



Registracija zdravil

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravili

Aleš Mrhar

Profesor za biofarmacijo in farmacevtsko tehnologijo
Fakulteta za farmacijo

Podpredsednik Komisije za zdravila I
Agencija RS za zdravila in
medicinske pripomočke

Komisija za zdravila I

- **Interdisciplinarna sestava**
 1. **Farmacevti**
 2. **Farmakologi**
 3. **Kliniki**
- **Ocenjevanje zdravil**
 1. **Kakovost**
 2. **Varnost**
 3. **Učinkovitost**

Komisija za zdravila I

- **Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (UL RS št. 101/16.12.1999)**
- **Pravilnik o postopkih glede dovoljenja za promet z zdravilom (UL RS št. 60/3.6.2004)**
- **Direktive, Uredbe, Smernice EU**

Zakon

II. ZDRAVILA, 1. Dovoljenje za promet z zdravili

- **14. člen (popolna dokumentacija)**
- **15. člen (skrajšana dokumentacija)**
- **16. člen (Pravilnik o postopkih glede dovoljenja za promet z zdravilom)**

Pravilnik

I. Splošne določbe, 2. člen

- CP (EMEA)
- MRP
- NP

II. Pridobitev dovoljenja za promet

III. Postopek z medsebojnim priznanjem

a) RS kot RMS

b) RS kot CMS

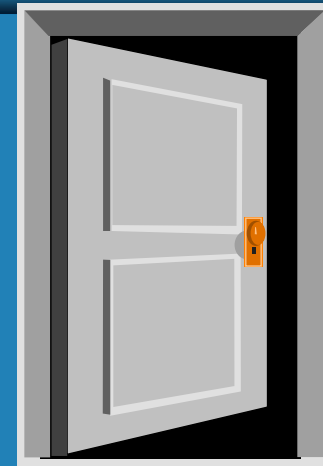
IV. Podaljšanje dovoljenja za promet

Dokumentacija

- **Popolna dokumentacija (inovativno zdravilo)**
4 deli dokumentacije
- **Skrajšana dokumentacija (generično zdravilo)**
2 dela dokumentacije
2 dela nadomeščena z BE študijo

Dokumentacija

- **spremni dopis**
- **izpolnjen obrazec**
- **dokumentacija**
 - **I del - splošni del**
 - **II del - farm.kem. biol. mikrobiol. del**
 - **III del - farmakološko-toksikološki del**
 - **IV del - klinični del**



I del - SPLOŠNI DEL

- **IA- Administrativni podatki (kazalo, zastopniška pogodba, GMP, seznam držav, plačilo, izjava o vseh podatkih, zadnje poročilo o NU, potrdilo ZAF)**
- **IB1 povzetek glavnih/temeljnih značilnosti zdravila**
- **IB2-predlog ovojnine in navodila za uporabo**
- **IC-ekspertna poročila**

Ekspertna poročila

- **IC1-pregled in razprava o vseh elementih in podatkih v dokumentaciji (predlagani testi, specifikacije - ustrezna kakovost)**
- **IC2-ocena in interpretacija farmakodinamičnih, farmakokinetičnih in toksikoloških rezultatov**
- **IC3- ocena in interpretacija metodologije, rezultatov in zaključkov kliničnih študij**
- **Niso le povzetek posameznih delov dokumentacije, ampak morajo podati konsistentno in kritično oceno. Osvetliti morajo kritične točke v dokumentaciji in opredeliti vsak manjkajoč podatek v dokumentaciji.**

II del-

FARM.KEM. BIOL. MIKROBIOL. DEL

- II A: sestava zdravila;**
- II B: postopek izdelave zdravila;**
- II C: kontrola vhodnih snovi;**
- II D: kontrolni preskusi, ki se izvajajo v vmesnih fazah izdelave;**
- II E: kontrola končnega izdelka;**
- II F: stabilnost;**
- II Q: ostale informacije.**

II A - Sestava

- **kakovostna in količinska sestava učinkovine**
- **kakovostna in količinska sestava pomožnih snovi**
- **stična ovojnina -opis**
- **farmaceutski razvoj** (izbira sestave, farm.oblike, ovojnine)

II B - Postopek izdelave

- **izdelava končnega izdelka**
- **proizvodna sestavnica (receptura) s količinskimi podatki vseh uporabljenih snovi in velikost serije.**
 - **podrobnosti postopka vključno z izvedenimi kontrolami med samim postopkom izdelave**
 - **ali so na končnem izdelku izvedene vse potrebne kontrole (zaostanki uporabljenih topil, ali bi lahko uporabljeni postopki (npr. $\uparrow T$) povzročili neželjeno spremembo sestavin)**

II C - Kontrola vhodnih snovi

1. Zdravilne učinkovine

- **Specifikacije in rutinski testi, strokovni podatki**
- **Proizvodnja (sinteza) (DMF)**
- **Nečistote**
- **Analiza serij, rezultati analiz, referenčni material**

2. Pomožne snovi

- **Specifikacije in rutinski testi, analiza serij, rezultati analiz**

3. Stična ovojnina

- **Specifikacije in rutinski testi (tip materiala, konstrukcija), razvojne študije ovojnine, analiza serij, rezultati analiz**

II D - Kontrolni preskusi, ki se izvajajo v vmesnih fazah izdelave

- **kontrolni preskusi izdelka v vseh vmesnih fazah izdelave, zlasti če ti preskusi ne morejo biti izvedeni na končnem izdelku (npr. preskusi na granulatu)**

II E - Kontrolni preskusi končnega izdelka

- **kakovostna in količinska določitev učinkovine in najmanj kakovostna določitev pomožnih snovi (specifikacije končnega izdelka) + preskusi (validacija)**
- **preskusi splošnih lastnosti izdelka v skladu z zahtevami Ph.Eur. za farmacevtske oblike**
 - **preskus enakomernosti mase, fiz. ali mikrobiol. preskusi, organoleptične lastnosti + standardi in dopustne meje odstopanja.**
- **analiza serij, rezultati analiz, referenčni material**

II F - Stabilnost

- **1. Stabilnostni testi učinkovine**
- **2. Stabilnostni testi končnega izdelka**
 - **specifikacije kakovosti za predlagan rok uporabnosti, preučevane lastnosti (fiz, mb, ke, lastnosti ovojnine)**
 - **opis postopkov testiranja**
 - **validacija postopkov testiranja**
 - **rezultati vseh testov**
 - **zaključki (rok uporabnosti pri določenih pogojih shranjevanja, po rekonstituciji izdelka (po prvem odprtju))**

III del - FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI DEL

III A: toksičnost

III B: vpliv na reproduktivne funkcije

III C: embriofetalna in perinatalna toksičnost

III D: mutagenost;

III E: kancerogenost

III F: farmakodinamika;

III G: farmakokinetika;

III H: lokalno prenašanje (pri zdravilih za lokalno uporabo: reakcija na mestu aplikacije, obseg sistemske absorpcije)

III Q: ostale informacije;

III del – FARMAKOLOŠKO TOKSIKOLOŠKI DEL

s poskusi na laboratorijskih živalih, organih, tkivih, celicah nakazati učinke na ljudeh:

- morebitno toksičnost zdravila in nevarne oz. neželene toksične učinke**
- farmakodinamske, farmakokinetične lastnosti zdravila**
- podatke o možni terapevtski učinkovitosti**

IV del - KLINIČNI DEL

Klinično preskušanje je raziskava na zdravih/bolnih ljudeh, ki ima namen odkriti/potrditi klinične, farmakološke, farmakodinamske, farmakokinetične učinke, odkriti neželene učinke ali preučiti absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila s ciljem dokazati njegovo varnost in/ali učinkovitost.

IV del - KLINIČNI DEL

• IV A: klinična farmakologija

- (farmakodinamika, farmakokinetika, interakcije)**

• IV B: klinično preskušanje:

- protokoli, izvedbe, poročila v skladu z načeli dobre klinične prakse+ Helsinška deklaracija;**
- kontrolirana, randomizirana preskušanja; znanstveno podprti podatki o varnosti in učinkovitosti;**
- izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet (PSUR)**

• IV C: ostale informacije.

IV del - KLINIČNI DEL

4 faze kliničnega preskušanja

- **nekaj 10 zdravih ljudi, ugotavljanje FK, D, varnosti**
- **nekaj 100 bolnikov, ugotavljanje D, varnosti in učinkovitosti**
- **nekaj 1000 bolnikov, multicentrične študije**
- **Nekaj 10, 100 tisočev, farmakovigilanca, farmakoepidemiologija**

Raziskave biološke uporabnosti

Raziskave bioekvivalence

- **Inovativno zdravilo**

Reports on Biopharmaceutic Studies


5.3.1.1. Bioavailability Study Reports

5.3.1.2. Bioekvivalence Study Reports

5.3.1.3. In Vitro-in Vivo Correlation Study Reports

- **Generično zdravilo**

Biokvivalenčna študija nadomešča dela 3 in 4



Generično zdravilo

Inovativno zdravilo

Generično zdravilo

Dokazana kakovost

**Dokazana klinična učinkovitost in varnost
na osnovi rezultatov bioekvivalenčne raziskave**

Inovativno zdravilo

Dokazana kakovost

**Predpostavljena klinična učinkovitost in varnost
na osnovi rezultatov kliničnih raziskav**

Bioekvivalenčna raziskava

versus

Klinična raziskava

- **Bioekvivalenčna raziskava: dve zdravili**
Primerjava dveh farmakokinetičnih profilov
Dokazana enaka učinkovitost in varnost
Periodično poročilo o varnosti
generičnega zdravila
- **Klinična raziskava: eno zdravilo**
Predpostavljena učinkovitost in varnost
Periodično poročilo o varnosti
inovativnega zdravila

Generično zdravilo je bistveno podobno inovativnemu:

- **Ko ima kakovostno in količinsko enakovredno sestavo učinkovine**
- **Ko ima enako farmacevtsko obliko**
- **Ko ima dokazano bioekvivalenco**
- **Dokler se znanstveno ne dokaže pomembna razlika v klinični učinkovitosti in varnosti**

Farmaceutske oblike (FO)

FO s takojšnjim sproščanjem

FO s prirejenim sproščanjem

- **FO s podaljšanim sproščanjem**
- **FO z zadržanim sproščanjem**
- **FO s pulzirajočim sproščanjem**

Dokumenti

- **EMEA**
 - **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence**
 - **Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms:**
 - **Section I (Quality)**
 - **Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)**

Načrt raziskave

- **Vrsta raziskave**
 - eno ali več testnih zdravil
 - en odmerek ali več odmerkov
 - na tešče ali s hrano
 - najmanj 12 zdravih prostovoljcev, sicer do 100
- **Eksperimentalni načrt**
 - Vzporedni (parallel) ali navzkrižni (crossover)
 - Ponovljena navzkrižna raziskava

Parametri biološke uporabnosti

- AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , t_{max}
(plazemske koncentracije po eni dozi)
- Ae_t , Ae_{inf} , dAe/dt_{max}
(urinske kumulativne količine po enkratni dozi)
- AUC_T , C_{max} , C_{min} , PTF
(plazemske koncentracije po več dozah)

Pristop dokazovanja bioekvivalence

- **Parameter BU**
- **Logaritemska transformacija**
- **90 % interval zaupanja za razmerje parametrov BU**
- **Limita bioekvivalence**

Zaključek

- **Kakovostno**
- **Varno**
- **Učinkovito**

zdravilo omogoča

- **Visok nivo javnega zdravja**
- **Zmanjšanje ekonomskega bremena družbe**
- **Razvoj novih zdravil**