH določilih je dokument oblikovan v CTD strukturo in sestavljen iz 5 modulov (Slika 2: *Struktura Skupnega tehničnega dokumenta (»CTD«), predstavljena v piramidnem sistemu;*). Prisotno imamo elektronsko obliko CTD strukture dokumentacije (eCTD), ki je za države EU obvezna (26).

Rusija ima za razliko od Evrope še vedno svojo strukturo formata dokumentacije. Za vso oddano dokumentacijo, med katerimi so tudi literaturne reference, je zahtevan ruski jezik. Evropska (e)CTD struktura v Rusiji še nedolgo nazaj ni bila sprejeta, zato je bilo potrebno celotno strukturo preoblikovati. V tabeli VI. je predstavljena primerjava med evropsko CTD strukturo in ruskim dosjejem, pri čemer številke v prvem stolpcu pripadajo členu (»Article«) zakona Rusije Št. 61-FZ, številke v drugem stolpcu pa CTD strukturi EU, zapisani v Eudralexu (10, 16, 19, 25, 30).

DOSJE DOKUMENTACIJE V RUSIJI	STRUKTURA CTD MODULOV (EU)
------------------------------	----------------------------------

<p>»Article 18.2« Obrazec za prijavo, ki naj vsebuje naslednje podatke:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ime in priimek vlagatelja in/ali proizvajalca 2) Ime medicinskega produkta (INN in trgovsko, tržno izdelka) 3) Količinsko sestavo končnega produkta 4) Farmaceutvska oblika, jakost, odmerek, postopek uporabe in predlagan rok uporabnosti 	1.2 Obrazec za prijavo
<ol style="list-style-type: none"> 5) Povzetek o farmakoloških, farmakodinamičnih ali imunobioloških lastnostnih končnega produkta 	1.3.1 SmPC Poglavje 5 v obrazcu za prijavo
<ol style="list-style-type: none"> 6) Najvišja cena (če se zadeva lista osnovnih zdravil) 7) Obrazložitev, da kliničnega testiranja ni bilo zaradi prisotnosti podobnega produkta na trgu več kot 20 let 	
<p>»Article 18.5« Priloga h obrazcu za prijavo:</p> <p>- Dokazilo o plačilo FEE za oddano vlogo (plačilo odvisno od zelene registracije: če je prisotna prošnja za pridobitev CTA, če je potrebna ocena podobnosti izdelka, ki je na trgu že več kot 20 let ali če so bili v internacionalna klinična testiranja vključeni tudi ruski centri za testiranja).</p>	
<p>»Article 18.3« dokumentacija za oddajo, ki vsebuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) »Mock-ups« primarne in sekundarne ovojnine 	1.3.2 »Mock-up«
<ol style="list-style-type: none"> 2) Certificate DPP proizvajalca končnega produkta, notarizirano kopijo z apostilom 3) Osnutke uporabljenih metod za kontrolo kakovosti končnega produkta – t.i. Normativni dokument (v nadaljevanju ND, <i>ang.</i> »Normative Document«), ki zajema tudi sestavo končnega produkta, specifikacije, analitske postopke, »mock-ups«, opis in oznake vsebnika, shranjevanja, rok uporabe in drugo. 	Priloga 5.9 obrazca za prijavo 3.2.p.1 3.2.p.5.1 3.2.p.5.2 1.3.1 SmPC
<ol style="list-style-type: none"> 4) Opis in shematski prikaz procesa proizvodnje zdravilne učinkovine in končnega produkta 	3.2.s.2.2 – 3.2.s.2.4 3.2.p.3.2.-3.2.p.3.4
<ol style="list-style-type: none"> 5) Certificate DPP proizvajalca zdravilne učinkovine, notarizirano kopijo (z apostilom), ki vsebuje ime zdravilne učinkovine, naslov proizvajalca in rok uporabe 	Priloga 5.9 obrazca za prijavo, če je DPP na voljo, kot alternativa pa v

	Prilogi 5.22
6) Specifikacija zdravilne učinkovine	3.2.s.4.1
7) Metode, uporabljene pri kontroli kakovosti zdravilne učinkovine (vsebina ND) ali referenčni sklici na monografijo v farmakopeji, če je ta na voljo	3.2.s.4.1 3.2.s.4.2
8) Informacije o primernem shranjevanju in pogojih transporta končnega produkta	3.2.p.8.1 1.3.1 SmPC
9) Poročila rezultatov predkliničnih študij 10) Poročila rezultatov predkliničnih študij za veterinarsko uporabo	2.4 Kratka vsebina predklinike /4 Poročilo predklin. testiranja
11) Osnutek poteka kliničnega testiranja 12) Brošura raziskovalca 13) PIL/SmPC, ki vsebuje soglasje udeleženi 14) Informacije o nadomestilih za vse udeležene v kliničnih testiranjih	Vloga za pridobitev CTA
15) Poročilo rezultatov, če je bila narejena internacionalna klinična študija, kjer so bili udeleženi tudi ruski centri	2.5. Kratka vsebina klinike / 4 Poročilo klin. testiranja
16) Osnutek SmPC/PIL, ki zajema sestavo končnega izdelka	1.3.1 SmPC/PIL 3.2.p.1 Sestava končnega produkta
17) Certifikat o farmacevtskemu produktu (v nadaljevanju CPP) oziroma ang. »Certificate of Pharmaceutical Product«, za uvoženi produkt	
18) Vloga za pridobitev CTA, kot je zahtevano v »Article 19-22«, ki zajema obrazec za prijavo, vlagatelj »Curriculum Vitae« (v nadaljevanju CV), kopijo pogodb in zdravstvenih zavarovanj vseh udeležencev (vključno z največjim številom sodelujočih v kliničnem testiranju), informacije o mestih, kjer se bo testiranje vršilo in časovni okvirji poteka testiranj	Vloga za pridobitev CTA
»Article 23.2« Obravnava kakovosti končnega produkta in oceno med koristjo in tveganjem po zaključenem kliničnem testiranju:	

1) Vloga za ponovni začetek z registracijskim postopkom 2) Končno poročilo kliničnega testiranja 3) Plačilo FEE za kontrolo kakovosti in oceno med koristjo in tveganjem	
»Article 23.5« Dostava vzorcev, s pripadajočimi referenčnimi substancami v primernih količinah za testiranje kontrole kakovosti«	

Tabela VI: Primerjava med evropsko CTD strukturo in ruskim dosjajem; številke v prvem stolpcu pripadajo členu (»Article«) zakona Rusije Št. 61-FZ, številke v drugem stolpcu pa CTD strukturi EU, zapisani v Eudralexu (16, 19, 25, 30);

Kljub že zdaj podobnim zahtevam za oddano dokumentacijo med obravnavanima trgoma, pa ruski zakon Št. 429-FZ zajema tudi spremembe v strukturi registracijskega dosjeja. Prišle naj bi v veljavo že januarja 2016, a se je njihova implementacija zavlekla. V veljavo prihaja (e)CTD struktura dokumentacije, ki podobno kot do sedaj, zajema naslednja področja: administrativno dokumentacijo, dokumentacijo o sestavi obravnavanega zdravila, farmakološko in toksikološko ter klinično dokumentacijo.

Zakon omogoča podroben opis potrebne dokumentacije za vsako zgoraj navedenih področij in korake za uspešno oddano vlogo. Vlagatelj, ki želi registrirati generično zdravilo, lahko odda povzetek raziskovalnega dela, ki zajema rezultate predkliničnih študij referenčnega zdravila, da sam ne opravlja predklinične študije. Prav tako lahko namesto izvajanja kliničnih študij odda poročilo o rezultatih bioekvivalenčnih študij. Za »zdravila sirote« lahko vlagatelj odda tudi rezultate predkliničnih in kliničnih študij, ki so bile narejene zunaj države Rusije, če so le te v skladu z dobro laboratorijsko prakso (v nadaljevanju DLP, ang. »Good Laboratory Practise« in DKP (22 - 24).

3.3.4 Smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in navodila za uporabo zdravil so podobni v Rusiji in EU

- Certifikat dobre proizvodnje prakse, DPP

V zakonodaji EU, poleg certifikata DPP; lahko najdemo opredeljene še druge certifikate: na področju kliničnega testiranja najdemo DKP, ki se nanaša na zdravilo in mora biti v skladu z zahtevami Direktive 2001/20/ES in zadeva vse države članice EU. Na področju predkliničnega testiranja (toksikoloških, farmakoloških študij) najdemo certifikat dobre laboratorijske prakse, DLP, zapisan v Direktivi 87/18/EES, ki zajema harmonizacijo in preverjanje testiranj v laboratorijih in drugje.

Poleg vseh certifikatov pa EU regulativa zajema številne smernice, ki se navezujejo na registracijo ZRI. Smernice niso zakonsko obvezujoče ampak predstavljajo »mehki« zakon, lahko pa ZRI tako registriramo hitreje in z večjo možnostjo uspeha. Zagotovijo dobro kakovost izdelka in so podpora DPP. Primeri omenjenih smernic so: Smernica o kakovosti ZRI /TZRI, Smernica o kakovosti kombinacij ZRI/TZRI, Smernica o deklaraciji rastlinskih snovi in rastlinskih pripravkov v ZRI/TZRI, tako imenovani »Reflection paper« markerjev uporabljenih za kvalitativno in kvantitativno analizo ZRI/TZRI in podobno.

V ruskem zakonu Št. 61-FZ je navedeno, da mora vsak tuj vlagatelj za registracijo produkta predložiti kopijo skladnosti proizvajalca z DPP, prevedeno v ruski jezik, ki jo izda ustrezeni pristojni organ. Prav tako mora biti predložen tudi certifikat DPP proizvajalca zdravilne učinkovine. Tudi ta mora biti ustrezno legaliziran in apostiliran, preveden v ruski jezik. Navedene morajo biti naslednje lastnosti zdravilne učinkovine: INN ali kemijsko ime zdravilne učinkovine in ime pod katerim se bo učinkovina tržila (»trade name«) ter ime in naslov proizvajalca zdravilne učinkovine in rok uporabnosti zdravilne učinkovine. Druge smernice, vse do nastanka EAEU, v ruskem zakonu Št. 61-FZ niso bile definirane in zakonsko sprejete. Sledeče je opisano kasneje (16, 17, 19, 26, 30).

- Dokumentacija za kontrolo kakovosti (modul 3 CTD strukture)

Kontrolo kakovosti v EU regulativi zajema modul 3 CTD strukture.

V vseh državah, ki so del Skupnosti neodvisnih držav (SND, ang. »Commonwealth Independent States«, v nadaljevanju CIS) je praksa, da ob želeni registraciji izdelka pripravijo posebno dokumentacijo, v preteklosti imenovano Začasne farmakopejske monografije oziroma ang. »*Temporary Pharmacopeal Monographs*«. Dokumentacijo so pripravljali že v časih Sovjetske Unije, saj so z njo sledili kontroli kakovosti končnega produkta pri pridobivanju DZP, kot tudi za kasnejšo kontrolo po registraciji zdravila. Danes celoto dokumentacije za kontrolo kakovosti imenujejo Normativni dokument (ND). ND je predmet posebne odobritve s strani odgovornih organov. Njegova struktura in vsebina je podprta s strani Ministrstva za zdravje. Zajema različne zahteve za različne farmacevtske oblike in vrste farmacevtskih produktov. V tabeli V. lahko vidimo podrobneje prikazana poglavja ND, s pripadajočimi poglavji CTD strukture (16, 17, 25).

Struktura ND	CTD struktura
1) Ime zdravila (ime v ruskem jeziku)	1.2 Obrazec za prijavo

2) INN (v ruskem jeziku), strukturna formula, molekulska masa zdravilne učinkovine	3.2.s.1, 3.2.s.3
3) Kvantitativna sestava končnega produkta: na primer obložene tablete: posebej za tablete in posebej za oblogo	3.2.p.1 – Opis in sestava končnega izdelka
4) Specifikacije (na primer za obložene tablete): - Videz (barva, oblika, vtis) - Identifikacija (kemijske in fizikalne metode, primer: TLC) - Povprečna masa in enakomernost mase - Raztapljanje in razpad (na primer za ZRI) - Nečistoče (sorodne snovi): za ZRI niso pomembne - Mikrobiološka čistost - Enakomernost vsebnosti enot (odvisno od zdravilne učinkovine, saj je metoda alternativna enakomernosti mase) - Vsebnost (na primer pri ZRI: težkih kovin, pesticidov, herbicidov)	3.2.p.5.1 – Specifikacija
5) Analitski postopki (so v skladu s specifikacijo): - Videz (organoleptičnost) - Identifikacija (na primer podroben opis TLC metode) - Povprečna masa in enakomernost mase - Raztapljanje in razpad - Nečistoče (sorodne snovi) - Mikrobiološka čistost - Vsebnost (na primer HPLC, ki zajema pripadajoče kromatografske pogoje, testi ustreznosti sistema (»System suitability tests«, v nadaljevanju »SST«), opis uporabljenih reagentov, referenčnih standardov)	3.2.p.5.2 – Analitski postopki
6) Vsebnik oziroma ovojnina	3.2.p.7 1.3.1 SmPC
7) Označevanje (»mock-ups« primarne in sekundarne ovojnine)	1.3.2 »Mock-up«
8) Pogoji pošiljanja končnega produkta	1.3.1 SmPC
9) Pogoji shranjevanja končnega produkta	3.2.p.8.1 – 3.2.p.8.3

10) Rok uporabe	3.2.p.8.1 – 3.2.p.8.3
11) Farmakološka skupina (po ATC – klasifikaciji)	1.3.1 SmPC

Tabela VII: Prikazana poglavja ND, z pripadajočimi poglavji CTD strukture (16);

Za registracijo izdelka mora ND biti odobren in predstavlja prilogo DZP. Certifikati analiz, ki jih zagotavlja proizvajalec registriranega zdravila, morajo biti popolnoma skladni s specifikacijami v ND (16, 17, 25, 31).

- Navodila za uporabo zdravil

V EU imamo, v kontrastu z Rusijo, prisotna oba dokumenta za informiranje zdravniškega, farmacevtskega osebja in pacientov, torej SmPC in. PIL. Navedeno je, da mora biti PIL osnovan na osnovi SmPC. SmPC podaja osnovne informacije za zdravniško osebje, medtem ko je PIL namenjen pacientom. V Direktivi 2001/83/ES v prilogi I (*ang. »Annex I«*) 1.3 imamo kratek povzetek kaj naj bi SmPC vseboval. Slednje zahteve naj bi veljale tudi za ZRI. Priloga zajema zahteve za oba načina informiranja, zgled končne ovojnine pa mora biti ustrezno odobren. Na ovojni ni je uradni jezik države, kjer poteka registracija zelenega zdravila. Prisotnost Braillove pisave je obvezna. Zadnje pomembno za ustrezno informiranje in razumevanje PIL so testi berljivosti. V ta namen je v EU prisoten dokument, ki ga podaja smernica 59, točka 3 (*ang. »Article 59, 3«*) v Direktivi 2004/24/ES. Smernica navaja, da naj bodo rezultati ustreznega testiranja berljivosti posledica posvetovanja s tarčnimi skupinami pacientov. Sicer v omenjeni Direktivi ni načina, kako naj bi celoten posvet potekal, je pa možen način testiranja t.i. *»user testing«*. Dovoljeni so tudi drugi pristopi pridobivanja ustreznih rezultatov testiranj berljivosti, ki pa morajo biti potrjeni s strani pristojnih organov (26, 32, 33).

V vseh CIS državah je značilno, da med podatki na PIL in SmPC ni razlike, zato ob registraciji uporabljajo pacienti kot tudi zdravniško in farmacevtsko osebje samo en skupen dokument. To je najpogosteje PIL, ki pa je po vsebini obsežnejši kot PIL v EU. PIL mora biti prisoten v vsaki sekundarni ovojni ni zdravila. Pogosto so tu prisotne zahteve glede minimalne velikosti pisave, čeprav ni metod testiranja berljivosti. Vsi barvno oblikovani *»mock-ups«* primarne in sekundarne ovojnine morajo biti ustrezno odobreni in končni zgled ovojnine mora popolnoma ustrezati odobrenim značilnostim. Prisotnost Braillove pisave je neobvezna. Na primarni ovojni ni mora biti v primeru zdravilnih rastlinskih čajev prisotna oznaka *»radiološko testirano«* (16, 17, 19, 31).

3.4 SPREMEMBE IN IMPLEMENTACIJE, KI JIH PRINAŠA EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA NA PODROČJU FARMACEVTSKEGA TRGA

- Regulatorne zahteve na področju EAEU

Države unije so podpisale skupne sporazume, ki definirajo pravila in standarde za promet z zdravili v EAEU, pripravljene s strani delovne skupine v Evrazijski ekonomski Komisiji. Da se bodo vse spremembe in zahteve lahko implementirale, mora sedaj Evrazijska ekonomska Komisija uspešno poenotiti farmakopejo, tukaj delujoče odbore in kadre ter posodobiti registre in podatkovne sisteme obstoječih zdravil. V skladu s pripravljeno dokumentacijo delovne skupine, se je v letu 2015 uspešno napisalo prek 30 zakonodajnih aktov, ki se bodo implementirali v namen dosega enotnih regulatornih zahtev v EAEU. Glavne regulatorne zahteve za pridobitev DZP so navedene v tabeli VIII.

PREDMET REGISTRACIJE	Zdravila, namenjena za uporabo v EAEU/ posamezni državi znotraj EAEU;
PODROČJE	Zdravila, proizvedena v lekarnah, zdravila, namenjena uporabi v predkliničnih in kliničnih študijah, zdravila, uvožena za osebno uporabo, radioaktivna farmacevtska zdravila, narejena v zdravniških organizacijah, vzorci zdravil in standardi, namenjeni registraciji zdravil, »zdravila sirote«, pripravki, namenjeni za zdravljenje težkih bolezni v kliničnih študijah, z dovoljenjem uporabe, ZRI;
STRUKTURA ODDANE DOKUMENTACIJE / DOSJE	CTD dosje, ki je lahko v elektronski obliki, razen modula 1 (tiskana papirna oblika);
POSEBNOSTI NASVETI	Vprašanja vlagateljev, povezana s: pripravo in izvajanjem analitskih postopkov, predkliničnih in kliničnih študij, postopkom registracije, oddajo vzorcev ali standardov ali drugo;
STANDARDI KAKOVOSTI, VARNOSTI, UČINKOVITOSTI	GxP

LABOLATORIJSKA KONTROLA	Zagotavlja jo referenčna država članica v modulu 3 CTD strukture v primeru, kjer: - Analitski postopki niso opisani v farmakopeji EAEU; - Prihaja do razlik med uporabljenimi metodami in tisto, ki je opisana v farmakopeji EAEU; - Ni dovolj podatkov pri validaciji postopka;
NADZOROVANJE PROIZVODNJE MESTA	Poteka, ko obstaja sum kakršnekoli kršitve; Zagotovljeno s strani referenčne države članice;
NADZOROVANJE KLINIČNIH ŠTUDIJ	Poteka, ko obstaja sum kakršnekoli kršitve; Zagotovljeno s strani referenčne države članice;;
PREGLED REZULTATOV BIOEKVIVALENČNIH ŠTUDIJ	Poteka, ko obstaja sum kakršnekoli kršitve;
POSTOPKI PRIDOBIVANJA DZP	Postopek medsebojnega priznavanja znotraj EAEU; Decentraliziran postopek; Nacionalni postopek (do leta 2025);
POGOJNO PRIDOBILJENO DZP - Zahtevani pogoji in časovnice za pridobitev informacij so navedene v registracijskem certifikatu, podatkovnih bazah EAEU, SmPC / PIL	Referenčna država članica lahko izda pogojno DZP, nato zahteva od vlagatelja: - Študijo o varnosti ali študijo učinkovitosti po registraciji zdravila; - Da priloži določene ukrepe pri načrtu obvladovanja tveganj za zagotavljanje varnosti zdravila; - Priloži informacije o vseh sumljivih neželenih učinkih; Pogojno pridobljeno DZP velja 1 leto;
PONOVA REGISTRACIJA – POENOTENJE PREDHODNO REGISTRIRANIH	Se zadeva zdravil, registriranih v državah članicah EAEU pred pojavom zakonov o enotnih zahtevah za registracijo zdravil; Časovnica: ponovna registracija zdravil do konca decembra 2025; Obravnavanje traja 100 koledarskih dni;

ZDRAVIL, KO ŠE NI BILO EAEU	Vlagatelji morajo priložiti: <ul style="list-style-type: none"> - Vlogo za registracijo v elektronski in tiskani obliki; - Dokazilo plačila takse; - CTD module 1 – 3 v elektronski obliki; - Modul 1 v tiskani papirni obliki; - CTD modula 4 in 5 v obliki poročila brez obvezne skladnosti z novo implementiranimi zahtevami;
--------------------------------	---

Tabela VIII: Glavne regulatorne zahteve za pridobitev DZP v EAEU (17);

V regulatornih zahtevah so opisane tudi dobre prakse, katere je potrebno upoštevati pri želeni pridobitvi DZP v EAEU. To so DLP, DKP, DPP, dobra praksa shranjevanja (v nadaljevanju DSP, *ang. »Good Storage Practise«*), ki se uporablja za ustrezno shranjevanje in transport zdravil, dobra distribucijska praksa (v nadaljevanju DDP, *ang. »Good Distribution Practise«*), uporabljena pri trgovini zdravil na debelo, dobra lekarniška praksa (v nadaljevanju GPP, *ang. »Good Pharmacy Practise«*), uporabljena pri trgovini z zdravili na drobno in pri izdajanju zdravil na recept v lekarnah ter dobra farmakovigilančna praksa (*ang. »Good Pharmacovigilance Practise«*), uporabljena pri osebju, ki izvaja farmakovigilanco in pri farmacevtskih entitetah za namen ujemanja z zahtevami farmakovigilance.

Poudariti je potrebno, da mora biti, glede na poenotene zahteve o prometu zdravil znotraj EAEU unije, vsaka aktivnost v skladu z poenotenimi dobrimi farmacevtskimi praksami, razvitimi v uniji (17).

Zdravila, ki so registrirana pred januarjem 2016, morajo v roku 10 let uskladiti sedanjo registracijo z novimi enotnimi zahtevami in pravili EAEU. Skupen enoten farmacevtski trg naj bi namreč začel delovati v začetku januarja 2016, ampak bo njegov začetek možen šele, ko bodo odobreni vsi potrebni predpisi s strani odgovornih v EAEU in hkrati uspešno implementirani v države članice skupne unije (17, 34).

3.4.1 POSTOPKI PRIDOBIVANJA DZP V EAEU:

V EAEU so, za razliko od Rusije, možni trije načini registracije zdravila in sicer MRP, DCP in nacionalni postopek registracije zdravil.

- Postopek medsebojnega priznavanja

MRP v EAEU je zelo podoben kot v EU, o sprejetju in odobritvi DZP odločajo za to odgovorne osebe znotraj EAEU. Postopek pridobivanja naj bi trajal 300 dni. Tabela IX vsebuje shematski prikaz in določitev odgovornosti s strani referenčne države članice in ostalih zadevnih držav članic.

Postopek medsebojnega priznavanja v EAEU (ekvivalenten MRP EU)			
Vlagatelj:	Referenčna država članica:	Zadevna država članica	Komite strokovnjakov v EAEU
- Vloži vlogo za registracijo zdravila; - Priloži dokazilo o plačilu; - Odda CTD dosje z dokumentacijo v elektronski obliki; - Odda modul 1 v tiskani papirnati obliki; - Priskrbi vzorce in standarde (za 3 laboratorijske analize);	- Daje znanstvene nasvete; - Validira oddano dokumentacijo; - Zahteva dodatne dokumente; - Napiše poročilo oddanega dosjeja; - Vrši laboratorijsko testiranje; - Izvaja inšpekcije kliničnih študij; - Izda poročilo ocene; - Izda odločbo o DZP zdravila; - Informira vlagatelja o odločitvi; - Izda certifikat o registraciji zdravila; - Doda registrirano zdravilo v podatkovno bazo;	- Pregleda oddan dosje in poročilo ocene; - Odobri / zavrne medsebojno priznavanje DZP;	- Vrši arbitražni postopek v primeru nestrinjanja med referenčno in zadevno državo članico;

Časovnice (koledarski dnevi)			
Vlagatelj:	Referenčna država članica:	Zadevna država članica	Komite strokovnjakov v EAEU
- Ima 30 dni za oddajo dokumentacije / vzorcev med fazo validacije; - Ne več kot 90 dni za vse odgovore na vprašanja; - Ne več kot 180 dni (skupno, med celotnim trajanjem procesa registracije zdravila, za odgovore na vprašanja); - 30 dni za organizacijo ob inšpekciji;	- Ima 210 dni za obravnavo postopka; - 10 dni za obveščanje vlagatelja o odločitvi pridobitve DZP; - 5 dni za oddajo poročila ocene in dosjeja zadevni državi članici, na zahtevo vlagatelja;	- Ima 90 dni za odobritev / zavrnitev MRP; - Najkasneje v 50 dneh po prejemu poročila ocene odda zahteve za dodatne informacije;	- Ima 60 dni za arbitražni postopek, če je ta potreben;

Tabela IX: shematski prikaz in določitev odgovornosti s strani referenčne države članice in ostalih zadevnih držav članic, skupaj z pripadajočimi časovnicami;

- Decentraliziran postopek

Kot pri decentraliziranem postopku v EU, tudi v EAEU poteka sočasno v referenčni in zadevnih državah članicah. Postopek naj bi trajal 210 dni, od česar je prvih 105 dni namenjenih obravnavi vloge za registracijo zdravila po omenjenem postopku, zadnjih 105 dni pa je namenjeno oceni in razpravi različnih mnenj ali pridobivanju dodatnih informacij od vlagatelja. V primeru, da je doseženo strinjanje pred pretekom 210 dni, se registracija lahko uspešno zaključi. Časovnice za obravnavan postopek so prikazane na Tabeli X.

Decentraliziran postopek v EAEU (Ekvivalenten DCP v EU)	
Dan 0	Začetek postopka;
Dan 105	Razprava med referenčno in zadevnimi državami članicami, zahteve za dodatne informacije ali dokumentacijo, vodi jo referenčna država članica;
»Časovno	Vlagatelj ima 90 dni časa za odgovor na »pismo pomanjkljivosti«;

obdobje brez meritve časa«	
Dan 120	Referenčna država članica zagotovi oceno poročila, ND, PIL / SmPC in označevanje na ovojnini;
Dan 149	Zadevne države članice pošljejo opombe in komentarje na dokumentacijo, ki jih je poslala referenčna država članica;
Dan 150	V primeru doseženega soglasja med državami, se lahko postopek predčasno zaključi;
Dan 180	Začetek nacionalnega postopka za izdajo certifikata o registraciji zdravila;
Dan 210	Zaključek postopka;

Tabela X: Časovnice za uspešno registracijo zdravila preko decentraliziranega postopka v EAEU;

- Nacionalni postopek

Nacionalni postopek za registracijo zdravila je v EAEU možen za tiste vlagatelje, ki želijo pridobiti DZP v eni izmed držav članic EAEU. Postopek bo predvidoma možen do leta 2025. To pomeni, da bo zdravilo v Rusiji, preko omenjenega postopka, še vedno možno registrirati kot do sedaj, potrebno pa bo upoštevati ruski Zvezni zakon Št. 61-FZ oziroma vse dodatke in spremembe v zakonu, implementirane do sedaj (17, 34, 35).

3.5 ŠTUDIJA PRIMERA

Smo generično farmacevtsko podjetje, ki se ukvarja z razvojem generičnih ZRI. Na ruskem trgu želimo registrirati ZRI, ki vsebuje zdravilno učinkovino zdravilne špajke ali baldrijan. Spodaj so opisani koraki, kot primer, kako postopati pri uspešni registraciji ZRI na ruskem in EU trgu.

- ZRI, ki ga želimo registrirati in ZRI, ki je že registrirano na ruskem trgu

Podatki o zdravilu, ki ga želimo registrirati, v primerjavi z zdravilom, ki je v Rusiji že registrirano (36 - 38):

LASTNOSTI ZDRAVILA	NOVO ZDRAVILO	ŽE REGISTRIRANO ZDRAVILO
Zdravilna učinkovina: INN, oblika zdravilne učinkovine v zdravilu	Valeriana officinalis L., ekstrakt korenine zdravilne špajke (3 - 6 : 1), Ekstrakcijsko topilo je 70 odstotni (V/V) etanol - Suhi	Valeriana officinalis L., ekstrakt korenine zdravilne špajke (3 - 6 : 1), Ekstrakcijsko topilo je 70 odstotni (V/V) etanol - Suhi

	vodno etanolni ekstrakt korenine zdravilne špajke	vodno etanolni ekstrakt korenine zdravilne špajke
Farmacevtska oblika	Obložene tablete	Filmsko obložene tablete
Jakost zdravila	500 mg	500 mg
Farmakoterapevtska skupina	Hipnotiki in sedativi	Hipnotiki in sedativi
ATC klasifikacija	N05CM09	N05CM09
Indikacije	Uporaba pri blagih oblikah psihične napetosti in nemira, razdražljivosti, nespečnosti.	ZRI za lajšanje blage živčne napetosti in motenj spanja
Odmerjanje in administracija	Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let ni priporočljiva. Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let uporabljajo: - za pomirjanje pri psihični napetosti, nemiru in razdražljivosti: ena tableta 1-krat do 3-krat na dan, - pri nespečnosti: ena tableta pol ure do eno uro pred spanjem. Največji dnevni odmerek je 3 tablete na dan. Zdravilo jemljite neprekinjeno najmanj 2 do 4 tedne, ker učinek nastopi postopoma.	Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let ni priporočljiva. Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let uporabljajo: - za lajšanje blage živčne napetosti: ena filmsko obložena tableta do trikrat na dan. - za lajšanje motenj spanja: ena filmsko obložena tableta pol ure pred spanjem. Največji dnevni odmerek: 4 filmsko obložene tablete na dan. Za dobimo optimalen terapevtski učinek zdravila je priporočljivo stalno uporabo 2-4 tednov.
Pogoji skladiščenja	Shranjujte pri temperaturi do 30 °C	Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Pogoji registracije	?	Zdravilo brez recepta, nacionalni postopek registracije.

Tabela XI: Podatki o zdravilu, ki ga hočemo registrirati z zdravilom, ki je v Rusiji že registrirano (37, 38);

V tabeli zgoraj vidimo, da je zdravilo, ki ga hočemo registrirati, podobno že registriranemu zdravilu v Rusiji. Razlike so vidne pri največjem dovoljenem odmerku, ki je v Rusiji štiri tablete dnevno. Podobnost med zdravili lahko predstavlja problem pri željeni registraciji na ruski trg, postaviti je potrebno strategije, ki nas privedejo h uspešni registraciji zdravila. Potrebno je postopati sistematično in sicer:

- 1) pregledati ali ZRI, podobno našemu, že obstaja na zelenem trgu;
- 2) pridobiti podatke o registraciji ZRI, ki je že na trgu;

- 3) pregled prisotne literature, povezane z ZRI, na želenem trgu: pregled farmakopej, dovoljenj najvišjih uporabljenih jakosti vsebujoče zdravilne učinkovine, pregled splošno dostopnih podatkov o zadevnem zdravilu;
- 4) utemeljiti, zakaj bi bilo naše ZRI »boljše« od že registriranega zdravila – v primeru, da to obstaja;
- 5) dostopati do različnih možnosti pridobivanja DZP in s tem povezanimi možnostmi postopka registracije ZRI na EU in ruskem trgu;
- 6) dostopati do zahtev za pripravo dosjeja in s tem povezane pripadajoče dokumentacije za registracijo ZRI (16, 17);

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

V naslednjem poglavju bomo potrdili ali ovrgli zastavljene teze, povzeli značilnosti novo nastale EAEU in smiselno zaključili študijo primera teoretične registracije ZRI na EU in ruskem trgu.

4.1 RAZPRAVA TEZ:

4.1.1 RAZPRAVA teze1: Registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU ([22](#))

Opredelitev ZRI:

V začetnem sklopu postavljene teze lahko ugotovimo, da imata evropska in ruska zakonodaja podobno splošno predstavo, kaj sploh so ZRI. Največje razlike so opazne v obsegu prisotnih definicij, saj je v ruski zakonodaji opredelitev obravnavanih ZRI in rastlinskih zdravilnih učinkovin bolj strnjena kot zakonodaja v EU. Ruska zakonodaja bolj podrobno obravnava formulacije za proizvodnjo ZRI. Ob primerjavi z EU zakonodajo in definicijami ZRI, imajo v Rusiji dokaj jedrnato in strjeno opredelitev ZRI in zdravilnih učinkovin, kasneje pa široko opredeljene formulacije, ki jih lahko uvrščamo pod ZRI (5, 6, 25, 26).

Registracija ZRI:

V drugem sklopu ugotovimo, da v EU obstaja več načinov registracije ZRI (in drugih zdravil), ki v Rusiji niso mogoči. Tako lahko v EU Direktivi 2001/83/ES najdemo WEU postopek registracije, v pomoč kateremu obstajajo monografije zdravilnih rastlinskih učinkovin. Zdravila, prisotna na trgu več kot 30 let, od tega vsaj 15 let v EU, pa lahko

registriramo po postopku za TZRI, podpora kateremu so objavljeni zakonsko obvezujoči Seznami skupnosti.

V Rusiji je možen nacionalni način registracije ZRI. Poleg oddaje potrebne dokumentacije, moramo tukaj priložiti tudi vlogo za pridobitev klinične ali bioekvivalenčne študije, v primeru ZRI klinične študije. Potreba po lokalnih študijah v EU ni zakonsko obvezujoča, nujne pa so takrat, kadar zdravilo vsebuje novo zdravilno učinkovino (ki je v trenutku registracije še ni na trgu).

Najbolj podobna registracija evropskemu WEU postopku je koncept registracije zdravil, ki so v Rusiji registrirana več kot 20 let in testi bioekvivalence niso mogoči. Ta postopek velja za t.i. »stara« zdravila. Monografije rastlinskih zdravilnih učinkovin, kot obstajajo v EU, v ruski zakonodaji niso prisotne. Prav tako pa zakon ne zajema posebnega postopka registracije za TZRI, kot v EU.

Ruska zakonodaja ne priznava niti evropskega MRP ali DCP postopka registracije zdravil.

Glede na to, da smo prvo tezo razdelili v dva sklopa, je tako razdeljena tudi razprava prve zastavljene teze. Iz prvega sklopa, kjer obravnavamo opredelitev ZRI, lahko sklepamo, da je definicija ZRI dokaj podobna v ruski in evropski zakonodaji, h čemer pripomorejo še konstantno posodabljanje zakoni na ruskem zakonodajnem območju. Pojavljajo pa se razlike v strnjeni obravnavi, kaj v Rusiji uvrščamo pod rastlinske zdravilne učinkovine ter širokem opisu razvoja formulacij ZRI.

Drugi sklop prve teze, kjer obravnavamo možne načine registracije ZRI pa zaključimo s sklepom, da se ti med EU in Rusijo razlikujejo. To pa prav zaradi dodatnih možnih načinov registracije ZRI na evropskem trgu, ki v Rusiji niso mogoči.

Prvo tezo naloge lahko na podlagi obravnavanih podatkov ovržemo. (16, 19).

4.1.2 RAZPRAVA teze 2: Časovnice in pripadajoči koraki za pridobitev DZP Rusiji in EU so med seboj podobni (25)

- Časovnice za pridobitev DZP

V EU naj bi popolna pridobitev DZP v celoti trajala 210 delovnih dni. Pri obravnavi časovnega obdobja pridobitve DZP v Rusiji pa smo ugotovili, da je postopek registracije trajal 210 delovnih dni, kar pa se je nedolgo nazaj, s sprejetjem novega zakona Št. 429-FZ spremenilo na 160 delovnih dni. Pospešena registracija generičnih zdravil, ki je možna za »zdravila sirote«, prve tri oblike generičnih zdravil na trgu in zdravila, namenjena uporabi

v pediatrični medicini, pa se je podaljšala za 20 delovnih dni, torej iz 60 na 80 delovnih dni.

Ko primerjamo časovnice trajanja pridobitve DZP med EU in Rusijo, lahko ugotovimo, da so bile časovnice pred implementacijo zakona Št. 429-FZ v Rusiji, bolj podobne. Sedaj, ko so sprejeti tudi spremenjeni koraki pridobitve DZP v Rusiji, je podobnost med EU in ruskim trgom še manjša.

Prav tako prihaja do razlik v trajanju posameznih korakov med Rusijo in EU. Tako lahko pri časovnicah v EU opazimo, da veliko korakov časovno ni definiranih in se časovna obdobja prilagajajo glede na zahteve odgovornih organov oziroma pridobivanja potrebnih podatkov s strani vlagatelja, ki ima tudi sam možnost časovnega razporeda preskrbe zahtevanih podatkov. Mogoče prav zaradi tega prihaja do časovne prekoračitve pridobivanja registracije 210 delovnih dni. V kontrastu z EU pa ima v Rusiji večina korakov pridobivanja DZP točno določen čas trajanja. Tako lahko tukaj opazimo, da imamo nedefinirano časovno trajanje samo pri pripravljanju vloge za pridobitev CTA in izvajanju kliničnih študij. Na podlagi te primerjave lahko ponovno potrdimo, da se pripadajoče časovnice za pridobivanje DZP med Rusijo in EU razlikujejo, kar pomeni, da lahko prvi del druge teze ovržemo (16, 10, 19, 25).

- (Časovnicam) pripadajoči koraki za pridobitev DZP:

Pri obravnavi korakov za pridobitev DZP smo ugotovili, da so si, splošno gledano, ti med Rusiji in EU zelo podobni. V obeh primerih se namreč DZP začne z oddajo vloge, ki zajema kakovost produkta, predklinične podatke, osnutek PIL, oziroma v EU še SmPC in drugo. V Rusiji je dodana še vloga za opravljanje lokalnih kliničnih študij, če so te potrebne. Če se v korake poglobimo, opazimo številke razlike. Tako je potrebno vzorce ali pripadajoče registracijske standarde v EU posredovati različno, odvisno od zahtev posamezne države: nekatere države vzorcev ali pripadajočih registracijskih standardov, ob oddaji vloge, sploh ne zahtevajo, vendar morajo biti ti, v primeru naknadne zahteve, vedno na voljo (Madžarska). Nekatere države hočejo vzorce ali pripadajoče registracijske standarde prejeti istočasno z oddano dokumentacijo (Nemčija).

Rusija ima oddajo vzorcev ali pripadajočih standardov v drugi stopnji pridobivanja DZP, po izvršitvi kliničnih študij. Oddaja vzorcev ali pripadajočih standardov je skoraj vedno zahtevana.

Razlike so vidne tudi pri stopnjah pridobivanja DZP, v EU imamo tristopenjski proces, v Rusiji pa je prisoten dvostopenjski proces.

Naslednja razlika je vidna v evropski zakonodaji Direktive 2001/83/ES, ki ima v prilogi I (delu tri), temo, namenjeno »posebnim zdravilom«, kjer so zapisane dodatne zahteve, ki jih mora vlagatelj ob želeni registraciji ZRI ali TZRI upoštevati. Medtem pa ruska zakonodaja tega ne zajema.

Razlika je tudi pri kontaktnem osebju za pridobivanje DZP. Tako v EU vlagatelj komunicira z agencijami, ki v zadevni državi delujejo, ta pa informacije posreduje odgovornim organom države, kjer poteka registracija zdravila.

V EU sprejemajo odločitve o pridobitvi DZP pretežno pristojne državne agencije. V Sloveniji je za to pristojen sektor znotraj Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke »JAZMP«.

V Rusiji je situacija drugačna, tu vlagatelj komunicira direktno z Ministrstvom za zdravje, ki obenem sprejema odločitve o pridobitvi DZP. Ministrstvo za zdravje v Rusiji opravlja tudi validacije podatkov in jih pošlje odgovornim organom, ki pa podajo oceno o varnosti, razmerju med koristjo in tveganjem zdravila in opravljajo raziskave s pripadajočimi registracijskimi vzorci.

Omenjene razlike v drugem sklopu druge teze nakazujejo, da se razlikujejo tudi koraki pridobivanja DZP v Rusiji in EU.

Zaradi prisotnih razlik ob primerjavi časovnic in korakov za pridobitev DZP na EU in ruskem trgu, drugo tezo v celoti ovržemo (10, 16, 19, 25).

4.1.3 RAZPRAVA teze 3: Format in zahteve dokumentacijskega dosjeja za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU je podoben [\(32\)](#)

Pri obravnavi formata oddane dokumentacijo ob registraciji zdravila smo ugotovili, da se EU ravna po določenih ICH smernic, kjer so dokumenti oblikovani v CTD strukturo, sestavljeno iz petih modulov. Moduli so običajno prikazani v obliki piramide. Znotraj modulov se oblikujejo tudi poglavja. Prikaz strukture je viden na sliki (*Slika 2.*). Države članice EU zahtevajo tudi elektronsko obliko CTD modula (eCTD). Rusija, v kontrastu z EU, ne sledi smernicam drugih, saj ima svojo strukturo formata dokumentacije, za katerega je zahtevan ruski jezik. Do nedolgo nazaj ni imela registrirane CTD strukture, zahtevana dokumentacija je bila na široko razložena in prikazana v točkah. Ob primerjavi formata oddane dokumentacije ruskega in evropskega trga tako zasledimo razlike.

Kljub drugačnemu formatu pa so, ob podrobnem pregledu, zahteve za oddano dokumentacijo podobne pri obeh obravnavanih trgih. Rusko zahtevano dokumentacijo, razdeljeno po točkah, lahko umestimo v poglavja modulov CTD strukture. Dober dokaz podobnih zahtev oddane dokumentacije je, da nam za uspešno registracijo zdravila v Rusiji ni potrebno pripravljati dokumentacije v drugačni strukturi, sprejet je namreč CTD format. Navsezadnje pa je potrebno povedati tudi, da je s sprejetjem ruskega zakona Št. 429-FZ v veljavo prišel CTD format oddane dokumentacije, ki naj bi bil sličen formatu v EU. Spremembe bi morale priti v veljavo že januarja 2016, a se je njihova implementacija zavlekla. V Rusiji je danes tako sprejeta oddana dokumentacija v CTD strukturi in pripadajoč ND, oba priskrbljena s strani vlagatelja.

Tretjo tezo potrdimo, saj zaradi implementacije zakona Št. 429-FZ, ni več razlik v oddanem formatu registracijske dokumentacije za pridobitev DZP v EU in Rusiji. Prav tako imata trga podobne zahteve oddaje registracijske dokumentacije (10, 16, 22 – 24).

4.1.4 RAZPRAVA teze 4: Smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in navodila za uporabo zdravil so podobni v Rusiji in EU [\(35\)](#)

- Certifikat dobre proizvodnje prakse, DPP

Naslednja, zadnja postavljena teza bi lahko bila podpoglavje prejšnji, saj zajema predvsem obravnavo in primerjavo potrebne dokumentacije pri registriranju zelenega produkta. Zahteve za oddano dokumentacijo DPP se v EU razlikujejo in so odvisne od posameznih držav članic. Pri registraciji zdravila (tudi ZRI) v določeni državi članici EU se odda pripadajoč certifikat DPP v angleškem jeziku.

V EU obstajajo številni drugi certifikati in smernice. Čeprav zakonsko neobvezujoče, dobro kakovost izdelka in podporo certifikatu DPP na evropskem trgu, izkazujejo smernice na področju registracije ZRI ali TZRI. Prisotne so smernice kakovosti kombinacij ZRI/TZRI, deklaraciji rastlinskih snovi in pripravkov v ZRI/TZRI in podobne.

Ruska lokalna farmacevtska podjetja nedolgo nazaj niso potrebovala certifikata DPP, kar pa se je skozi čas spremenilo in je obravnavano v poglavjih o EAEU. Kljub temu pa ruske oblasti v registracijski dokumentaciji od tujih farmacevtskih proizvajalcev zahtevajo certifikate DPP, ki morajo biti prevedeni v ruski jezik, ustrezno legalizirani in apostilirani. V Rusiji tudi smernic, ki bi se navezovala splošno na zdravila ali specifično na ZRI/TRI, ni prisotnih. Pozitivno je, da lahko v zadnjih letih, zaradi preporoda ruskega farmacevtskega trga na omenjenem področju, zasledimo številne implementacije in definiranje novih

smernic, kar utegne privedi do sprejetja novih certifikatov, zahtevanih tudi za ZRI na ruskem trgu.(16, 10, 19, 22 – 24, 33).

- Dokumentacija za kontrolo kakovosti (modul 3 CTD strukture)

Modul 3 evropske CTD strukture je v Rusiji podoben zahtevani dokumentaciji ND, kar je prikazano v tabeli VII (*Tabela VII*). Nanaša se na dokumentacijo za kontrolo kakovosti izdelka. Zaradi podobnosti v zahtevani dokumentaciji, lahko vlagatelj na ruski trg odda evropsko CTD strukturo dokumentacije, ki pa jo mora spremljati tudi ND (9 – 11, 16, 17, 25).

- Navodila za uporabo zdravil

Razlike v dokumentu, ki daje navodila za uporabo zdravil, so vidne že v tem, da se v EU uporabljata PIL in SmPC, v Rusiji pa je prisoten samo en dokument, najpogosteje PIL. Ta je obširnejši kot PIL v EU.

V EU so zahtevani testi berljivosti PIL-a, ki jih v Rusiji sicer ne izvajajo. So pa v Rusiji prisotne zahteve glede minimalne pisave na PIL.

Opazne so razlike na primarni ovojnini in sicer je v EU obvezna prisotnost Braillove pisave za slepe, ki pa v Rusiji ni potrebna. Rusija ima še dodatne zahteve, v primeru zdravilnih čajev, mora biti na obojnini navedeno »radiološko testirano«. V EU slednjega nismo zasledili.

Pri obeh je potrebna odobritev primarne, sekundarne obojnine in končni zgled produkta.

Zadnjo postavljeno tezo zaradi različnih obravnavanih področij težko vzamemo kot celoto in jo, zaradi prisotnih razlik in podobnosti težko ovržemo ali potrdimo. Ideja je, da tezo razdelimo in tako vsako obravnavano področje ovržemo ali potrdimo. Če tako najprej gledamo prisotne smernice za pridobitev DZP, med obravnavanima trgovina opazimo razlike in posledično prvi del teze ovržemo. Zahteve za oddano dokumentacijo za kontrolo kakovosti so podobne na evropskem in ruskem trgu, kljub prisotni različni strukturi ND in CTD modula. Tako osrednji del teze potrdimo.

Zadnji del teze pa ponovno ovržemo, saj na obravnavanih trgih obstajajo razlike med dokumenti, ki dajejo navodila za uporabo zdravil, kot tudi razlike med zahtevami za uporabljeno ovojnino (16, 19, 37, 38)

4.2 EVRAZIJSKA EKONOMSKA UNIJA NA PODROČJU FARMACEVTSKEGA TRGA

Tekom obravnave regulative v Rusiji smo ugotovili, da se je ta pridružila tako imenovani EAEU, katere namen je vzpostaviti skupno gospodarsko področje, kamor spada tudi enoten farmacevtski trg, ki naj bi začel veljati že januarja 2016. Največje spremembe so vidne v implementaciji dobrih praks (ang. GxP) in postopkih pridobivanja DZP, saj je, poleg nacionalnega, možna tudi registracija preko MRP in DCP, ki se skladata z značilnostmi MRP in DCP v EU. Tekom obravnave in pridobivanja literaturnih podatkov, ki bi se nanašali eksplicitno na registracijo ZRI v EAEU, še nismo našli. Tako trenutno ne moremo trditi kako bo novo ustanovljena unija vplivala na registracijo ZRI in kaj bo pri želeni registraciji obravnavanega zdravila pričakovano/zahtevano (17, 35).

4.3 RAZPRAVA ŠTUDIJE PRIMERA (44)

Naredili smo študijo primera teoretične registracije ZRI, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje zdravilno špajko oziroma baldrijan. V nadaljevanju so v razpravi sistematično obravnavani koraki, ki smo jih določili kot pomembne za uspešno registracijo ZRI v EU in Rusiji.

V tabeli XI (*Tabela XI*) so prikazane značilnosti našega ZRI, z ZRI, ki je v Rusiji že registriran. S tem smo uspešno izpolnili prvi zastavljeni točki sistematičnega postopanja pri pridobivanju DZP našega ZRI (37, 38).

Naslednje, kar nas je zanimalo je, v čem je dodana vrednost našega zdravila, da bi bil le ta bolj zanimiv za ruski trg, kjer bi želeli ZRI registrirati. Opazili smo, da glede na enako jakost, odmerek in obliko zdravila, je vzrok, s katerim bi najlažje vstopili na ruski in EU trg, dodatna indikacija našega zdravila. Mogoče bi to predstavljala trditev lajšanja nemira in razdražljivosti. Slednje je mogoče v primeru, da imamo za postavljeno trditev primerne dokaze strokovne literature ali opravljenih študij. Zavedati se moramo, da pri registraciji ZRI vedno iščemo tisto dodatno, pozitivno stvar na zadevnem zdravilu, ki nam omogoča njegovo razlikovanje od ZRI na trgu. Hkrati skušamo biti čim bolj podobni že prisotnim ZRI na trgu, saj se le tako izognemo dodatnim študijam in zahtevam predložitve dokazov. Tako namreč veliko lažje vstopamo na zelen trg in se izognemo dodatnim testiranjem, ki pa nam, poleg možnosti neuspešnih rezultatov, prinašajo tudi veliko stroškovno obremenitev.

Povedati je treba, da je iskanje in dostopanje do strokovne literature zelo zahtevno in časovno potratno. Marsikdaj so namreč zahteve, sprejeti zakoni ali kakršnekoli informacije, ki bi pri registraciji zelenega ZRI bile v pomoč, v uradnem jeziku države. To nam predstavlja oteženo iskanje in možnost napačne interpretacije najdenih rezultatov. Tako v našem primeru nismo uspeli dostopati na primer do ruske farmakopeje oziroma druge literature, da bi izvedeli več o vsebovani zdravilni učinkovini našega ZRI, njeni največji dovoljeni koncentraciji ali možnih drugih prisotnih informacijah.

Kar smo lahko iz pridobljenih podatkov zastavljenih tez ugotovili je, da ima EU različne možnosti registracije zdravila. V našem primeru, ko gre za ZRI, ki vsebuje zdravilno učinkovino suhi vodnoetanolni ekstrakt korenine zdravilne špajke, je za nas najboljša pridobitev DZP po postopku pospešene tradicionalne vloge ali WEU. Kako bo zdravilo možno registrirati pa je odvisno od podatkov, ki jih imamo za zdravilno učinkovino na voljo. Za zdravilno špajko lahko na spletni strani EMA-e najdemo Monografijo Skupnosti (39, 40). Znano je, da se zdravilo lahko registrira kot tradicionalno, če zdravilo pod točko 5.3 na monografiji –predklinične raziskave, nima zadržkov. Naša zdravilna učinkovina jih v tem trenutku ima, kar pomeni, da bi morali za tradicionalni postopek najverjetneje predložiti študije, ki so omenjene kot zadržek pod navedeno točko. V našem primeru sta to testa reproduktivne toksičnosti in kancerogenosti (10, 39, 40).

Zaradi prisotne monografije o vsebujoči zdravilni učinkovini bo registracija našega ZRI preko WEU postopka lažja. Registracija ZRI z močnimi trditvami in podpornimi dokazi je v interesu vsakega posameznika in glede na obstajajočo monografijo imamo tako boljše možnost pridobitve DZP po postopku WEU. Lastnosti našega ZRI se namreč popolnoma skladajo z objavljeno monografijo. Zadeva pa kljub temu ni enostavna, saj tudi v primeru poenotene zakonodaje, ki naj bi veljala za celoten evropski trg, skoraj vsaka država sporoča posebne, dodatne zahteve. Ponekod tako ob vlogi za registracijo velja predložiti samo obstoječo monografijo zdravilne učinkovine in AR, drugje pa moramo predložiti tudi pregled literature od datuma AR do datuma vloge za pridobitev DZP. Celotna kompleksnost in potrebni dokazi so tako odvisni od držav v EU, kjer hočemo pridobiti DZP ZRI. Glede na to, da zdravila še nimamo registriranega niti v Sloveniji, bi bilo za registracijo najlažje izbrati decentraliziran proces registracije zdravila. V primeru, da bi bilo zdravilo v Sloveniji že registrirano, bi najboljša možnost pridobitve DZP bila preko MRP.

V Rusiji pa bi registracija našega ZRI potekala drugače. Če na ruskem trgu ne bi imeli prisotnega že registriranega ZRI, ki je podoben našemu, bi trenutno nacionalni postopek bil edini možni način pridobitve DZP ZRI. To bi v teoriji pomenilo, da bi za registracijo ZRI morali oddati celotni dosje, vključno z oddano vlogo za opravljanje lokalnih kliničnih študij.

Glede na podatke, da je podobno zdravilo v Rusiji že registrirano, bi naslednji korak bil pregled literature in podatkov na ruskem trgu. Kot že omenjeno namreč ruski zakon Št. 61-FZ »Articla 14.2.1« vsebuje podoben koncept registracije ZRI in sicer postopek za »stara zdravila«, ki so v Rusiji registrirana več kot 20 let in zanje študije bioekvivalence niso potrebne.

Prav tako v prid željeni registraciji lahko štejemo podatke o vključenosti ruskih centrov v internacionalne klinične študije. Z obema zgoraj omenjenima načinoma se namreč izognemo lokalnemu kliničnem testiranju na ruskem trgu in zdravilo lahko registriramo na lažji in cenejši način (10, 16, 19, 33).

Glede na novo zakonodajo in sprejetjem EAEU, pa bo pridobitev DZP ZRI mogoča še preko dveh dodatnih postopkov, in sicer preko MRP in DCP (17, 34).

Spremembe tukaj trenutno potekajo in o tem, kako bosta postopka delovala, podrobneje še ni dosti znanega. Zavedati se moramo, da kljub temu, da naj bi na prvi pogled države članice EAEU imele podobno regulativo, se ob poglobljanju pokažejo velike spremembe. Za doseg poenotenja vseh regulativnih zahtev in uspešno izvajanje možnih postopkov registracije, bo potrebno razviti, odobriti in sprejeti veliko strokovnih smernic in podrobnih navodil. Informacije, ki smo jih lahko pridobili do sedaj so, da naj bi omenjena nova postopka pridobitve DZP potekala skoraj identično kot v EU.

S trenutno dostopnimi informacijami, bi se postopka pridobitve DZP našega ZRI najbolje lotili z obravnavo še drugih trgov (poleg ruskega) držav članic EAEU. Tukaj bi za vsak trg morali pregledati ali je tudi tam registrirano zdravilo, ki je že na trgu v Rusiji. Z pridobljenimi podatki bi zaradi podobnosti med našim zdravilom in že registriranim zdravilom tako lahko zaključili najbolj verjeten postopek pridobivanja DZP našega zdravila. Hkrati bi imeli tudi informacije o prisotni literaturi in podatkih zadevnega zdravila ali vsebujoče zdravilne učinkovine na obravnavanem trgu.

Zahteve za oddano dokumentacijo pri pridobivanju DZP na evropskem trgu oddamo v strukturi modula CTD ali eCTD in je lahko v slovenskem (v primeru nacionalne vloge v Sloveniji) ali angleškem jeziku.

Dokumentacijo za pridobitev DZP v Rusiji lahko oddamo v strukturi modula CTD, prisoten pa mora biti tudi ND.

Pri oddajanju dokumentacije za skupno unijo EAEU bi lahko ponovno naleteli na določene težave, saj zahteve za oddan dosje v državah članicah niso poenotene. Tako v kontrastu z Rusijo, kjer je od julija 2015 sprejeta CTD struktura, na primer v Belorusiji zahtevajo ND. V državah Kazahstan in Armenija je odobrena CTD struktura in obe sprejemata tudi ND. Enako velja za Kyrgyzstan. Na podlagi pridobljenih podatkov tako lahko sklepamo, da kljub enotnemu trgu med državami članicami obstajajo velike razlike že pri obliki oddane dokumentacije (17, 35).

Najpomembnejše dejstvo, ki se ga moramo zavedati je, da se regulativa v EAEU in posledično v Rusiji razvija in mnogi podatki, ki bi našo razpravo in rezultate naredili še bolj zanimive ter jih dvignili na višji nivo, še niso na voljo. Vsakodnevno se namreč implementirajo nove stvari, ki puščajo možnost pridobivanja odgovorov, ki jih tekom obdelave trenutne literature nismo dobili. Posledično je trenutno ostalo nerazjasnjenih še dosti postavljenih vprašanj, za katere smo prepričani, da bodo jasne v kratkem času. Dober primer nam predstavlja vprašanje, ali bo v EAEU, zaradi velike podobnosti z EU regulativo, poleg MRP in DCP registracije, možna tudi registracija preko WEU ali poenostavljenega postopek za TZRI. To bi namreč predstavljalo lažjo registracijo, hkrati pa pripomoglo k izboljššanemu uvršanju ZRI v rusko regulativo.

5 SKLEP

V magistrski nalogi smo s pomočjo obravnave strokovne literature spoznavali legislativo in regulativo EU in Rusije na področju registracije ZRI. Začeli smo s pregledom razvoja legislative in regulative v EU, trenutno veljavnih Direktiv, vsebujočih Uredb in organov, ki so tu odgovorni za nadzor in razvoj in s tem povezane regulacije ZRI. Med njimi so navedeni WHO, EMA in HMPC, zadnji zadolžen specifično za obravnavana ZRI. Pomembna vloga HMPC je objavljane Monografij Skupnosti in dokumentov imenovanih osnutek Seznama Skupnosti o rastlinskih učinkovinah, pripravkih rastlinskega izvora in njihovih kombinacijah, ki pripomorejo k lažji in hitrejši pridobitvi DZP ZRI.

Kasneje smo obravnavali možne postopke pridobivanja DZP ZRI, med katerimi sta podrobneje opisana postopek po WEU in postopek za TZRI. Oba postopka se namreč pogosto uporabljata pri registraciji ZRI, ki temelji na bibliografskih podatkih in terapevtske indikacije ZRI pripisujemo njihovi tradicionalni uporabnosti skozi čas.

Navedli smo, da mora biti vsa prisotna dokumentacija v CTD strukturi dosjeja.

Poleg EU smo v magistrski nalogi obravnavali tudi razvoj legislative in regulative v Rusiji. Z obravnavo sprememb, ki jih je prinesel novo sprejet zakon »O cirkulaciji zdravil v Ruski zvezi Št. 429-FZ«, smo stalno posodabljaljoči se razvoj legislative in regulative v Rusiji dodatno potrdili. Prav tako smo predstavili nastalo EAEU, ki združuje več držav, katerih cilj je do leta 2025 ustanoviti široko evrazijsko gospodarsko področje. Eden prvih skupnih trgov povezanih držav je prav farmacevtski trg, določen s tipičnimi lastnostmi razvijajočih se trgov.

Z obravnavo strokovne literature, smo s pomočjo postavljenih hipotez izvedli primerjalno analizo farmacevtskega regulativnega območja EU in Rusije na področju ZRI. V prvi tezi smo sklepali, da registracija ZRI v Rusiji poteka podobno kot v EU. V tej tezi smo obravnavali opredelitev ZRI in možne načine registracije ZRI v EU in Rusiji. Ugotovili smo, da prihaja do razlik v strnjeni obravnavi uvrščanja rastlinskih učinkovin in širokem opisu razvoja formulacij ZRI v Rusiji. Zaradi dodatnih možnih načinov registracije ZRI v EU, prihaja do razlik med registracijo ZRI v EU in Rusiji. Na podlagi obravnavnih podatkov smo zato prvo tezo ovrgli. V drugi tezi smo obravnavali podobnost med časovnicami in pripadajočimi koraki za pridobitev DZP v Rusiji in EU. Ob primerjavi časovnic smo ugotovili, da so bile te pred implementacijo zakona Št. 429-FZ v Rusiji, med EU in Rusijo bolj podobne. Spremenjeni koraki pridobitve DZP v Rusiji pa so podobnost še dodatno zmanjšali. Zasedili smo razlike v trajanju posameznih korakov med Rusijo in

EU. V EU namreč veliko korakov časovno ni definiranih in se časovna obdobja prilagajajo zahtevam odgovornih organov. V Rusiji pa imajo koraki za pridobitev DZP določen čas trajanja. Razlike se pokažejo tudi pri časovnicam pripadajočih korakih za pridobitev DZP, predvsem v vlogi za opravljanje lokalnih kliničnih študij v Rusiji, oddaji registracijskih vzorcev ali standardov, stopnjah pridobivanja DZP. V EU imamo namreč tristopenjski proces, v Rusiji pa je prisoten le dvostopenjski. Razlike smo lahko opazili tudi pri kontaktnem osebju za pridobitev DZP, saj v EU komunikacija poteka z agencijami, medtem ko v Rusiji vlagatelj komunicira direktno z Ministrstvom za zdravje. Na podlagi zgoraj omenjenih razlik med časovnicami in njim pripadajočimi koraki za pridobitev DZP v EU in Rusiji, smo drugo tezo ovrgli.

V tretji tezi smo trdili, da so format in zahteve dokumentacijskega dosjeja za začetek registracijskega postopka v Rusiji in EU podobni. Ugotovili smo, da so kljub strukturi CTD formata v EU, ki ga Rusija nima, zahteve za oddano dokumentacijo podobne v obeh obravnavanih trgih. Slednje smo lahko potrdili s tem, da nam za uspešno registracijo zdravila v Rusiji ni treba pripravljati dokumentacije v drugačni strukturi, saj je sprejeta struktura CTD formata, ki je prišel v veljavo z ruskim zakonom Št. 429-FZ. Tako smo tretjo tezo lahko potrdili.

Zadnja, četrta teza je zajemala obravnavo več različnih področij. Postavili smo tezo, da so smernice dobre prakse / zahtevani dokumenti kakovosti in informacije o produktu podobni v Rusiji in EU. Postavljeno tezo smo težko vzeli kot celoto in jo, zaradi prisotnih razlik in podobnosti, težko ali ovrgli ali potrdili. Posledično smo jo razdelili na posamezna področja in jih obravnavali individualno. Pri prisotnih smernicah za pridobitev DZP so bile opažene razlike, zato smo prvi del teze ovrgli. Zahteve za oddano dokumentacijo za kontrolo kakovosti so se izkazale za podobne na evropskem in ruskem trgu, kljub prisotni različni strukturi CTD modula in ND. Tako smo osrednji del teze potrdili. Zadnji del teze pa smo ponovno ovrgli, saj v EU in Rusiji obstajajo razlike med dokumenti, ki dajejo informacije o produktu (SmPC) in navodilu za uporabnika (PIL).

V zadnji fazi naloge smo se posvetili študiji primera teoretične registracije ZRI, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje zdravilno špajko oziroma baldrijan. Obravnavali smo najpomembnejše korake za uspešno registracijo zdravila v EU in Rusiji. Osredotočili smo se na dodano vrednost našega zdravila v primerjavi z že registriranim ZRI, ki bi lahko bila dodatna indikacija našega zdravila. Slednje bi bilo mogoče le ob primernih dokazih strokovne literature ali opravljenih študij.

Na izbranem primeru ZRI smo pridobljene podatke zastavljenih tez praktično uporabili v možnostih registracije zdravila. Za najboljši način se je za EU izkazala registracija preko WEU postopka, zaradi obstajajoče monografije o vsebujoči zdravilni učinkovini. Registracija preko WEU postopka je seveda mogoča samo na območju EU, saj Rusija WEU postopka, kot ga poznamo v EU, ne priznava. V Rusiji bi zato morali, v primeru, da podatkov o vključenosti ruskih centrov v internacionalne klinične študije ali postopka za »stara zdravila« ne bi imeli, morali oddati celoten dosje, skupaj z opravljenimi lokalnimi kliničnimi študijami.

Zaradi nastanka skupne EAEU pa naj bi pridobitev DZP za ZRI v Rusiji potekala lažje in hitreje v prihodnosti in sicer prek MRP in DCP postopka. S trenutno dostopnimi informacijami bi se postopka pridobitve DZP našega ZRI v Rusiji najbolje lotili z obravnavo še drugih trgov (poleg ruskega) držav članih EAEU.

Nalogo lahko zaključimo s sklepom, da se legislativa in regulativa v EAEU in posledično v Rusiji razvija in posodablja, zato številni podatki in rezultati, ki bi pripomogli k uspešnejši in hitrejši pridobitvi DZP ZRI v Rusiji, trenutno niso na voljo. Zaradi stalnih implementacij sprememb in dopolnil, se tako poraja veliko vprašanj, ki zaradi težko dostopne strokovne literature ali pomanjkanja zapisov v angleškem jeziku, za zdaj ostajajo neodgovorjena. Vendar kljub temu menimo, da je regulativa farmacevtskega področja EAEU (in s tem Rusije) vedno bolj podobna zahtevam v regulativi EU, z določenimi specifičnimi razlikami.

6 LITERATURA

- 1) Spletna stran: IARC: <http://www.iarc.fr/>
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>; monographs
volume:82;2002; september 2016; Svetovni splet. Matična stran.
- 2) Chinou I., Werner Knoess W., Calapai G.: Regulation of herbal medicinal products in the EU:an up-to-date scientific review; Phytochem Rev.; 2014; 13:539–545
- 3) World Health organization: WHO: elektronski vir. Dostopno na naslovu: <http://www.who.int/en/>; Svetovni splet. Matična stran; september 2016;
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js7916e/7.html>;
- 4) Althoff A.: Demarcation of herbal borderline products – medicinal products or food supplements? Master of Drug Regulatory Affairs“; Bonn 2006;
http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_althoff_a.pdf;
september 2016; Svetovni splet.
- 5) Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: JAZMP: elektronski vir. Dostopno na naslovu: <http://www.jazmp.si/>; Avgust 2016; Svetovni splet. Matična stran.
- 6) Kürzel A.: “Impact of the Implementation of Directive 2004/24/EC: Development of Marketing Authorisations for Herbal Medicinal Products and Registrations for Traditional Herbal Medicinal Products in Germany in the European Regulatory Environment“; „Master of Drug Regulatory Affairs“; Bonn 2013;
http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_kuerzel_a.pdf;
september 2016;
- 7) Peschel W.: The traditional herbal medicine directive within the European regulatory framework for herbal products; Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromaticas Vol. 6 (4); 2007;
- 8) Silano M., De Vincenzi M., De Vincenzi A., Silano V.: The new European legislation on traditional herbal medicines: main features and perspectives; Fitoterapia 75; 107–116 ; 2004;
- 9) Kroes H. B.: The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the European Union; Journal of Ethnopharmacology, Volume 158, Part B, 2; Pages 449-453; 2014;

- 10) European Medicines Agency: EMA: elektronski vir. Dostopno na naslovu: <http://www.ema.europa.eu/ema/>; oktober 2016; Svetovni splet. Matična stran.
- 11) Therapeutic Goods Administration: TGA: Australian Government: elektronski vir. Dostopno na naslovu: <https://www.tga.gov.au/publication/common-technical-document-ctd>; september 2016; Svetovni splet. Matična stran.
- 12) Ekor M.: The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety; Front Pharmacol. 4: 177; 2013;
- 13) IMS Health: elektronski vir. Dostopno na naslovu: www.imshealth.com/; september 2016; Svetovni splet. Matična stran. [https://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/Services%20TL/IMS Pharm_merging_WP.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/Services%20TL/IMS_Pharm_merging_WP.pdf)
- 14) Rudakov A.: Russia; elektronski vir. Dostopno na naslovu: <http://www.cyclonepharma.com/Guideline/Russia.pdf>; oktober 2016; Svetovni splet.
- 15) Sammons M. H., Gubarev I. M., Krepkova V. L., Bortnikova V. V., Corrick F., Job M. K., Sherwin MT C., Enioutina Y. E.: Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia; Expert review of clinical pharma.; Bonn 2016;
- 16) Dranov A.: European view on current regulatory legislation in the CIS countries. Marketing authorisation of herbal medicinal products in Russia and the Ukraine; Master Thesis; Bonn 2013;
- 17) Ziemann V.: Overview of Regulatory Requirements for Marketing Authorisations of Pharmaceutical Products in Countries of Eurasian Economic Union; Master Thesis; 2016
- 18) Steftelevich Y., Tripathi C. S.: Drug registration in Russia and the New Law; Quality and Compliance; 2010;
- 19) State Duma: On Circulation of Medicines Adopted by the State Duma; March 2010: Elektronski vir. Dostopno na naslovu: https://www.unodc.org/res/cld/document/rus/federal-law-on-circulation-of-medicines.html/Russian_Federation_Federal_Law_On_Circulation_of_Medicines_61-FZ_EN.pdf; oktober 2016; Svetovni splet.

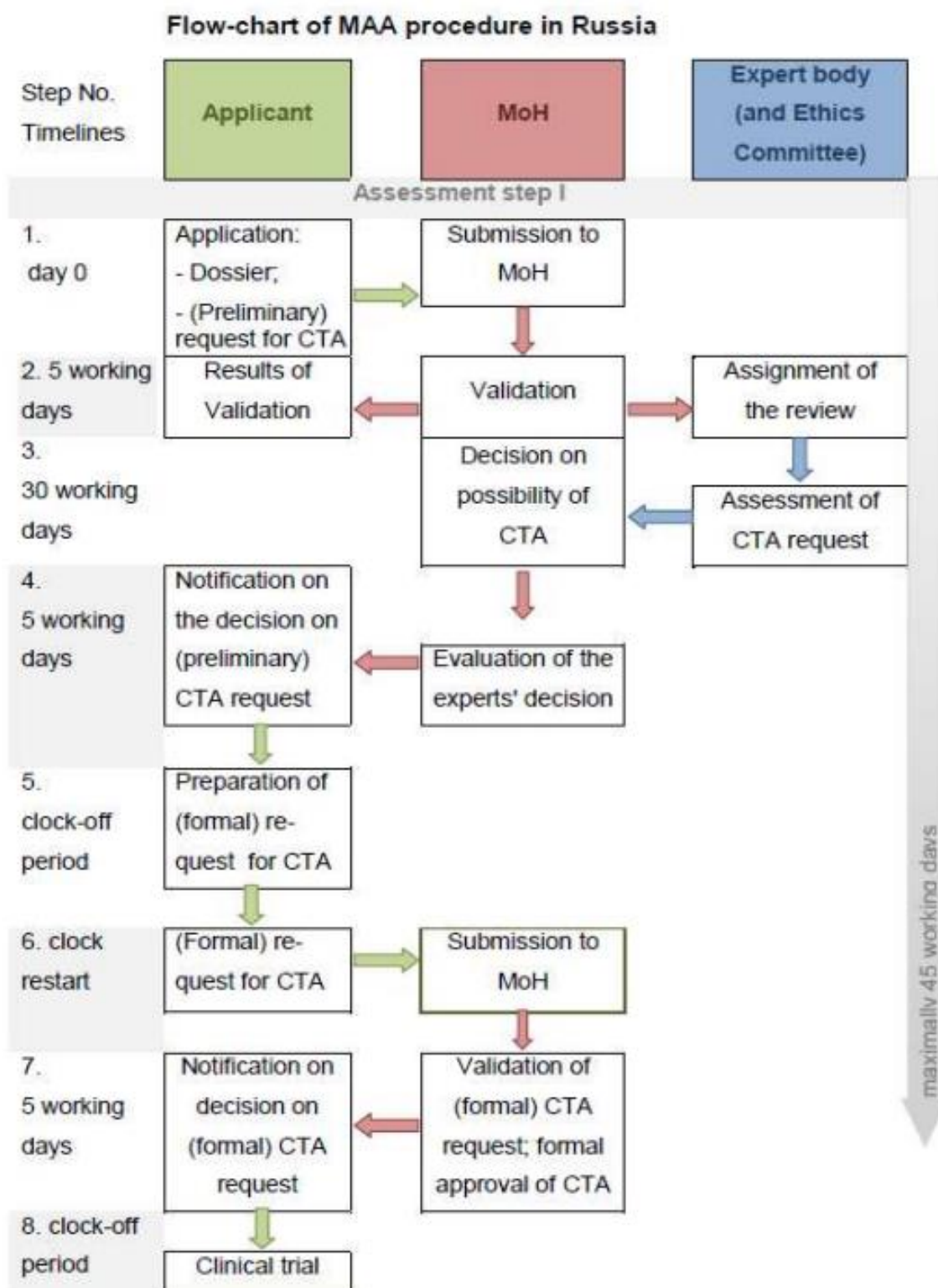
- 20) Eurasian Economic Union: Treaty on the Eurasian Economic Union: Elektronski vir. Dostopno na naslovu: http://www.un.org/en/ga/sixth/70/docs/treaty_on_eeu.pdf; november 2016; Svetovni splet.
- 21) World Bulletin: Elektronski vir. Dostopno na naslovu: <http://www.worldbulletin.net/haber/152032/eurasian-economic-union-begins-today>; oktober 2016; Svetovni splet; Matična stran.
- 22) Gorodissky A.: Overview of changes to laws governing Circulation of medicinal products; Andrey Gorodissky&Partners; Russian corporate practice since 1992;2015;
- 23) PWC: Issue No. 40:111: Elektronski vir. Dostopno na naslovu: https://www.pwc.ru/en/legal-services/news/assets/pharma_eng.pdf; oktober 2016; Svetovni splet.
- 24) Stepanischeva, K.: Analysis of recent Amendments to Regulation of Circulation of Medicines; Lidings; Leading the Way in Russian Law;2015;
- 25) Kumar A. Venkatesh P., Kumar P.: Regulations and challenges of herbal medicines in Russia; Interna. Journal of Ayurvedic and Herbal Med. 6:1;2016;2149–2161; <http://interscience.org.uk/images/article/v6-i1/15ijahm.pdf>
- 26) Directive 2001/83/ec of the European Parliament and of the Council: elektronski vir. Dostopno na naslovu: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf; oktober 2016; Svetovni splet.
- 27) Acto; Association of clinical trials organizations: Acto Newsletter No. 2: elektronski vir. Dostopno na naslovu: http://acto-russia.org/files/ACTO_Newsletter_2.pdf; oktober 2016; Spletovni splet;
- 28) Kashyap U. N., Gupta V., Raghunanda V. H.: Comparison of drug approval process in United States & Europe; J. Pharm. Sci. & Res. ;131 – 136; Vol. 5(6);2013 <http://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol5issue06/jpsr05061302.pdf>

- 29) Kekare A., PC J., Janodia M., Bhat K., Karande S., Udupa N.: Drug product registration and marketing authorization procedures in EU-A perspective; Marmara Pharm. Journal 17;1-6;2013;
<http://e-dergi.marmara.edu.tr/marupj/article/viewFile/5000010758/5000010738>
- 30) European Commission; enterprise and industry directorate - General: Notice to Applicants; Medicinal product for human use, volume 2B: elektronski naslov. Dostopno na: ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update.../applicformrevised_rev9_en.doc; oktober 2016; Svetovni splet.
- 31) Association of the European Self-Medication Industry: Legal and regulatory framework for herbal medicines; 2012 Edition; AESGP;
- 32) European commission; health and consumer directorate-general: notice to applicants; Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union: elektronski naslov. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/bluebox_06_2013_en.pdf; september 216; Svetovni splet.
- 33) European commission; enterprise and industry directorate-general: Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use: september 2016; elektronski naslov. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf; Svetovni splet;
- 34) Kavalionak U.: Common market for medicines and medical devices in the Eurasian Economic Union; bnt attorneys-at-law; 2015;
- 35) Eurasian Economic Union: Legal Portal: elektronski naslov. Dostopno na: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/a0831/ria_31072015; september 2016; Svetovni splet; Matična stran;
- 36) Državni register zdravil države Rusije; september 2016; elektronski naslov. Dostopno na: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>; Svetovni splet; Matična stran;
- 37) Vidal farmacevtsko podjetje; september 2016; elektronski naslov. Dostopno na: <http://www.vidal.ru/search?t=all&q=dormiplant&bad=on>; Svetovni splet. Matična stran.

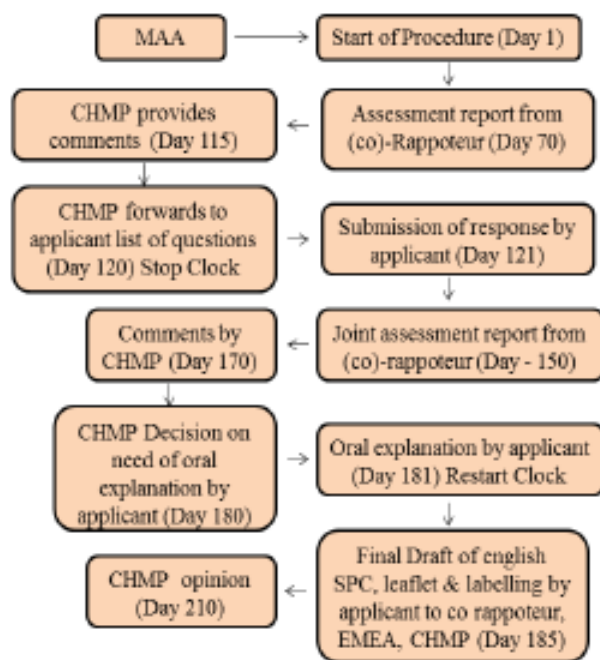
- 38) Centralna baza zdravil; september 2016; elektronski naslov. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView); Svetovni splet. Matična stran.
- 39) European Medicines Agency: Community herbal monograph on Valeriana officinalis; oktober 2016; elektronski naslov. Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal -
_Community_herbal_monograph/2010/09/WC500096128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/09/WC500096128.pdf); Svetovni splet.
- 40) European Medicines Agency: Assessment report on Valeriana officinalis; oktober 2016; elektronski naslov. Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal -
_HMPC_assessment_report/2016/04/WC500205373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/04/WC500205373.pdf); Svetovni splet.

7 PRILOGE

7.1 Priloga I: Shematski prikaz korakov za registracijo zdravila v Rusiji – v angleškem jeziku.

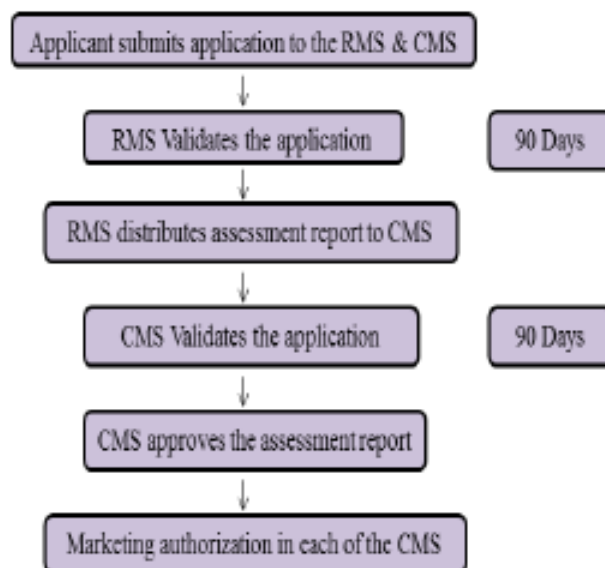


7.2 Priloga II: Shematski prikaz korakov za registracijo zdravila v EU – v angleškem jeziku (različni postopki registracije)



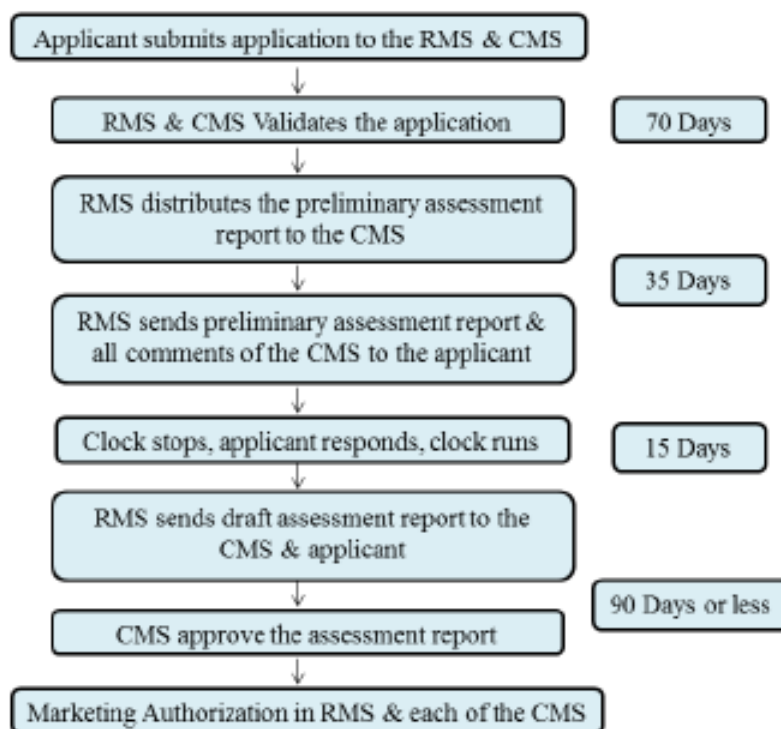
Centralized Procedure

Figure 5: Centralized Procedure



Mutual Recognition Procedure

Figure 6: Mutual Recognition Procedure



Decentralized Procedure

Figure 7: Decentralized Procedure