



NOVINKY V LEGISLATIVĚ PRO VÝROBU LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Eva Niklíčková
Seminář SVP, SÚKL Praha

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících předpisů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

👁 27 novel od roku 2007

👁 Poslední novela (12. 10. 2022):

Zákon č. 314/2022 Sb., kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony

👁 Důvod poslední změny:

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES, v platném znění

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

👁 Platnost od 31. ledna 2022

👁 Článek 61 Povolení výroby a dovozu, odst. 1:

Výroba a dovoz hodnocených léčivých přípravků v Unii podléhá povolení.

👁 Zákon o léčivech, § 13 odst. 2, písm. p):

(SÚKL) je příslušným orgánem České republiky pro vydávání povolení k výrobě a dovozu hodnocených léčivých přípravků podle nařízení o klinickém hodnocení.

👁 V rozhodnutí o povolení je uvedeno:

Ústav v souladu článkem 61 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014, o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES, vydává společnosti xxx se sídlem yyy, IČ zzz povolení k výrobě léčivých přípravků

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

Článek 63 Výroba a dovoz, odst. 1:

Hodnocené léčivé přípravky jsou vyráběny za použití výrobní praxe, která zajišťuje kvalitu těchto léčivých přípravků s cílem zaručit bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost klinických údajů získaných v klinickém hodnocení („správná výrobní praxe“). Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89 za účelem specifikace zásad a pokynů správné výrobní praxe...

... Komise navíc rovněž přijímá a zveřejňuje podrobné pokyny v souladu s těmito zásadami správné výrobní praxe a v případě potřeby je přepracovává tak, aby zohlednily technický a vědecký pokrok.

Požadavky na výrobu hodnocených léčivých přípravků

- ☉ Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569 ze dne 23. května 2017, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí

Účinnost: 31. leden 2022

- ☉ Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 (C(2017) 8179 final)

- ☉ Překlad: VYR-44

- ☉ Pokyn nahrazuje Annex 13

- ☉ Přichází-li v úvahu, výrobci a příslušné orgány rovněž zohlední podrobné pokyny, na něž odkazuje čl. 47 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, zveřejněné Komisí v „Pokynech pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a pro hodnocené léčivé přípravky“ (EudraLex, svazek 4).

- ☉ Ale! **Tyto pokyny neplatí pro ATMP!**

Požadavky na výrobu humánních léčivých přípravků

- 🕒 Směrnice Komise (EU) 2017/1572 ze dne 15. září 2017, kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky (Text s významem pro EHP)
- 🕒 Směrnice ruší směrnici 2003/94/ES
- 🕒 Byla implementována do **vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, ve znění pozdějších předpisů**
- 🕒 Prakticky se nic nemění, jeden text byl rozdělen do dvou, s výjimkou:
- 🕒 §9 Dokumentace:
 - (1) Výrobce vytvoří a udržuje systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních předpisech a instrukcích pro zpracování a balení, postupech a záznamech pro jednotlivé prováděné výrobní činnosti. Systém dokumentace musí zajistit kvalitu a integritu dat.

Léčivé přípravky pro moderní terapie

- 👁 Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part IV, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products
- 👁 Platnost: 22. květen 2018
- 👁 VYR-43

Realita k 12. 12. 2022

👁 Požadavky na výrobu jsou dány:

LP	Registrované	Hodnocené
Ne-ATMP	Zákon o léčivech Vyhláška č. 229/2008 Sb. VYR-32	Nařízení 536/2014 Nařízení v přenesené pravomoci 2017/1569 VYR-44 VYR-32
ATMP	Zákon o léčivech Vyhláška č. 229/2008 Sb. VYR-43	Nařízení 536/2014 Nařízení v přenesené pravomoci 2017/1569 VYR-43

Kontrolní laboratoře

👁 Povolení k činnosti podle §69 zákona o léčivech

👁 Rozsah podle pokynu EMA:

- Vyráběné léčivé přípravky
- Dovážené léčivé přípravky
- Vyráběné hodnocené léčivé přípravky
- Dovážené hodnocené léčivé přípravky

👁 Problém: Nařízení 536/2014 nezná institut kontrolních laboratoří

👁 Důsledky:

- Povolení k činnosti kontrolních laboratoří pro hodnocené léčivé přípravky nelze vydat
- Již vydaná povolení nemají právní opodstatnění, proto apelujeme na kontrolní laboratoře, aby požádaly o změnu povolení k činnosti – vymazání rozsahu kontroly hodnocených LP

Kontrolní laboratoře

👁 Ale: Nařízení v přenesené pravomoci 2017/1569, článek 10, odst. 2:

Výrobce zajistí, aby laboratoře pro kontrolu jakosti byly v souladu s informacemi uvedenými v dokumentaci k žádosti uvedené v čl. 25 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 schválené členskými státy.

👁 článek 20, odst. 2

Inspektoři musí být zmocněni a) vstupovat do prostor výrobce a laboratoří pro kontrolu jakosti, které pro výrobce provedly kontrolu podle článku 10, a provádět jejich inspekci.

👁 V praxi: Kontrolní laboratoř hodnocených léčivých přípravků nemusí/nemůže být držitelem povolení k činnosti, ale musí dodržovat SVP a je inspektována! Je jí vydán certifikát SVP nebo Non-compliance report.

👁 V současnosti v ČR pouze 1 laboratoř, která má povolení pouze na kontrolu hodnocených léčivých přípravků.

Další důsledek nařízení o klinických hodnoceních

- 👁 Komise je zmocněna k přijímání aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 89 za účelem specifikace zásad a pokynů správné výrobní praxe a podrobných pravidel provádění inspekcí pro zajištění kvality hodnocených léčivých přípravků.
- 👁 Podrobná pravidla provádění inspekcí jsou dána nařízením v přenesené pravomoci 2017/1569
- 👁 Pro inspekce výroby/kontroly hodnocených léčivých přípravků neplatí zákon o kontrole
 - Inspekce místo kontroly
 - Inspekční zpráva místo protokolu o kontrole
 - Připomínky místo námitek
 - Připomínky před vydáním inspekční zprávy na základě předběžné inspekční zprávy
 - CAPA před vydáním inspekční zprávy
- 👁 Zákon o léčivech stanovuje sankce za nedodržení SVP při výrobě hodnocených léčivých přípravků a neposkytnutí součinnosti při inspekcích

Co se připravuje

V ČR změna zákona o léčivech:

- Zákon o humánních léčivech
- Zákon o veterinárních léčivech

Evropská komise:

👁 Revize lékové legislativy – směrnice 2001/83/ES

👁 Farmaceutická strategie pro Evropu (25. 11. 2020)

👁 V oblasti výroby:

- Diverzifikace výrobních řetězců
- Spolupráce v rámci SVP (např. na úrovni ICH), podpora Komise národním autoritám v oblasti inspekci
- Regulační dopad nově vznikajících výrobních metod (kontinuální výroba, decentralizovaná výroba, výroba „u lůžka pacienta“)
- Antimikrobiální rezistence – dopady na životní prostředí

👁 První návrh v 1. čtvrtletí 2023

Co se připravuje

EMA:

Doplněk 1 – platný od 25. 8. 2023 (s výjimkou bodu 8.123 – 25. 8. 2024)

-  Revize Doplněku 11 a Kapitoly 4
-  Revize Doplněku 16 v souvislosti s nitrosoaminy
-  Revize v souvislosti s nařízením SoHO: Doplněk 2 a 14...

ICH:

-  Revize Q2 – Validace analytických metod
-  Nový Q14 – Analytical procedure development
-  Revize Q9 – Management rizik

DOTAZY ?

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



Děkuji za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz