

# POSTOPKI PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILI V REPUBLIKI SLOVENIJI

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za farmacijo*



AVTORJI:  
Ines Dražumerič  
Rok Gorenjec  
Martina Plesec  
Urška Polanc

Mentor: prof. dr. Aleš Mrhar

# UVOD

- Potrebno dokazati varnost, kakovost in učinkovitost zdravil
- Oblika dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili enotno določena za celo Evropsko unijo
- Organ odgovoren za registracijo zdravil:
  - Slovenija: JAZMP
  - Evropska unija: EMEA
- 4 postopki pridobitve dovoljenja za promet:
  - Nacionalni
  - Postopek z medsebojnim priznavanjem
  - Decentralizirani postopek
  - Centralizirani postopek

# ZAKONODAJA

- Upoštevati je potrebno našo zakonodajo, direktive in uredbe EU:
  - **Uredba komisije (ES) št. 1084/2003** z dne 3. junija 2003 o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je izdal pristojni organ države članice;
  - **Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta** z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila;
  - **Direktiva 2001/83/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini;
  - **Direktiva 2004/27/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembah Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
  - **Zakon o zdravilih** Republike Slovenije
  - **Pravilnik** o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini

# VLOGA ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET

- Skladna z Direktivo 2001/83/ES in Direktivo 2004/27/ES
- Vsebovati mora:
  - izpolnjen obrazec vloge v izvirniku in v slovenskem jeziku;
  - dokumentacijo v slovenskem ali angleškem jeziku;
  - dokazilo o plačilu stroškov postopka in upravne takse.

# VSEBINA VLOGE

- Vsebuje dokumentacijo in vzorce ter referenčne standarde, če je to potrebno
- Dokumentacija mora biti oblikovana v štiri dele:
  - splošni del;
  - farmacevtsko-kemični in biološki del;
  - neklinični farmakološko-toksikološki del;
  - klinični del dokumentacije.

# VSEBINA VLOGE

- Vsi ugodni in neugodni podatki – ocena razmerja med tveganjem in koristjo pri uporabi zdravila
- Podrobna in kritična strokovna mnenja o vseh dokumentih o rezultatih preizkušanj

# VRSTE VLOG

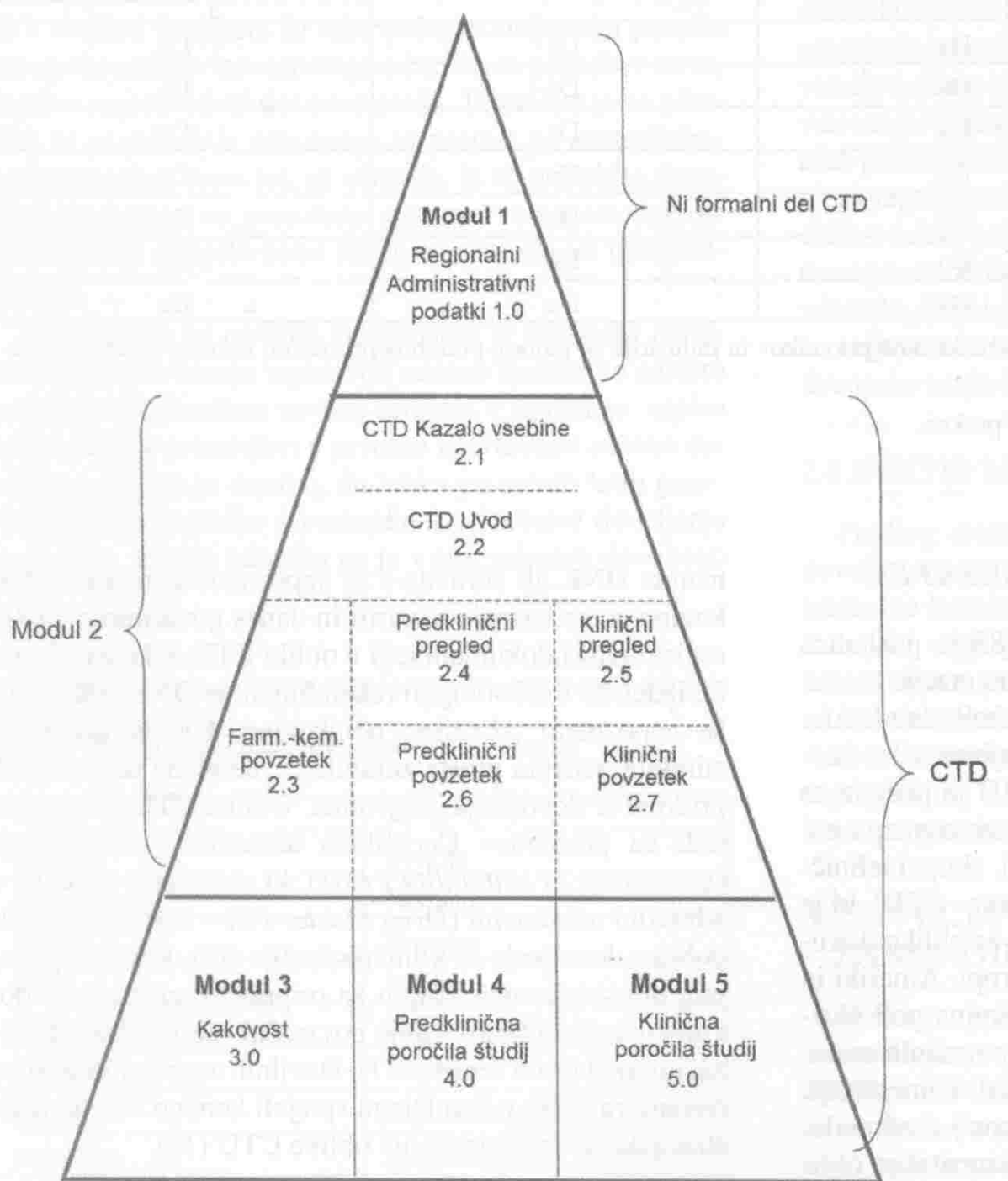
1. popolna vloga - vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini
2. skrajšana vloga - vloga za generična zdravila
3. skrajšana vloga (dodatne zahteve)
4. vloga za biološka zdravila
5. vloga za zdravila, ki imajo dobro uveljavljeno uporabo
6. vloga v skladu s 33. členom zakona (kombinacije učinkovin)
7. vloga v skladu s 34. členom zakona (uporaba dokumentacije s soglasjem)

# OBLIKA VLOGE

Podatke in dokumente mora predlagatelj predložiti v obliki CTD, ki obsega:

- Modul 1 - administrativni podatki
- Modul 2 - povzetki o kakovosti, neklinični in klinični povzetki
- Modul 3 - farmacevtsko-kemični in biološki podatki
- Modul 4 - neklinična farmakološko-toksikološka poročila
- Modul 5 - poročilo o kliničnih študijah





# POSTOPKI ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

## ■ Vodilo:

Postopek naj se zaključi v 210 dneh od predložitve popolne vloge.

# NACIONALNI POSTOPEK

- JAZMP v roku 60 dni od prejema preveri popolnost vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;
  - PREDLAGATELJ predloži vzorce zdravila, njegove vhodne snovi ali vmesne spojine ali druge sestavine uradnemu kontrolnemu laboratoriju (po potrebi);
  - analizo preskušanje zdravil pri uradnem kontrolnem laboratoriju, preverjanje izpolnjevanja dobrih praks, oseb (po potrebi);
- JAZMP mora v dokaznem postopku pred izdajo dovoljenja za promet preveriti izpolnjevanje načel in smernic dobrih praks pri osebah iz tretjih držav;
- KOMISIJA ZA ZDRAVILA - mnenje o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter razmerju med koristjo in tveganjem;
- JAZMP o vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom odloči v 210 dneh po prejemu popolne vloge;
  - Do izpolnitve zahtev iz druge in tretje točke v predpisanih rokih se postopek prekine;
- Dovoljenje za promet z zdravilom se izda za obdobje 5 let.

# POSTOPEK Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM IN DECENTRALIZIRAN POSTOPEK

- skupina za usklajevanje - CMD(h)
  - preučuje vprašanja, povezana s pridobitvijo dovoljenj za promet z zdravilom v dveh ali več državah članicah
  - po en predstavnik iz vsake države članice
  - strokovnjaki

# POSTOPEK MEDSEBOJNEGA PRIZNAVANJA

- Predlagatelj želi pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom v več kot eni državi članici EU;
- Zdravilo je že pridobilo dovoljenje za promet v EU;
- Predlagatelj državo članico EU, ki je prva izdala dovoljenje za promet, zaprosi, da v postopku nastopa kot referenčna država članica (RMS).

# POSTOPEK MEDSEBOJNEGA PRIZNAVANJA: RS kot referenčna država

- PREDLAGATELJ že pridobil dovoljenje za promet po nacionalnem postopku v RS in želi začeti MRP v drugih državah članicah EU.
- Predhodni dogovor z JAZMP.
- PREDLAGATELJ zaprosi JAZMP, da pripravi poročilo o oceni zdravila/dopolni obstoječe poročilo.
- JAZMP od predlagatelja lahko zahteva posodobitev podatkov in potrebnih dokumentov.
- JAZMP v 90 dneh od prejete vloge pripravi/dopolni poročilo o oceni zdravila.
- Poročilo o oceni zdravila skupaj z odobrenim SMPC, ovojnino in navodilom za uporabo pošlje CMS-jem in predlagatelju.
- CMS-ji v 90 dneh od prejema dokumentov te **odobrijo** in o tem obvestijo JAZMP.
- JAZMP zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja.

# POSTOPEK MEDSEBOJNEGA PRIZNAVANJA: RS kot referenčna država

- Če katera od CMS-jev **ne odobri vloge**, o razlogih nestrinjanja obvesti druge CMS, RMS, predlagatelja in CMD(h).
- CMD(h) skuša ponovno doseči dogovor.
- Če ta ni dosežen v roku 60 dni, sledi arbitražni postopek.

# POSTOPEK MEDSEBOJNEGA

## PRIZNAVANJA: RS kot zadevna država

- Imetnik dovoljenja za promet v katerikoli državi članici EU lahko na JAZMP vloži predlog za začetek MRP, v katerem RS nastopa v vlogi CMS.
- PREDLAGATELJ mora na JAZMP vložiti vlogo skupaj z dokumentacijo.
  - pisno izjavo predlagatelja o enakosti vložene dokumentacije
  - v primeru spremembe te jasno označene
  - zagotovilo, da je predlagani SMPC identičen veljavnemu SMPC v RMS.
- PREDLAGATELJ lahko vlogo kadarkoli v MRP umakne
- Če zdravilo predstavlja tveganje za javno zdravje ali za okolje, zdravilo kljub umiku vloge obravnava CMD(h).



# Kronološki pregled postopka z medsebojnim priznavanjem

Približno 90 dni pred predložitvijo zadevni državi članici	Predlagatelj zaprosi referenčno državo članico, da pripravi oz. posodobi poročilo o oceni zdravila in dodeli številko postopka.
14 dni pred predložitvijo	Predlagatelj predloži dokumentacijo CMS-jem, RMS pošlje poročilo o oceni zdravila, vključno s SMPC, navodilom za uporabo in ovojnino CMS-jem, ki dokumentacijo pregledajo.
0	Referenčna država začne postopek.
50. dan	CMS-ji pošljejo komentarje referenčni državi in predlagatelju.
60. dan	Predlagatelj odgovori na komentarje CMS-jem in RMS-ju.
Do 68. dneva	RMS pošlje oceno odgovora predlagatelja CMS-jem.

75. dan	CMS-ji pošljejo ostale komentarje RMS-ju in predlagatelju. Skupno sejo lahko dogovorijo med 73. in 80. dnem.
85. dan	CMS-ji pošljejo še morebitne dodatne komentarje RMS-ju in predlagatelju.
90. dan	CMS-ji obvestijo RMS in predlagatelja o dokončni odločitvi (v primeru negativne odločitve tudi CMD(h)). Če dosežejo dogovor, RMS zaključi postopek, če pa ga ne dosežejo, pošlje RMS razloge nestrinjanja CMS-jev CMD(h)-ju v roku 7 dni od 90. dneva.
150. dan	<i>Postopki na nivoju CMD(h):</i> Če dosežejo dogovor, RMS zaključi postopek, če dogovor ni dosežen, se RMS obrne na CHMP za arbitražo.
5 dni po zaključku postopka	Predlagatelj pošlje ustrezne prevode SMPC-ja, navodila za uporabo in ovojnino CMS-jem in RMS-ju.
30 dni po zaključku postopka	Organi, pristojni za zdravila v zadevnih državah, izdajo dovoljenje za promet .

# DECENTRALIZIRANI POSTOPEK

- Predlagatelj želi pridobiti dovoljenje za promet v več kot eni državi članici EU
- Zdravilo, ki še ni pridobilo dovoljenja za promet v EU
- Izbere državo - vloga RMS
- Ostale države članice EU - vloga CMS-jev

# DECENTRALIZIRANI POSTOPEK: RS kot referenčna država

- Predhodni dogovor predlagatelja z JAZMP.
- PREDLAGATELJ zaprosi za pripravo DAR, SMPC, ovojnine in navodila za uporabo.
- JAZMP to pripravi v 120 dneh od prejema popolne vloge.
- JAZMP to pošlje CMS-jem in predlagatelju.
- CMS v roku 90 dni od prejema dokumentov to ovrednotijo.
- **V primeru odobritve** JAZMP zaključi mednarodni del postopka in obvesti predlagatelja.
- PREDLAGATELJ mora v 5 koledarskih dneh po zaključku mednarodnega dela postopka predložiti slovenske prevode informacij o zdravilu.
- JAZMP izda dovoljenje za promet v 30 dneh po zaključku mednarodnega dela postopka.
- **V primeru neodobritve** zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje steče arbitražni postopek.

# DECENTRALIZIRANI POSTOPEK: RS kot zadevna država

- PREDLAGATELJ predloži JAZMP vlogo z enako dokumentacijo kot v RMS in CMS-jih.
- JAZMP v 90 dneh od prejema popolne vloge prizna poročilo o oceni zdravila, SMPC ter ovojnino in navodilo za uporabo.
- JAZMP o tem obvesti RMS (razen v primeru arbitraže).
- PREDLAGATELJ mora v 5 koledarskih dneh po zaključku mednarodnega dela postopka predložiti slovenske prevode informacije o zdravilu.
- JAZMP izda dovoljenje za promet v 30 dneh po zaključku mednarodnega dela postopka.

# Kronološki pregled decentraliziranega postopka

<b>Pred začetkom postopka</b>	
Obdobje pred 14-imi dnevi pred začetkom postopka	Pogovori predlagatelja z RMS. RMS dodeli številko postopka.
14 dni pred postopkom	Predložitev dokumentacije RMS-ju in CMS-jem. Validacija vloge.
<b>1. del</b>	
0 dan	RMS začne postopek.
70. dan	RMS posreduje predhodno poročilo o oceni zdravila (PrAR), SMPC, navodilo za uporabo in ovojnino CMS-jem.
Do 100. dneva	CMS-ji pošljejo svoje komentarje RMS-ju.
Do 105. dneva	Pogajanja med RMS-jem, CMS-ji in predlagateljem. Če dogovor ni dosežen, RMS ustavi čas in dovoli predlagatelju, da ustrezno dopolni dokumentacijo.

Obdobje ustavljenega časa	Predlagatelj lahko pošlje osnutke odgovorov RMS-ju in se dogovori za datum predložitve dokončne dokumentacije. To pošlje RMS-ju in CMS-jem v priporočenem obdobju treh mesecev, ki se lahko podaljša v primeru utemeljenih razlogov.
106. dan	RMS prejme ustrezno dokumentacijo od predlagatelja in nadaljuje s postopkom.
106.-120. dan	RMS posodobi predhodno poročilo o oceni zdravila in pripravi osnutke poročila o oceni zdravila, SMPC-ja, navodila za uporabo in ovojnine za CMS-je.
120. dan	RMS lahko zaključi postopek, če je dogovor dosežen. Postopek se nadaljuje s 30-dnevnim nacionalnim postopkom pridobitve dovoljenja za promet.
<b>2. del</b>	
120. dan (0. dan)	Če dogovor ni dosežen, RMS pošlje osnutke poročila o oceni zdravila, SMPC-ja, navodila za uporabo in ovojnine CMS-jem.
145. dan (25. dan)	CMS-ji pošljejo končne komentarje RMS-ju.
150. dan (30. dan)	RMS lahko zaključi postopek, če je dogovor dosežen. Postopek se nadaljuje s 30-dnevnim nacionalnim postopkom pridobitve dovoljenja za promet.

Do 180. dneva (60. dan)	Če dogovor ni dosežen do 150. dneva, se RMS posvetuje s predlagateljem o razlogih zavrnitve, pridobi dodatna pojasnila, sestavi kratko poročilo in ga pošlje CMD(h)-ju.
Do 205. dneva (85. dan)	Predstavniki držav članic, vključenih v postopek, dosežejo dogovor.
210. dan (90. dan)	Zaključek postopka z odobritvijo poročila o oceni zdravila, SMPC-ja, navodila za uporabo in ovojnine s strani CMS-ja. Postopek se nadaljuje s 30-dnevnim nacionalnim postopkom pridobitve dovoljenja za promet.
Najkasneje do 210. dne	Če dogovor ni dosežen do 210. dneva, se razlogi nestrinjanja posredujejo CMD(h)-ju v razrešitev.
Najkasneje do 270. dne	V primeru nerešenih nestrinjanj se sproži arbitražni postopek.
<b>Nacionalni del</b>	
110/125/155/215/275 dan	Predlagatelj pošlje ustrezne prevode SMPC-ja, navodila za uporabo in ovojnino CMS-jem in RMS-ju.
135/150/180/240 dan	Izdaja dovoljenja za promet v CMS-jih in RMS-ju, v primeru da se postopek ni nanašal na CMD(h).
300. dan	Izdaja dovoljenja za promet v CMS-jih in RMS-ju, v primeru da se je postopek nanašal na CMD(h), a ni bil sprožen arbitražni postopek.



# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Dovoljenje za promet je veljavno v:
  - EU
  - Norveška
  - Islandija
  - Liechtenstein

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Nova učinkovina in zdravljenje:
  - AIDS
  - rak
  - nevrodegenerativne bolezni
  - diabetes
  - avtoimune bolezni
  - ostale imunske bolezni
  - virusne bolezni

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Biološka zdravila
- Zdravila sirote

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Ostala zdravila z novimi učinkovinami
- Bistvena inovacija
- Generična zdravila

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Pred oddajo vloge
  - 7 mesecev: predlagatelj obvesti EMEO o nameravani oddaji vloge – pismo o nameri
  - 4 mesece: predlagatelj obvesti EMEO o zaščitenem imenu
  - EMEA sestavi produktni team
  - Validacija vloge
  - Določitev poročevalca
  - Določi se datum oddaje vloge

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- 80. dan: CHMP izda začasno mnenje in od predlagatelja zahteva dodatne informacije
- 120. dan: končane inšpekcije
- 180. dan: seznanitev CHMP z rezultati inšpekcij
- 210. dan: CHMP izda končno mnenje

# CENTRALIZIRAN POSTOPEK

- Pozitivno mnenje
- Pogojno pozitivno mnenje
- Pozitivno mnenje pod določenimi pogoji
- Negativno mnenje

# ARBITRAŽNI POSTOPEK

- Neodobritev poročila o oceni zdravila, SMPC ter ovojnine in navodila za uporabo zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje
- Organ, pristojen za zdravila poda podrobne razloge za svoje stališče in o tem obvesti RMS in CMS-je
- O razlogih nestrinjanja se obvesti tudi CMD(h)
- V skupini za usklajevanje si vse države članice prizadevajo doseči dogovor o potrebnem ukrepanju.
- Če države članice v 60 dneh od obvestila o razlogih nestrinjanja dosežejo dogovor, RMS zabeleži dogovor, zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja.
- Postopek se nadaljuje s 30-dnevnim nacionalnim postopkom pridobitve dovoljenja za promet, potem ko predlagatelj v petih koledarskih dneh predloži ustrezne prevode informacij o zdravilu z upoštevanjem strokovne terminologije, uveljavljene v posamezni zadevni državi članici EU.



# ARBITRAŽNI POSTOPEK

- Če države članice EU ne dosežejo dogovora v roku 60 dni, o zadevi takoj obvestijo EMEO.
- Predlagatelj pošlje na EMEO kopijo potrebne dokumentacije.
- CHMP obravnava zadevo in izda obrazloženo mnenje v 60 dneh od dneva, ko mu je bila zadeva predložena.
- Preden odbor poda svoje mnenje, da imetniku dovoljenja za promet z zdravilom možnost, da poda pisno ali ustno obrazložitev v roku, ki ga ta določi.
- Mnenje odbora mora spremljati osnutek SMPC ter osnutek besedila ovojnine in navodila za uporabo.
- Odbor lahko začasno prekine časovni rok 60-ih dni, da imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogoči, da pripravi obrazložitve.

# ARBITRAŽNI POSTOPEK

- Agencija takoj obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kadar odbor meni:
  - da vloga ne izpolnjuje meril za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;
  - da je treba dopolniti SMPC, ki ga predlaga predlagatelj;
  - da je izdajo dovoljenja treba odobriti pod določenimi pogoji;
  - da je treba dovoljenje za promet z zdravilom preklicati, spremeniti ali umakniti.
  
- V 15 dneh od prejete mnenja lahko predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki uradno obvesti Agencijo, da bo zahteval ponoven pregled mnenja.
  - v 60- dneh od prejete mnenja Agenciji pošlje podrobne utemeljitve za zahtevo.
  - V 60 dneh po prejemu utemeljitev za zahtevo odbor ponovno preuči svoje mnenje.
  - Razloge za sprejeto odločitev priloži v poročilu o oceni zdravila.
  
- V 15 dneh od sprejetja mnenja, Agencija pošlje končno mnenje odbora državam članicam, Komisiji in predlagatelju, skupaj s poročilom o oceni zdravila in navedbo razlogov za svoje sklepe.

# ARBITRAŽNI POSTOPEK

- Če gre za mnenje, ki je v prid izdaji dovoljenja za promet ali ohranitvi dovoljenja za dajanje zadevnega zdravila na trg, se k mnenju priložijo naslednji dokumenti:
  - SMPC,
  - pogoji, ki vplivajo na izdajo dovoljenja;
  - podrobni podatki o vseh priporočenih pogojih ali omejitvah v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila;
  - predlog besedila za ovojnino in navodilo za uporabo.
  
- V 15 dneh po prejetju mnenja, Komisija pripravi osnutek odločbe, ki jo je treba sprejeti glede vloge.
  
- Države članice imajo na voljo 22 dni, da Komisiji predložijo pisne pripombe na osnutek odločbe.

# ARBITRAŽNI POSTOPEK

- Vsaka država članica sme v pisni obliki zahtevati, da o osnutku odločbe razpravlja tudi Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini.
- Kadar po mnenju Komisije pisne pripombe države članice odpirajo pomembna nova vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila navedena v mnenju Agencije, predsednik začasno ustavi postopek in vlogo vrne Agenciji v nadaljnjo obravnavo.
- Odločba se naslovi na vse države članice in pošlje v vednost predlagatelju.
- CMS-ji in RMS odobrijo/zavrnejo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom/spremenijo pogoje izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, kot je potrebno za uskladitev z odločbo v 30 dneh od uradnega obvestila o njej in se nanjo sklicujejo.
- O tem ustrezno obvestijo Komisijo in Agencijo.

# VIRI

- Zakon o zdravilih (UL RS) z dne 8.4.2006
- Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini
- Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini
- Direktiva 2004/27/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembah Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini
- EUROPEAN UNION: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm)
- EMEA WEBSITE: <http://www.emea.europa.eu/>
- CMD WEBSITE: <http://www.hma.eu/cmdh.html>
- Notice to applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 1, Marketing authorization, November 2005: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap1\\_2005-11.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11.pdf)
- Notice to applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 2, Mutual Recognition, February 2007: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604%20.pdf>
- Notice to applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 4, Centralised Procedure, November 2005 : <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604%20.pdf>
- Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm)
- Obrazec za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom