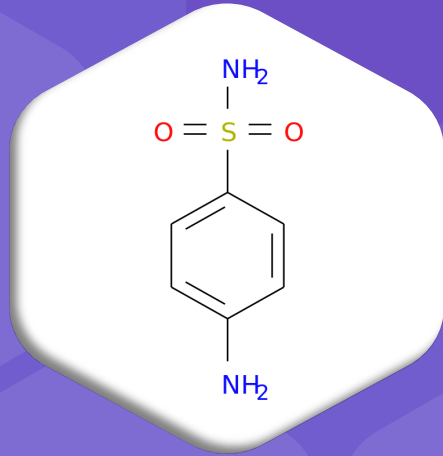


ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE: REGULATIVA IN SMERNICE ZA IZDELAVO

Tamara German Ilić,
mag.farm.

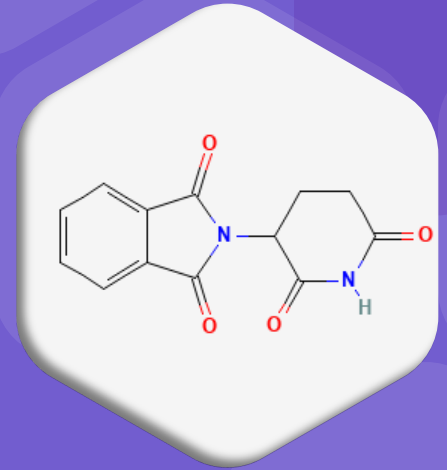
11. Likarjev simpozij
15. 6. 2023





**1938: Federal Food, Drug
and Cosmetics Act**

**1965: Directive
65/65/EEC1**





DOBRE PRAKSE: ZAKAJ JIH POTREBUJEMO?

Skozi dobre prakse zagotavljamo:

- varnost, učinkovitost in kakovost izdelka

Osrednja vidika dobre prakse:

- odgovornost
 - možnost ugotavljanja KDO? je prispeval KAJ? k razvoju/izdelavi/distribuciji izdelka in KDAJ?
- sledljivost
 - možnost rekonstrukcije razvoja/izdelave/distribucije izdelka

Vse to dosegamo
skozi vodenje
dokumentacije!



PRIMERI DOBRIH PRAKS (B)

- GDevP: *good development practice* = dobra razvojna praksa
- GCP: *good clinical practice* = dobra klinična praksa
- GMP: *good manufacturing practice* = dobra proizvodna praksa
- GDP: *good distribution practice* = dobra distribucijska praksa



POT ZDRAVILA OD RAZVOJA DO BOLNIKA

RAZVOJ ZDRAVILA
GDevP, GLP

1

KLINIČNA ŠTUDIJA
GCP

3

DISTRIBUCIJA ZDRAVILA
GDP

5

2

IZDELAVA KLINIČNIH
SERIJ
GCP
GMP

4

REDNA PROIZVODNJA
GMP

6

IZDAJA BOLNIKU
GDP
Lekarna



DOBRA KLINIČNAPRAKSA

Preverjarnost, učinkovitost

- Dobra klinična praksa v kliničnem preskušanju v humani medicini je mednarodni etični in znanstveni sistem kakovosti, ki vključuje vse faze kliničnih preskušanj: načrtovanje, izvajanje, zapisovanje/dokumentiranje, nadzorovanje in poročanje o kliničnem preskušanju na ljudeh.
- zagotavlja verodostojnost podatkov, pridobljenih s klinično študijo

Vsa zdravila na trgu morajo imeti opravljeno klinično preskušanje skladno z GCP!

Vir: ZZdr-2 (6. člen)



DOBRA DISTRIBUCIJSKA PRAKSA

Dobra distribucijska praksa je sistem kakovosti, ki se nanaša na organizacijo, izvajanje in nadzor shranjevanja izdelkov po določenem redu pred nadaljnjo uporabo ali dajanjem v promet in prevoz izdelkov od proizvajalca do končnega uporabnika oziroma uporabnice v skladu z načeli in smernicami, ki jih za zdravila in za učinkovine sprejme in objavi Evropska komisija.

Ali drugače opisuje minimalne standarde, ki jih mora izpolnjevati veletrgovec proizvajalec zdravil, da transportira zdravila in jih shranjuje na poti od proizvajalca do lekarne!

Vir: ZZdr-2 (6. člen)



DOBRA PROIZVODNAPRAKSA

Preverja kakovost, varnost

- ◆ GMP je sistem kakovosti, ki zagotavlja dosledno proizvodnjo in kontrolo zdravil in učinkovin v skladu s standardi kakovosti, ustreznimi za njihovo predvideno uporabo v skladu z načeli in smernicami (EU GMP), ki jih sprejme in objavi Evropska komisija.
- ◆ sistem GMP omogoča zagotavljanje kakovosti izdelka.

Vir: ZZdr-2 (6. člen)

GMP opisuje minimalne standarde, ki jih mora izpolnjevati proizvajalec zdravil v svojih proizvodnih procesih, kjer pretvori surovine v zdravilo.



DOBRA PROIZVODNAPRAKSA

EU GMP struktura

- Del I: splošne zahteve – poglavja od 1 do 9
- Del II: GMP za zdravilne učinkovine
- Del III: z GMP povezani dokumenti, npr. *site masterfile* (SMF), ICH Q9 smernica, ICH Q10 smernica, dodatki: od 1 do 21
- Del IV: novejša smernica, ki velja za zdravila za napredno zdravljenje (*Advanced therapy medicinal products* (ATMP)) kot so genska zdravila, celične terapije (npr. CAR), ...
- Drugi dokumenti povezani z GMP

[Klik:EU GMP](#)



DEL IV ATMP GMPPOGLAVJA

Osebje

Prostori

Oprema

Dokumentacija

Surovine

Proizvodnja

Kvalifikacija in
validacija

Odgovorna
oseba in
sproščanje serij

Kontrola
Kakovosti

Pogodbene
dejavnosti

Kakovostne
napake in
odpoklici



KDO SO REGULATORJI?

Na EU nivoju

- ◆ **E**uropean **M**edicinal **A**gency (EMA)
- ◆ EudraLex skupek zakonskih predpisov, ki veljajo za zdravila



Na SLO nivoju

- ◆ **J**avna **A**gencija za **Z**dravila in **M**edicinske **P**ripomočke (JAZMP)
- ◆ zakonodaja: ZZdr-2 + pravilniki



- ◆ **F**ood and **D**rug **A**dministration (FDA) v ZDA
- ◆ **I**nternational **C**ouncil for **H**armonisation (ICH)



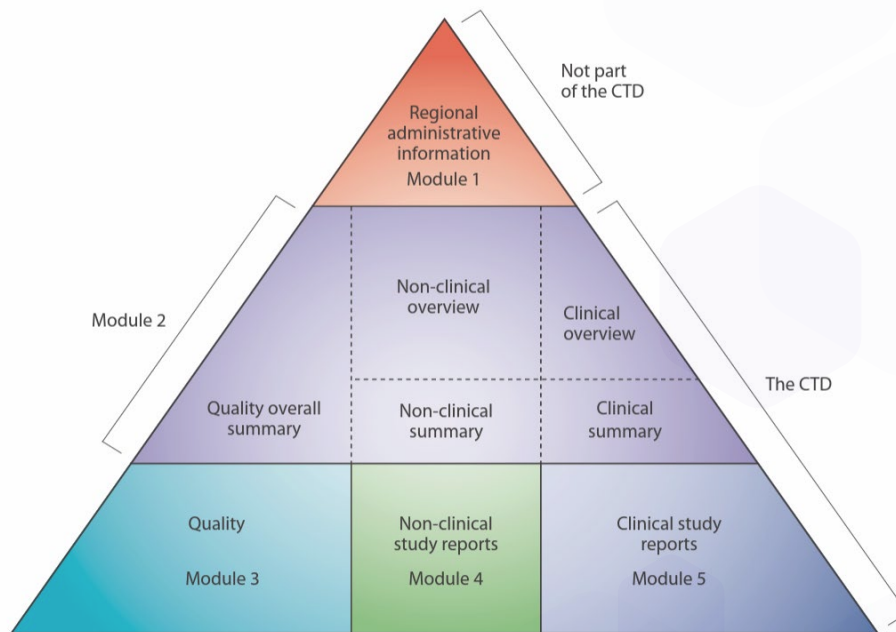
DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM (DzP)

- V skladu z Evropsko zakonodajo morajo zdravila pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom.
- DzPv Sloveniji izdaja JAZMP.
- PridobitevDzPlahkopotekapo:
 - nacionalnem postopku,
 - postopku z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranim postopku
 - centraliziranim postopku.



DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Vloga je v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD), ki obsega pet modulov:
 - modul 1: administrativni podatki, (povzetek glavnih značilnosti zdravila-SmPC, navodilo za uporabo, označevanje zdravila),
 - modul 2: povzetki o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila,
 - modul 3: podatki o kakovosti,
 - modul 4: podatki o varnosti in
 - modul 5: podatki o učinkovitosti zdravila.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.



NERUTINSKO PRIPRAVLJENA ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

- Zakono zdravilih Zzdr-2 (Del V členu 71. do 86.)
- Nerutinsko pripravljeno zdravilo za napredno zdravljenje, je katerokoli zdravilo za napredno zdravljenje, ki je pripravljeno nerutinsko v Republiki Sloveniji v skladu s standardi kakovosti, določenimi v tem zakonu in uporabljeno v Republiki Sloveniji pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti oziroma veterinarske dejavnosti, ki:
 - opravlja zdravstveno dejavnost, ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika v skladu s posamičnim naročilom za posamično nerutinsko pripravljeno zdravilo za napredno zdravljenje za posameznega pacienta

Kaj to pomeni v praksi?



NERUTINSKO PRIPRAVLJENA ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

- Proizvajalec zdravila mora pridobiti dovoljenje za izdelavo nerutinsko pripravljenega zdravila za napredno zdravljenje.
- Zdravilo mora pripraviti v skladu s standardi kakovosti oziroma pogoji za pripravo, določenimi v ZZdr
- Zdravilo pripravi na podlagi pisne naročilnice zdravnika.
- Tako pripravljeno zdravilo se uporabi pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti, ki je to zdravilo tudi predpisal.
- Zdravila za napredno zdravljenje ni dovoljeno oglaševati, klinično preskušati ter uvažati, vnašati, izvažati ali iznašati iz Republike Slovenije.



ZDRAVILA V KLINIČNEM PRESKUŠANJU

- 31 januarja 2022 je začela veljati uredba o kliničnih preskušanjih (KP) Uredba (EU) št. 536/2014
- Večja usklajenost postopka odobritve kliničnih preskušanj pri multinacionalnih preskušanjih
- Delitev del in sodelovanj med državami članicami
- Preglednost podatkov o kliničnih preskušanjih večje zaupanje javnosti
- Zagotoviti zanesljive in robustne znanstvene podatke na visoki ravni in izboljšati učinkovitost kliničnih raziskav
- Zagotavljanje visokih standardov varnosti bolnikov
- Glavna novost je vzpostavitev digitalnega vodenja KP preko CTIS Portala (klik)



ZDRAVILA V KLINIČNEM PRESKUŠANJU

Dosjevloge del I

- Protokol kliničnega preskušanja
- Brošura raziskovalca
- Dokumentacija v zvezi s skladnostjo z GMP za zdravilo v preskušanju
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
- Dokumentacija pomožnega zdravila
- Znanstveno svetovanje in označevanje zdravila v preskušanju

Dosje vloge del II

- Pridobivanje udeležencev
- Informacije za udeležence in obrazec prostovoljne privolitve po poučitvi
- Primernost raziskovalca
- Primernost prostorov
- Dokazilo o zavarovanju
- Finančni načrt

Vir: JAZMP Gradiva

**HVALA ZA
POZORNOST**