



Registracijski postopki

Intelektualna lastnina, legislativa in regulativa

asist. Andrej Janžič, mag. farm.

Katedra za socialno farmacijo

Regulatorne zahteve

RPS

- Zakon o zdravilih (Ur.l. RS, št. 31/2006)
- Pravilniki (npr. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini)

Regulatorne zahteve

EU Legislation

- Uredbe (npr. Uredba Sveta (ES) št. 726/2004)
- Direktive (npr. 2001/83/ES; 2004/27/ES)
- Guidelines

EUR-LEX

Registracija zdravil

- Registracijski postopki
- Oblika vloge
- Vloge

Registracijski postopki

- Centraliziran postopek
- Postopek z medsebojnim priznavanjem
- Decentraliziran postopek
- Nacionalni postopek

Centraliziran postopek

- Vloga na Evropsko agencijo za zdravila (EMA)
- EMA (Odbor za zdravila za humano uporabo – CHMP) pripravi poročilo (210 dni) o sprejemljivosti dosjeja (kakovost, varnost, učinkovitost)
- Poročilo posreduje predlagatelju, ki ima 15 dni časa za pritožbo
- Če ni pritožbe, EMA pošlje končno CHMP mnenje Evropski komisiji, državam članicam in predlagatelju
- Evropska komisija izda odločbo, obvestilo o dovoljenju za promet se objavi v Uradnem listu Evropske unije

Centraliziran postopek

- **OBVEZEN:**

- zdravila, ki so izdelana z nekaterimi biotehnološkimi postopki (rekombinantna DNA, kontrolirana ekspresija genov, metode hibridomov in monoklonskih protiteles),
- zdravila za napredno zdravljenje (zdravila za gensko zdravljenje, zdravila za somatsko celično zdravljenje, izdelki tkivnega inženirstva),
- zdravila z novo učinkovino, katerih terapevtska indikacija je zdravljenje: sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti, rak, nevrodegenerativna bolezen, sladkorna bolezen, avtoimune bolezni in druge imunske pomanjkljivosti, virusne bolezni,
- zdravila določena kot zdravila sirote.

Postopek z medsebojnim priznavanjem - MRP

- Zdravilo že ima dovoljenje za promet z zdravilom ali ga pridobi v eni članici, ki postane referenčna država članica (RMS)
- Dovoljenje za promet nato razširi na druge (izbrane) države članice, ki postanejo zadevne države članice (CMS)
- RMS pripravi poročilo o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila in ga pošlje CMS
- V kolikor katera izmed CMS nasprotuje izdaji DzP in med članicami ni možen dogovor v predpisanem roku, se sproži arbitrarni postopek pri EMA (CHMP). Mnenje EMA je dokončno in zavezujoče za vse članice.

Decentraliziran postopek - DCP

- Za zdravila, ki se ne obravnavajo po CP in še nimajo DzP v nobeni državi članici
- Postopek pridobitve DzP poteka hkrati v RMS in CMS
- RMS na podlagi predložene dokumentacije pripravi poročilo o oceni zdravila
- Na podlagi poročila se zadevne države članice odločijo, če se z oceno strinjajo
- V primeru strinjanja se začne nacionalni del postopka.
- V primeru nestrinjanja pa se sproži arbitražni postopek.

Nacionalni postopek - NP

- Za zdravila, ki se ne obravnavajo po CP in ki bodo pridobila DzP v Republiki Sloveniji
- Postopek vodi JAZMP
- Komisija za zdravila poda mnenje o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter razmerju med koristjo in tveganjem
- JAZMP na podlagi poročila o oceni zdravila izda DzP, zavrne vlogo ali pa jo pogojno odobri

Oblika vloga

Volume 2B

Notice to Applicants

Medicinal products for human use

[EU Legislation](#)

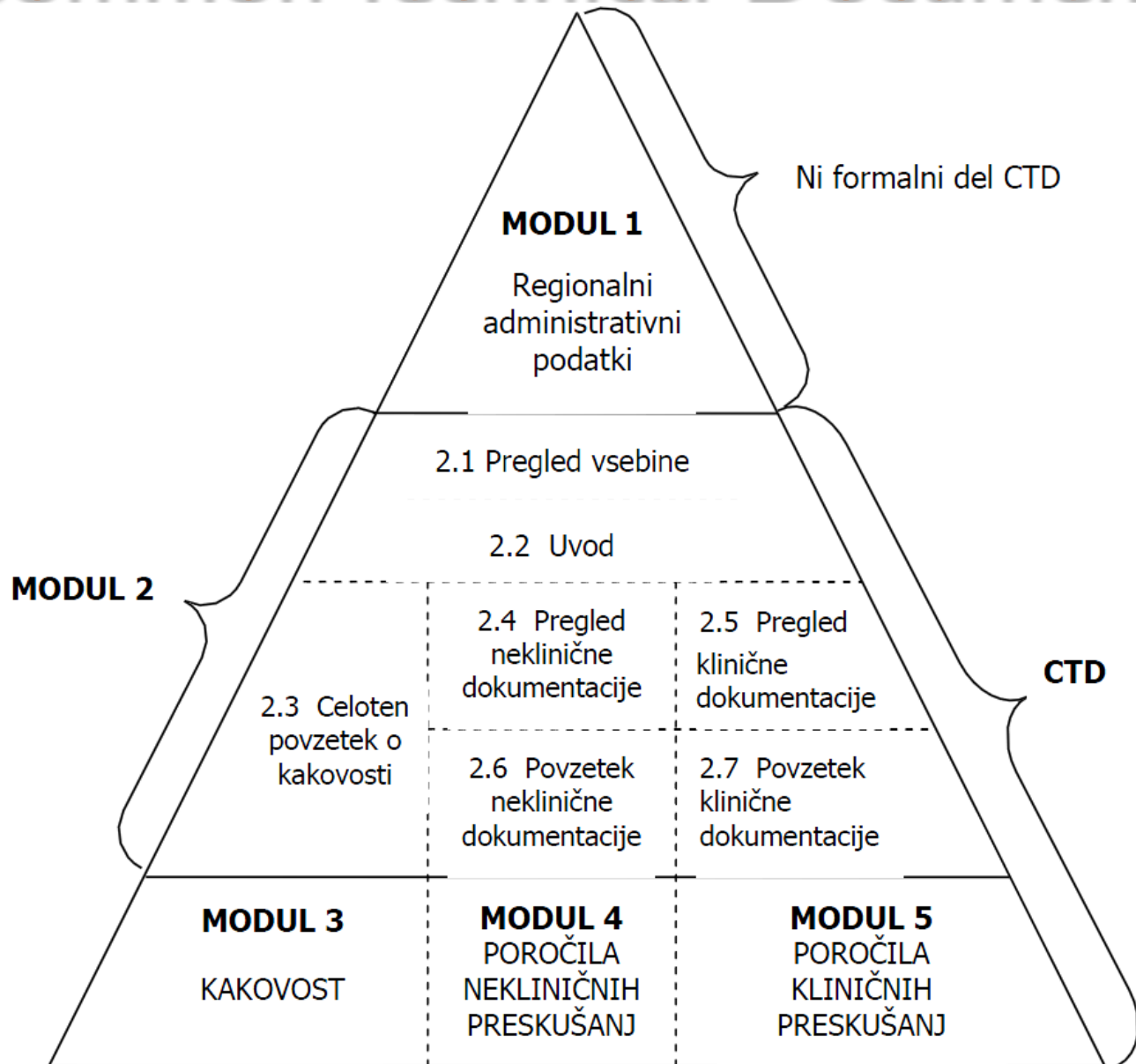
Presentation and format of the dossier

Common Technical Document (CTD)

- **Common Technical Document** (page 10)
- **Comprehensive Table of Contents** (page 35)

Introduction	Edition June 2006
Module 1	Edition May 2008
Module 2	Edition July 2003
Module 3	Edition July 2004
Module 4	Edition July 2004
Module 5	Edition July 2004
Herbals	Edition July 2003

Common Technical Document



CTD

Module 2	2.1	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD		
	2.2			
	2.3 ^{Note 1}	Introduction		
		2.3.S ^{Note 2}	2.3.S.1	
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	
			2.3.P ^{Note 3}	2.3.P.1
		2.3.P.2		
		2.3.P.3		
		2.3.P.4		
		2.3.P.5		
		2.3.P.6		
	2.3.A	2.3.A.1		
		2.3.A.2		
	2.3.R			
	2.4			
	2.5			
	2.6	2.6.1		
		2.6.2		
2.6.3				
2.6.4				
2.6.5				
2.6.6				
2.6.7				
2.7	2.7.1			
	2.7.2			
	2.7.3 ^{Note 4}	2.7.4		
		2.7.5		
		2.7.6		

Organization of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use

M4

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA554.pdf>

Key	
Documents rolled up to this level are not considered appropriate	
One document may be submitted at this level	

e-CTD

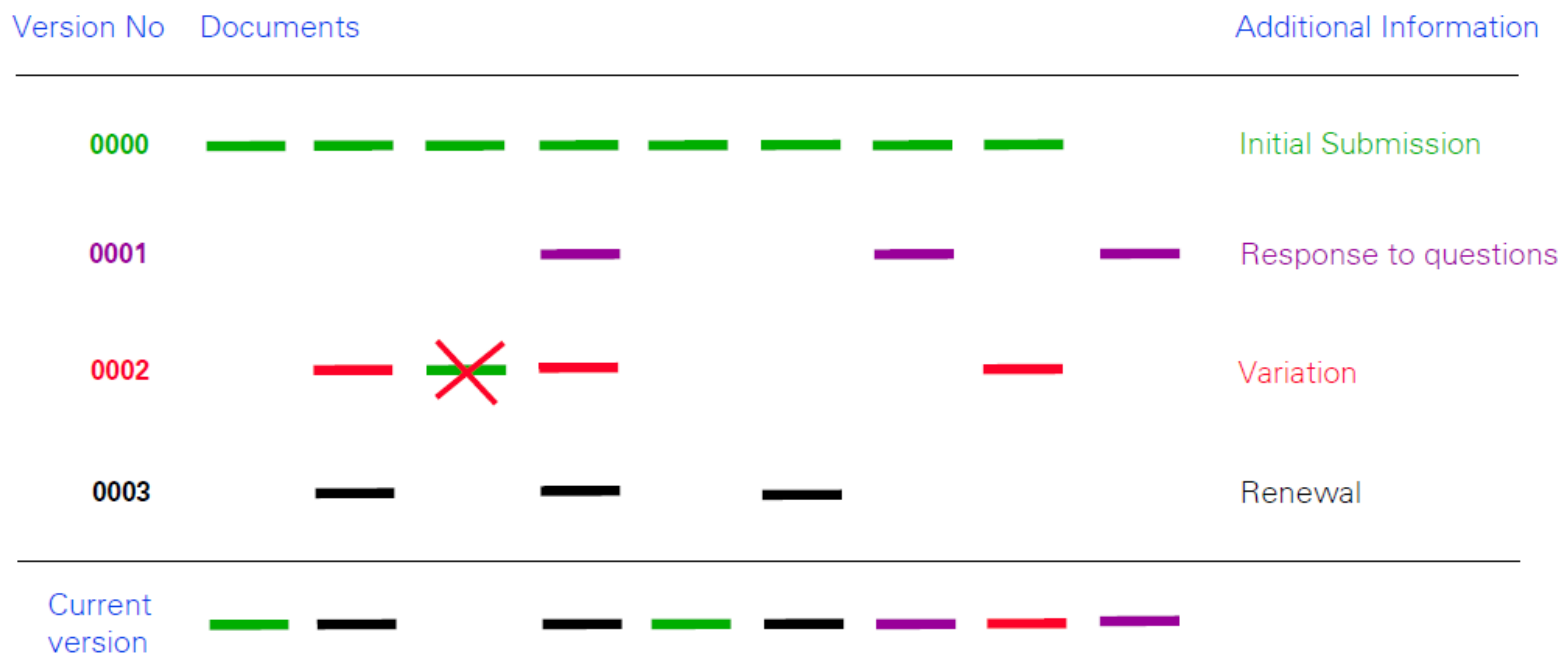
- Elektronska oblika CTD



**CMD(h) BEST PRACTICE GUIDE
ON THE USE OF THE ELECTRONIC COMMON TECHNICAL DOCUMENT (eCTD)
IN THE MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES**

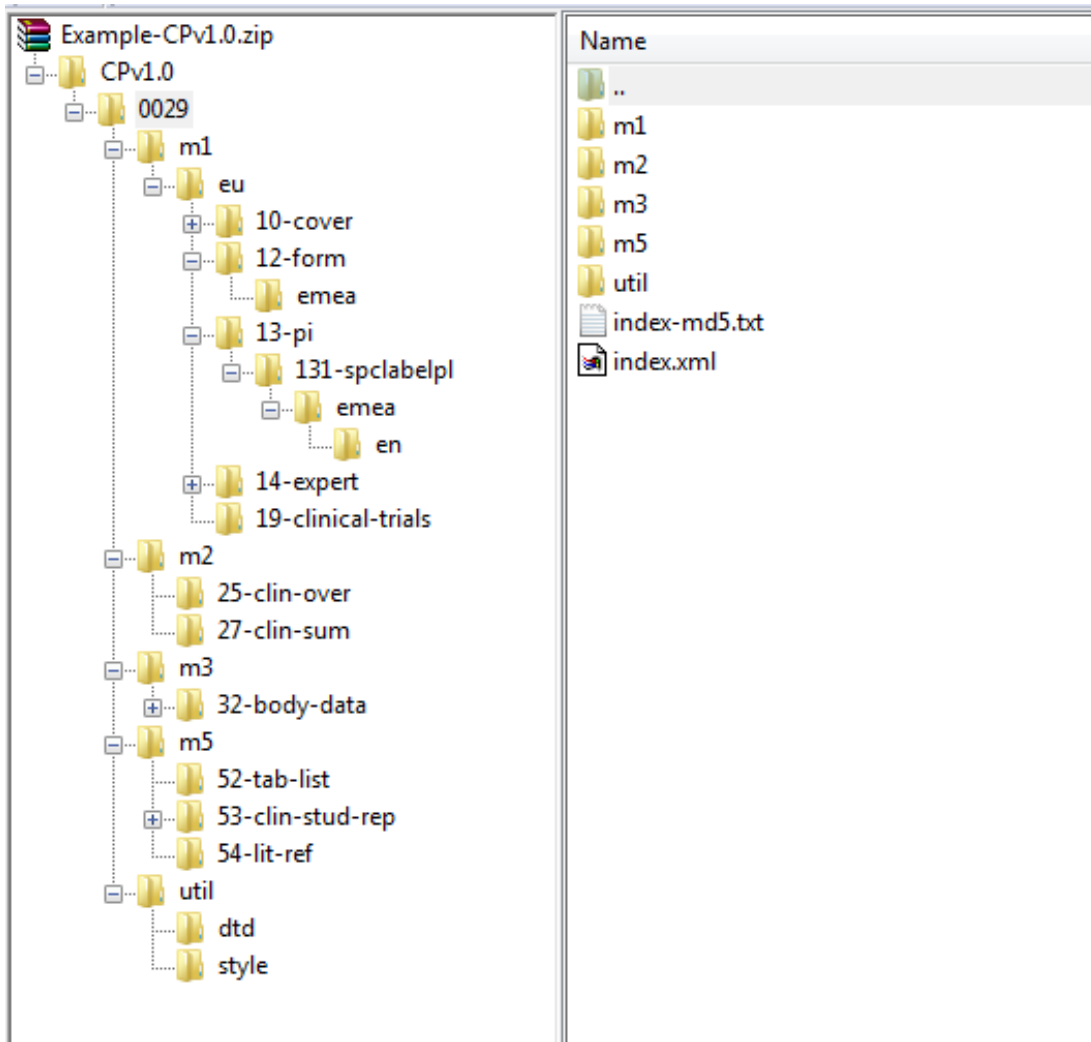
April 2008

e-CTD – “življenski cikel”



e-CTD

- Elektronska oblika CTD



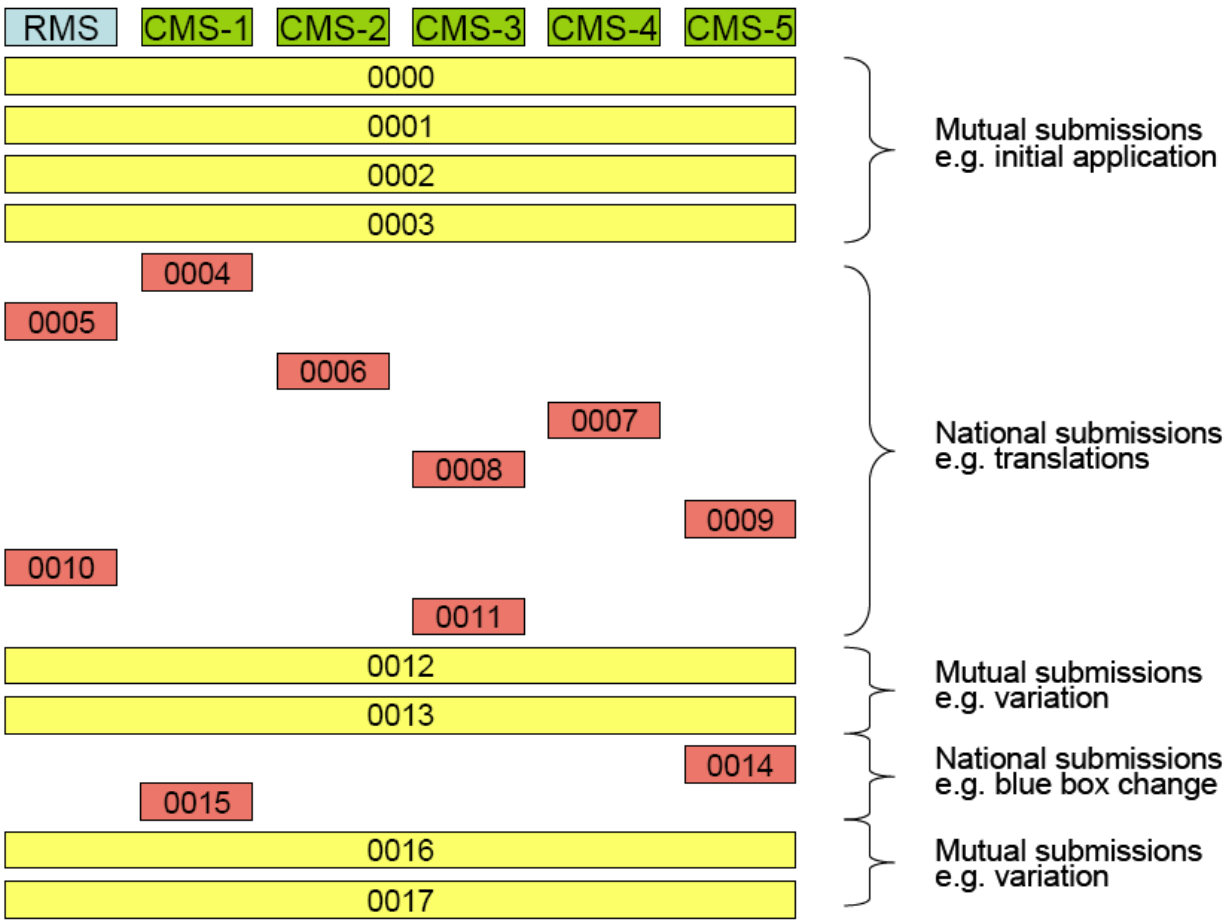
Dossier Format:
Regulatory and
procedural guidance

e-CTD; zahteve

- Skladno z ICH in EU eCTD specifikacijami
- Portable document format – PDF (ver 1.4)
 - “searchable”
 - nekateri dokumenti so lahko skenirani (priporočeno 300 dpi)
- Tehnična validacija / varnost
 - Virusi (pregledano z antivirusnimi programi)
 - Gesla
 - Elektronski podpisi
 - Struktura (ustreznost)
- Postopek prenosa (Notice to applicants, 2A vol. 7)
 - Ustrezen medij (CD R; DVD R)
 - Označevanje, pakiranje

DCP & MRP – comprehensive module

Figure 1: The Comprehensive Model for the Use of the eCTD in MRP/DCP



VLOGE

- Pridobitev DzP
- Podaljšanja DzP
- Sprememba DzP
 - FARMAKOVIGILANCA (PSUR)

PSUR – Periodic safety update report

- PSUR napisan od MAH na podlagi DLP (data lock point: “6 mesecev”, “1x letno”, “na 3 leta”) – do katerega datuma se oceni varnostni profil zdravila
- Vsa zdravila z isto učinkovino (ne glede na FO ali MAH) v EGP naj bi imele enak DLP (posledica Birth date)
- Vsi PSUR-i (ista učinkovina) vloženi približno istočasno, ocenijo se vsi hkrati
- P-RMS (RMS za PSUR) zbere vse razpoložljive PSUR-e in izda PSUR assessment report!

Delo na primeru

- <http://www.jazmp.si/>
- <http://www.ema.europa.eu/>
- <http://www.zdravila.net/>
- http://ec.europa.eu/health/human-use/index_en.htm
- <http://www.hma.eu/>
- <http://www.ich.org/>

Delo na primeru -

- Kateri postopek registracije je bil uporabljen za pridobitev DzP?
- Kdaj je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom?

Obrazec za pridobitev DzP

- **Opredelitev vloge:**
 - Samostojna in neodvisna vloga
 - Generična vloga
 - Hibridna vloga
 - Podobna biološka zdravila
 - Zdravila z dobro uveljavljeno uporabo
 - Zdravila s fiksno kombinacijo zdravilnih učinkovin
 - Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora
 - Registracija zdravila s soglasjem imetnika DzP
- Podatki o zdravilu
- Znanstveni nasveti
- Vloge za dovoljenje za promet z zdravilom v drugih državah
- Priloženi dokumenti

Delo na primeru –

- e-CTD (nova vloga)
- e-CTD (sprememba)
 - Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja
- COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008
 - New variation regulation
- SMERNICE (SI, EN)

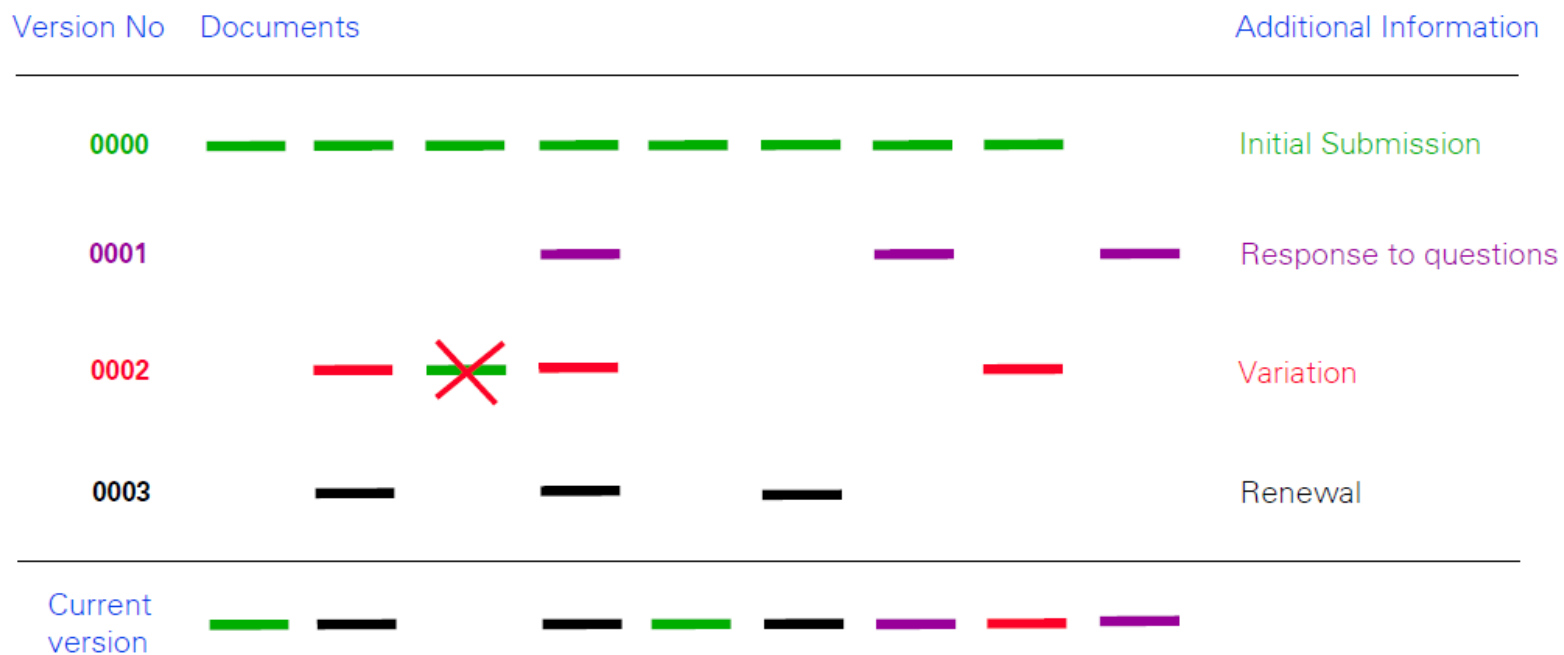
New variation regulation

- Grouping variation
 - >I type IA variation concerning I MA
 - several changes to I MA
 - I type IA variation concerning >I MA
 - I change to several MA's
 - >I type IA variation concerning >I MA
 - several identical changes to several MA's

Delo na primeru –

- e-CTD (sprememba)
 - Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja
 - B.I.b.2

e-CTD – “življenski cikel”



Delo na primeru — *(centraliziran postopek)*

- Kateri postopek registracije je bil uporabljen za pridobitev DzP?
- Kdaj je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom?
- Katere spremembe DzP so bile uvedene po pridobitvi DzP?

Podaljšanje DzP

- 5 let, nato za nedoločen čas
- MODUL 1
- MODUL 2
 - 2.3 Povzetek o kakovosti zdravila (poročilo izvedenca)
 - 2.4 Pregled neklinične dokumentacije (poročilo izvedenca)
 - 2.5 Pregled klinične dokumentacije (poročilo izvedenca)
- MODUL 5
 - 5.3.6 Poročila o izkušnjah pri trženju zdravila (periodično poročilo o varnosti zdravila in povzetek poročila za vmesno obdobje, če je potrebno)