

Legislativní rámec oblasti distribuce léčivých přípravků

Ing. Kateřina Dudová Ph.D.
QP Konzultant pro výrobu a distribuci léčiv

25.03.2025

Obsah

- Požadavky na distribuci léčivých přípravků
- Regulace nedostupnosti léčivých přípravků na trhu ČR a EU
- Povinnost držitele rozhodnutí o registraci Safety Stock
- Doplněk 21 a jeho praktický výklad

Kvalifikovaná osoba pro distribuci

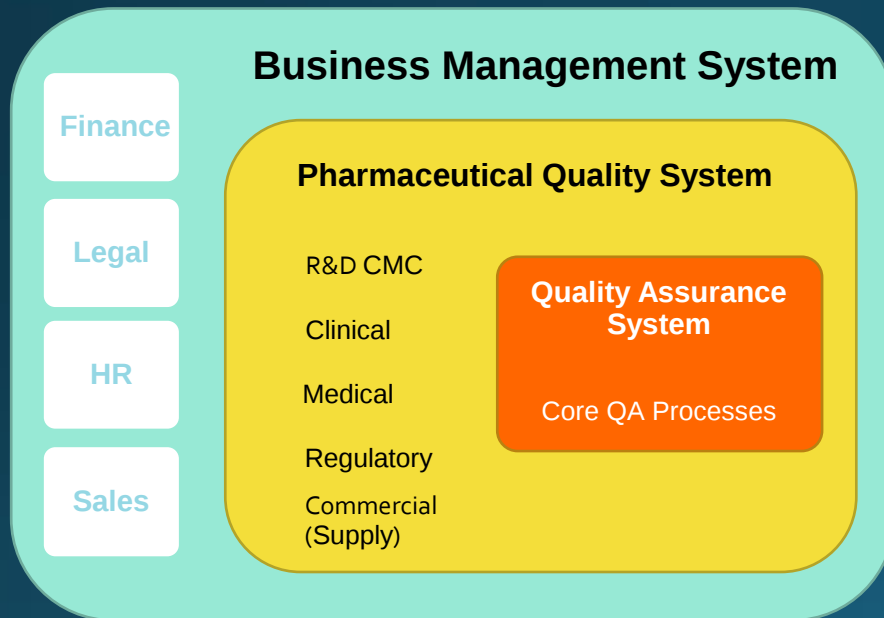
Požadavky na QP

- požadavky jsou dány v § 76 odst. 1 písm. b) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech
 - QP odpovídá za to, že léčivé přípravky (LP), popřípadě i léčivé látky a pomocné látky podle rozsahu povolení k distribuci jsou distribuovány v souladu s tímto zákonem

Legislativa související s QP

- § 76 odst. 1 písm. b) zákona č. 378/2007 Sb.
 - § 76 Povolování distribuce - *Zákon o léčivech*
- § 36 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 229/2008 Sb.
 - § 36 Zaměstnanci - *Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv*
- § 39 odst. 5 písm. d) vyhlášky č. 229/2008 Sb.
 - § 39 Distribuce - *Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv*
- Kapitola 2, bod 2.2. pokynů EU (2013/C 343/01)
 - *Pokyny EU ze dne 5. listopadu 2013 pro správnou distribuční praxi humánních léčivých přípravků*
 - *Kapitola 2 – zaměstnanci, bod 2.2. – odpovědná osoba*

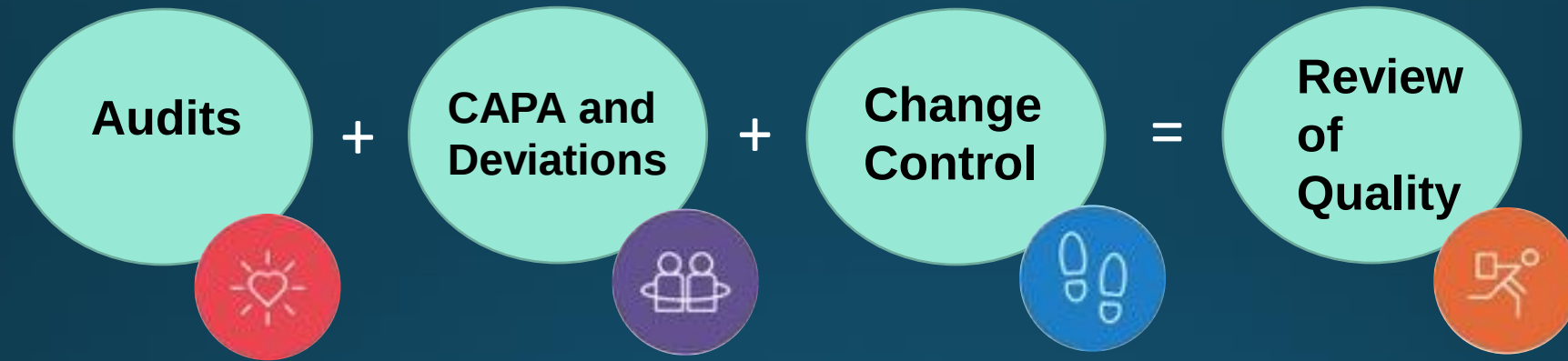
Základní procesy řízení kvality obecně



8 Major functional areas in the PQS:

1. Pharmacovigilance
2. Medical Information & Affairs
3. Clinical Development
4. R&D CMC
5. QA
6. Supply
7. Project Management
8. Regulatory

Core Quality Assurance Processes



Care
enough to
coach

Believe
that
people's
actions are
well
intended

Focus on
patient
needs to
drive
decisions

See It,
Own It,
Make It
Happen

Seznam SOP

- Odchylky v procesu SDP
- Řízení změn v systému SDP
- Uvolnění léčivých přípravků na trh
- Dodávka léčivých přípravků pod karanténou
- Objednávání, skladování a distribuce vzorků
- Řízení CAPA v rámci SDP
- Výběr, kvalifikace a hodnocení dodavatelů
- Archivace a skartace dokumentace a záznamů
- Zajištění distribuce léčiv
- Řízení dokumentace
- Řízení rizik
- Skladový, Provozní řád
- Reklamační řád
- Stahování přípravků z oběhu
- Řád vnitřních auditů
- Školení pracovníků (SDP)

Změnová řízení

Co bude v rámci Vašeho firemního systému zahrnuto do procesu řízení změn?

- implementace nového elektronického systému pro řízení odchylek
- výměna výrobního zařízení „like for like“
- aktualizace SOP pro řízení dodavatelů
- výměna vozového parku firmy

Změnová řízení

- Krátkodobé a dlouhodobé změny
- Papírový systém
- Použití validovaných elektronických systémů
- Zavedení struktury a koordinace do řízení změn
- Projektový management



Unravelling a challenging situation by defining the start and tracing the issues through the system.

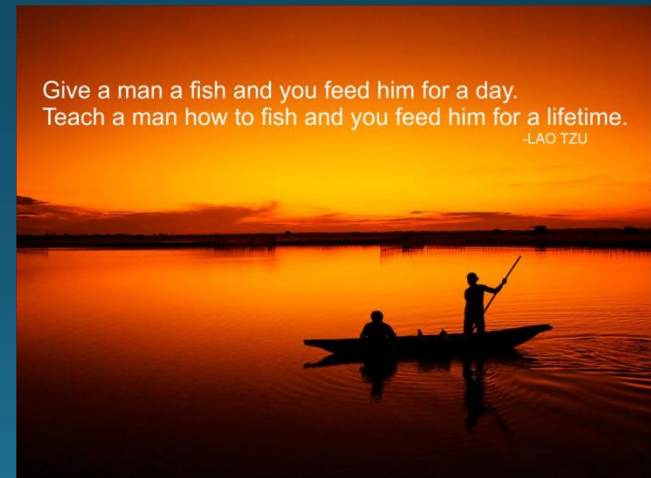
Odchytky

- Nutnost reportování odchylek (KPI?)
- Analýza kořenové příčiny
- Vyšetřovací team a role QA
- CAPA
- Počet opakovaných odchylek je o
- Trendová analýza příčin

ONE MISTAKE
MAY NOT KILL YOU.
THE SAME MISTAKE
OVER AND OVER AGAIN
WILL

CAPA

- Nástroj pro implementaci dohodnutých akcí
- Reg., zákaznické a interní CAPA
- CAPA z odchylek, změn, reklamací
- Jednotný CAPA registr
- KPI Overdue CAPA



Hodnocení rizik

- Aplikace ve výrobě, distribuci a v systémech kvality

RA:

- Zhodnocení jednotlivých procesů (procesních kroků)
- Hodnotící team
- Použití metod (FMEA ale i brainstorming)

Pravidelné přehodnocování rizik

- Využití pro odchylky (kategorizace), plány interních i externích auditů

Hodnocení dodavatelů

- SOP pro výběr, kvalifikaci a hodnocení dodavatelů
- Seznam schválených dodavatelů
- Kritéria pro kvalifikaci:
 - „Komerční smlouva“, Smlouva o kvalitě, Certifikace dodavatele
- Dodavatelské dotazníky
- Přejímání výsledků a redukováná specifikace

QMR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti QMS systému
- Frekvence?
- Trendová analýza výkonnosti procesů
- Doporučení nejvyššího vedení firmy a QP
- Součástí jsou i změny legislativy a vliv na stávající systém
- Které produkty (různé kvality) do QMS zahrnout?
- Jak zaujmout nejvyšší management?

PQR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti produktu
- Jedno PQR pro více teritorií
- Kdy PQR dělat a kdy ne?
- Klíčové informace
- Registrace
- TA
- Stability
- Reklamace, odchylky, změny

Safety Stock

Od ledna/června 2024

- změna zákona o léčivech zavádějící tzv. safety stock (č. 456/2023 Sb.),
- novelizace všech propojených vyhlášek
 - oč. 458/2023 Sb. – novela vyhlášky č. 329/2019 Sb. o předepisování,
 - oč. 459/2023 Sb. – novela vyhlášky č. 84/2008 Sb. o správné lékařské praxi,
 - oč. 460/2023 Sb. – novela vyhlášky č. 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků
 - oč. 461/2023 Sb. – novela vyhlášky č. 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv
- nová vyhláška, kterou se stanoví seznam přípravků, na které se povinnost safety stock nevztahuje

Safety Stock

- povinnost držitele dodat na trh poté, co jeho přípravek „bude mít výpadek“, ještě 1 nebo 2 měsíce průměrných dodávek za předchozí rok v případě, že přípravek je hrazen, nebo má maximální cenu (OTC přípravky tuto povinnost nemají)
 - z této povinnosti je určena výjimka jenom pro přípravky, které na trhu ještě nejsou 12 měsíců a pro přípravky uvedené ve vyhlášce ministerstva
- povinnost držitele sdělovat SÚKL na žádost předpoklad dodávek (a to i tehdy, když výpadek hrozí u konkurenci)
- možnost a povinnost SÚKL označovat přípravky symbolem „Omezená dostupnost“
- povinnost držitele, distributora i lékáren hlásit denně stav zásob přípravku se symbolem „Omezená dostupnost“ – což pro distributory – sesterské společnosti držitele – znamená povinnost hlásit zásoby i u přípravků, které nikdy nebudou mít na skladech

Safety Stock

- zákaz vyvážet přípravky s označením „Omezená dostupnost“
- zákaz distributorům zvýhodnit při objednávání léků jakoukoliv lékárnu, který se vztahuje na všechny léky
- hlášení REG a DIS se musí podávat do 5. dne následujícího měsíce a u DIS spolu s identifikací příjemce kódem pracoviště
- ministerstvo může od 1. ledna začít vytvářet seznam přípravků, kde bude muset každý distributor držet rezervní zásobu v objemu 1 měsíce jeho dodávek takového přípravku do lékáren
- katalog přípravků, které mají mít výjimku ze safety stock byl vydán vyhláškou a zůstává velmi úzký (například nejsou vyloučeny přípravky z krve a krevní deriváty, není vyloučena genová terapie, ani sezonní přípravky), do 1.6. se ale ještě může rozšířit.

DOPLNĚK 21 – dovoz léčivých přípravků

- VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI – DOPLNĚK 21
- Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 21, Importation of medicinal products, ve znění platném k 21.08.2022.
- Uveden v platnost: 21. srpna 2022

Doplněk 21 – dovoz léčivých přípravků

- Tento doplněk shrnuje požadavky SVP vztahující se na držitele povolení k výrobě/dovozu léčivých přípravků při dovozu léčivých přípravků (humánních, hodnocených a veterinárních) ze zemí mimo EU/EHP.

Zásady

- Termínem dovoz se pro účely tohoto doplňku rozumí úkon fyzického přivezení LP z území mimo EHP/EU; fiskální transakce nejsou součástí tohoto doplňku. Certifikace, případně confirmace šarže LP kvalifikovanou osobou probíhá pouze po fyzickém dovozu a celním odbavení do celního území státu EU/EHP. Dovezené nerozplněné přípravky a meziprodukty mohou být předmětem dalších výrobních operací v souladu s rozhodnutím o registraci nebo povolením klinického hodnocení před certifikací, případně confirmací kvalifikovanou osobou.
- Místa, která jsou považována za místa s konkrétními dovozními povinnostmi jsou tato:
 - a) Místo fyzického dovozu.
 - b) Místo certifikace dovezených léčivých přípravků kvalifikovanou osobou nebo confirmace kvalifikovanou osobou - nutné výrobní povolení.
- Všechny fáze výroby dovážených LP, které se provádějí ve třetích zemích, mají být prováděny v souladu s Pokyny SVP v EU.

Zásady

- V případě přípravků registrovaných v EU/EHP, celková odpovědnost za uvádění na trh spočívá na držiteli rozhodnutí o registraci (MAH)
- Kvalifikovaná osoba certifikující šarži musí zajistit, aby všechny LP, jež jsou dováženy do EU ze třetí země, byly vyrobeny v souladu s Pokyny SVP v EU, a že přípravky, pro něž bylo vydáno rozhodnutí o registraci, byly zkoušeny při dovozu do EU, pokud neplatí odpovídající dohody mezi EU a danou třetí zemí (MRA).
- Zkoušení ve státě EU/EHP má zahrnout veškeré zkoušky potřebné pro prokázání souladu LP se specifikacemi, jež stanoví rozhodnutí o registraci.
- Místa provádějící výrobní a dovozní činnosti mají mít uzavřenou písemnou smlouvu s držitelem rozhodnutí o registraci nebo se zadavatelem.

Farmaceutický systém jakosti

- Místa provádějící dovozní činnosti mají mít v souladu s kapitolou 1 Pokynů SVP zaveden farmaceutický systém jakosti v rozsahu odpovídajícím prováděným činnostem.
- PQR u dovážených LP
- QAgr
 - uzavřené písemné smlouvy, v nichž budou definovány příslušné odpovědnosti držitele rozhodnutí o registraci, dovozce, místa odpovědného za certifikaci kvalifikovanou osobou a výrobců ze třetích zemí

Prostory a zařízení

- Odpovídající prostory a zařízení (soulad s SVP)
- Dovážené LP se mají po příjmu uchovávat v karanténě až do jejich propuštění k dalšímu zpracování nebo následné certifikace či případné konfirmace kvalifikovanou osobou. Pro LP v karanténě mají být oddělené prostory.

Dokumentace

- povolení k výrobě/dovozu odpovědný za certifikaci
- kompletní dokumentace šarže pro propuštění
- Dokumentace pro přejímku a přepravu
- V místě propuštění k dispozici: místo expedice, místo fyzického dovozu, údaje o přepravě, celní dokumentace
- Srozumitelnost dodavatelské dokumentace
- Kvalifikace výrobce a monitoring
- Při rozdělení šarže dokumentace k bilanci

Činnosti

- Místo certifikace odpovídá za stabilitní studii
- Zajištění ochranných prvků
- Odběr referenčních a retenčních vzorků

Reklamáce, závady v jakosti a stahování přípravků

- Mezi místem provádějícím činnosti dovozu, výrobcem ve třetí zemi a držitelem rozhodnutí o registraci nebo zadavatelem mají být sjednána odpovídající opatření pro řešení reklamací, závad v jakosti a stahování přípravků, jak vyžaduje kapitola 8 Pokynů SVP v EU. Tato opatření mají být definována ve smluvních ujednáních.

V případě dotazů, námětů a pro další diskuse jsem Vám k dispozici:

katerina.dudova@post.cz

602 145 489