

EVROPSKI REGULATORNI SISTEM U OBLASTI LIJEKOVA I EVROPSKA AGENCIJA ZA LIJEKOVE *(usaglašen pristup regulativi lijekova unutar Evropske unije)*

Cilj ove brošure jeste objasniti funkcionisanje evropskog regulatornog sistema u oblasti lijekova. U tekstu je opisan način registracije i praćenja lijekova u Evropskoj uniji, kao i način kroz koji Evropska regulatorna mreža u oblasti lijekova (koju čini partnerstvo između: Evropske komisije, 50 regulatornih tijela u EU i u okviru EEA (Evropske ekonomske oblasti), te EMA (Evropska agencija za lijekove) obezbjeđuje pacijentima kvalitetne, sigurne i efikasne lijekove u Evropskoj uniji.

EU regulatorni sistem u oblasti lijekova

Evropski regulatorni sistem u oblasti lijekova zasniva se na mreži od oko 50 regulatornih tijela iz 31 EEA članice, Evropske komisije i Evropske agencije za lijekove. Sve ovo čini Evropski regulatorni sistem jedinstvenim. Podršku sistemu daje tim sastavljen od nekoliko hiljada eksperata širom EU čime se obezbjeđuju najbolje moguće ekspertize iz svih domena regulative lijekova. Raznolikost eksperata koji su uključeni u proces regulisanja lijekova u EU omogućava razmjenu znanja, ideja i iskustava, a sve u cilju dostizanja najviših standarada u oblasti regulative lijekova. Kroz različite aspekte, države članice se oslanjaju jedne na druge u razmjeni informacija, npr. prijavljivanje neželjenih dejstava, nadzor nad kliničkim studijama, inspekcija proizvođača lijekova, te provjera poštivanja zahtjeva dobre kliničke prakse (GCP), dobre proizvođačke prakse (GMP), dobre distributivne prakse (GDP) i dobre farmakovigilantne prakse (GVP). Sve ovo je moguće iz razloga što EU legislativa zahtjeva od država članica poštivanje istih pravila po pitanju registracije i praćenja bezbjednosti lijekova. Na taj način smanjuje se dupliciranje posla, preraspoređuje radna snaga i obezbjeđuje efikasnost i efektivnost u procesu regulisanja lijekova unutar EU. Sve ovo podržava veliki broj informacionih sistema čime se olakšava i ubrzava razmjena informacija.

Jedna od najvažnijih odlika sistema regulisanja lijekova u EU jeste transparentnost u smislu njegovog funkcionisanja i donošenja odluka.

Garancija zaštite javnog zdravlja stanovništva EU i dostupnosti visoko kvalitetnih, efikasnih i bezbjednih lijekova moguća je samo pod uslovom da je lijek registrovan. Evropski sistem pruža nekoliko načina registracije lijekova što je u narednom tekstu ukratko opisano.

Prilikom **centralizovanog postupka (CP)** registracije lijeka, farmaceutske kompanije dostavljaju zahtjev Evropskoj agenciji za lijekove. Komisija za lijekove za humanu upotrebu Evropske agencije za lijekove (CHMP) ili Komisija za lijekove za veterinarsku upotrebu (CVMP) vrši naučnu ocjenu podnesenog zahtjeva (dokumentacije) i daje preporuku o izdavanju ili neizdavanju dozvole za stavljanje lijeka u promet. Ukoliko Evropska komisija odobri, dozvola za stavljanje lijeka u promet dobijena kroz centralizovani postupak važi u svim zemljama članicama EU. Ovo omogućuje nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet da pusti lijek u promet i učini ga dostupnim pacijentima i zdravstvenim profesionalcima širom EU.

Centralizovani postupak registracije obavezan je za određene grupe lijekova. Većina inovativnih lijekova se registruje na ovaj način.

Velika većina lijekova ne podliježu obavezi registracije centralizovanim postupkom i uglavnom se registruju kroz nacionalni postupak u regulatornom tijelu države članice.

Kada farmaceutska kompanija želi da registruje lijek u nekoliko država članica, moguće je koristiti jednu od sljedećih procedura:

Decentralizovani postupak (DP)- kada se istovremeno aplikuje u više država članica, a da prethodno lijek nije bio registrovan niti u jednoj državi članici EU, te da nije u kategoriji lijekova kod kojih je obavezan centralizovani postupak registracije.

Postpak međusobnog priznavanja (MRP) kada kompanija koja već ima registrovan lijek u nekoj od država članica EU podnosi zahtjev za registraciju u drugim EU državama. Ovaj postupak omogućava državama članicama da se oslanjaju na već urađene naučne ocjene dokumentacije o lijeku.

Ono što je bitno naglasiti jeste da su pravila i zahtjevi kod ocjene dokumentacije o lijeku u EU isti, nezavisno od načina registracije, odnosno da važi sljedeće: Različiti načini registracije, uvijek ista pravila.

EPAR (European public assessment report) Evropski javni izvještaj o ocjeni lijeka objavljuje se za svaki lijek koji je prošao ocjenu od strane EMA-e, a za lijekove koji su prošli nacionalni postupak registracije od strane države članice, detalji o ocjeni istog su dostupni kroz javni izvještaj o ocjeni lijeka.

Odluka o cijeni lijeka koji je prošao postupak registracije donosi se na nacionalnom nivou i u nadležnosti je svake države članice pojedinačno u kontekstu značaja predmetnog lijeka i njegove upotrebe u sklopu nacionalnog zdravstvenog sistema svake države.

Uloga Evropske agencije za lijekove-EMA

Naučna evaluacija, prvenstveno inovativnih i „high tech“ lijekova je u nadležnosti EMA-e. EMA je osnovana u cilju okupljanja i objedinjavanja najvišeg naučnog i stručnog kadra- eksperata koji pružaju doprinos kroz različite domene regulative lijekova. Eksperti učestvuju u radu EMA-e kao članovi naučnih komisija, radnih grupa, stručno-savjetodavnih grupa i ostalih „ad hoc“ savjetodavnih grupa ili kao članovi evaluacionog tima prilikom ocjene dokumentacije o lijeku. Eksperti se biraju na osnovu njihovog naučnog i stručnog znanja i iskustva i uglavnom predstavljaju predstavnike regulatornih tijela država članica. Takođe, predstavnici udruženja pacijenata kao i zdravstveni profesionalci sve više su uključeni u rad EMA-e.

EMA ima sedam stručnih (naučnih) komisija:

- Komisija za lijekove za humanu upotrebu (CMPH)
- Komisija za ocjenu rizika na području farmakovigilanse (PRAC)
- Komisija za lijekove za veterinarsku upotrebu (CMPV)
- Komisija za „orphan“ lijekove (COMP)
- Komisija za herbalne lijekove (CHMP)
- Komisija za napredne terapije (CAT)
- Pedijatrijska komisija

Rukovodioci agencija za lijekove HMA (Heads of Medicines Agencies)

HMA predstavlja forum sastavljen od direktora nacionalnih regulatornih tijela odgovornih za regulativu lijekova za humanu i veterinarsku upotrebu u sklopu EEA (Evropske ekonomske oblasti). HMA saraduje sa EMA-om i Evropskom komisijom u cilju obezbjeđenja efikasnog i efektivnog funkcionisanja Evropske regulatorne mreže u oblasti lijekova. Rukovodioci agencija za lijekove se sastaju četiri puta godišnje i razmatraju ključna, strateška pitanja mreže kao što su:

razmjena informacija, IT razvoj, te osiguranje efikasnog funkcionisanja MRP i DP procedura registracije.

Smjernice i stručni savjeti

EMA priprema naučne smjernice, u saradnji sa ekspertima svojih naučnih komisija i radnih grupa. Ove smjernice predstavljaju odraz najnovijih naučnih saznanja i dostignuća, javno su dostupne i pružaju podnosiocima zahtjeva sve relevantne podatke po pitanju aplikacije zahtjeva za dobijanje dozvole, te razvoja lijekova prema najvišim zahtjevima kvaliteta širom EU.

Pored toga, EMA daje i stručne savjete kompanijama, uključenim u razvoj lijekova. Stručni savjeti predstavljaju važnu alatku EMA-e u cilju olakšavanja procesa razvoja i dostupnosti visoko-kvalitetnih, efikasnih i bezbjednih lijekova, za dobrobit pacijenta. Stručne savjete pružaju i nacionalna regulatorna tijela nadležna za oblast lijekova.

Registracija i nadzor nad proizvođačima lijekova

Proizvođači, uvoznici i distributeri lijekova u EU moraju imati dozvolu prije nego što krenu sa obavljanjem pomenutih aktivnosti. Regulatorna tijela svake države članice su odgovorna za izdavanje dozvole unutar njihovih teritorija.

Spisak svih dozvola za proizvodnju i dozvola za uvoz javno je dostupan kroz bazu podataka Evropske agencije za lijekove- EudraGMDP.

Svi proizvođači, navedeni u dosijeu zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet na tržište EU, podliježu inspekciji nadležnog EU tijela, bez obzira da li su smješteni na teritoriji EU ili izvan nje. Rezultati inspekcijskih pregleda dostupni su svim državama članicama, a javno dostupni širom EU kroz EudraGMDP bazu. Uvoz aktivnih supstanci u EU, zahtjeva prateći dokument „Written Confirmation“ (pisanu potvrdu) regulatornog tijela države u kojoj se supstanca proizvodi kojom se dokazuje da su GMP zahtjevi u najmanju ruku ekvivalentni EU zahtjevima i standardima.

Svaka serija lijeka koja se pušta u promet na tržište EU mora imati sertifikat o kontroli kvaliteta, i biti usklađena sa GMP zahtjevima. Da bi lijek koji se proizvodi izvan granica EU bio uvezen potrebno je da prođe kompletna ispitivanja i zadovolji sve EU zahtjeve kako bi dobio sertifikat (izuzev u slučajevima kada postoji dogovor o uzajamnom priznavanju) koji mu potom omogućava da se slobodno prometuje unutar cijele teritorije EU.

Ekvivalentnost između inspekcija se osigurava i sprovodi na više načina, uključujući jednaku regulativu, ekvivalentan GMP, ekvivalentne procedure inspekcije, tehničku podršku, sastanke, treninge, interne i eksterne provjere.

Praćenje bezbjednosti lijekova

Svaka prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka (od strane pacijenata ili zdravstvenih radnika) mora biti unesena u EudraVigilance sistem, koncipiran po principu web- informacionog sistema koji sakuplja, obrađuje i analizira prijave sumnji na neželjena dejstva lijekova. Ovi podaci se stalno prate u cilju dobijanja novih bezbjednosnih informacija.

EMA omogućava, kroz EU bazu podataka, javni pristup prijavama sumnji na neželjena dejstava za sve lijekove registrovane centralizovanim postupkom. Kroz ovu web stranicu korisnici mogu

vidjeti i ukupan broj pojedinačno prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka dostavljenih kroz EudraVigilance bazu.

EMA je u cilju praćenja bezbjednosti lijekova osnovala i tijelo (komisiju) nadležno za ocjenu rizika na polju farmakovigilanse, PRAC. Prilikom razmatranja bezbjednosnih informacija o određenom lijeku koji je registrovan u više EU zemalja, postoje tačne i jasne upute koje PRAC daje pacijentima i zdravstvenim radnicima, a preduzimaju se iste i regulatorne mjere širom EU. PRAC ima jasne nadležnosti u svim segmentima farmakovigilanse. Jedna od aktivnosti PRAC-a u ocjeni rizika jeste i davanje savjeta i preporuka Evropskoj regulatornoj mreži u oblasti lijekova prilikom planiranja i postmarketinške ocjene odnosa koristi i rizika lijekova.

Klinička ispitivanja

Davanje dozvole za klinička ispitivanja (kao i praćenje kliničkog ispitivanja) je u nadležnosti države članice u kojoj se isto sprovodi. Svako ispitivanje mora biti odobreno u državi članici u kojoj je se podnosi protokol ispitivanja. Evropska baza podataka o kliničkim ispitivanjima (EudraCT) omogućava uvid u odobrena klinička ispitivanja u EU, a koriste je regulatorna tijela nadležna za oblast lijekova, te sponzori kliničkih ispitivanja za unošenje podataka o protokolu i rezultatima ispitivanja. Osnovne informacije vezane za protokol i rezultate ispitivanja kliničkih studija javno su dostupne u EU registru kliničkih ispitivanja.

Međunarodna saradnja

Evropska komisija, EMA, te države članice svakodnevno rade na jačanju saradnje sa partnerskim organizacijama širom svijeta. Ove aktivnosti imaju za cilj unapređenje stalne razmjene regulatornih i naučnih informacija, te razvoja najboljih praksi na polju regulative lijekova širom svijeta. EMA saraduje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom po pitanju različitih oblasti, uključujući i lijekove namijenjene za tržišta izvan EU, kvalitet lijekova i definisanje internacionalnih nezaštićenih naziva lijekova.

Jedan od najvećih foruma za multilateralnu međunarodnu saradnju predstavlja ICH (Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu upotrebu) koji okuplja zajedno regulatorna tijela i farmaceutsku industriju širom Evrope, Japana i Amerike. ICH kao osnovni cilj ima harmonizaciju zahtjeva za kvalitet, bezbjednost i efikasnost kao osnovnih kriterija i preduslova za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

VICH forum (Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za veterinarsku upotrebu) je ekvivalentan forum za veterinarske lijekove.

Regulatorna saradnja i razmjena informacija između regulatornih tijela na svjetskom nivou sprovodi se kroz IPRF (Međunarodni farmaceutski regulatorni forum).

Takođe postoje i bilateralni ugovori o povjerenju u cilju razmjene važnih informacija o lijekovima između regulatora unutar i izvan Evropske unije.

Pružanje podrške izvan EU (član 58)

CHMP u saradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom može vršiti naučnu ocjenu i davati mišljenje na lijekove koji se koriste izvan granica EU. Prilikom ocjene tih lijekova, CHMP se

rukovodi istim standardima koji važe i primjenjuju se unutar EU. Radi se o lijekovima koji se koriste u prevenciji ili terapiji bolesti koje predstavljaju globalnu prijetnju javnom zdravlju i od velikog su društvenog interesa što uključuje vakcine iz WHO programa imunizacije, te lijekove koji se koriste u terapiji HIV/AIDS-a, tuberkuloze i sl.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/08/news_detail_002158.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1