LITERÁRNÍ ŽÁDOST (WEU)

HYBRIDNÍ ŽÁDOST

MVDr. Marcela Vostárková
Sekce registrací

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Úvod

- Registrace LP musí v EU vždy probíhat pod určitým právním základem
- Základní (právní) požadavky na registraci léčiv jsou uvedeny ve Směrnici 2001/83/EC a v Nařízení 726/2004
- Požadavky na registrační dokumentaci vyplývající se zvoleného právního základu uvedeny v NtA, Vol. 2A a 2B
- Volba právního základu registrace je VŽDY na žadateli

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Základní rozdělení právních základů

	Pracovní název	Článek ve Směrnici
SAMOSTATNÁ ŽÁDOST	Čistá Samostatná	8.3
	Literární	10a
	Fixní kombinace	10b
	Informovaný souhlas	10c
ŽÁDOST S ODKAZEM	Čistá generická	10.1
	Hybrid	10.3
	Biosimilars	10.4

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- Článek 10a - Směrnice 2001/83/EC

- Preklinické a klinické studie nahrazeny literárními daty
- Žadatel nemá/nesmí předkládat vlastní preklinické a klinické studie (kromě tzv. bridging studií v případě nutnosti)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- **CMDh nedoporučuje podávat žádosti pod právním základem 10a v případě, že existuje referenční přípravek**

- Účinná látka je považována za well-established pokud má zavedené léčebné použití alespoň 10 let v EU při doložené účinnosti a bezpečnosti

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

Modul 1.5 - Kritéria pro průkaz zavedeného léčebného použití**:**

- ČAS, po který je substance používána v EU (alespoň 10 let)
- KVANTITATIVNÍ rozsah, v jakém je substance používána v EU
- GEOGRAFICKÝ rozsah používání substance v EU
- VĚDECKÝ ZÁJEM o substanci a KOHERENCE vědeckých závěrů (reflektován v literárních referencích)
- MONITORACE bezpečnosti substance (FV hlášení)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- samostatná žádost – nelze postavit dokumentaci na SmPC jiných přípravků

- Musí být předloženy:
- Modul 1, 2, 3, 4 a 5
- Modul 2 – preklinické a klinické summary

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- **Modul 2 – preklinické a klinické overview**

- Náležitosti dle NtA Volume 2B
- Uvedeny citace s odkazy na literární reference nacházející se v Modulu 4 a 5
- Vhodné je na závěr overview uvést např. očíslovaný seznam lit.referencí korespondující s M4 a M5

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- **Modul 4 a 5** – náležitosti dle NtA

- preklinické a klinické literární reference citované v příslušných overview
- literární reference musí být předloženy ve fulltextové verzi a v anglickém jazyce (u národní žádosti o registraci možné v češtině)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)
Literární reference

- **Důležitá kvalita nad kvantitou**
- Literární reference relevantní k:
  - lékové formě
  - požadované indikaci
  - cílové populaci
  - dávkovacímu režimu

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)
Bridging study

- Z důvodu případného vlivu excipientů a formulace LP na farmakokinetiku přípravku → může být vyžadován bridging mezi přípravky použitými v předkládaných literárních referencích (event. již registrovanými přípravky) a nově registrovaným přípravkem

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- Vhodné:

- V případě, kdy neexistuje ref. přípravek a lze aplikovat biowaiver na lékovou formu (př. roztok)
- V případě orphan léčivých přípravků

- Nevhodné:

- Při modifikovaných lékových formách (př. gastrorezistentní tablety)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost – well established use (WEU)

- Texty – jelikož u WEU není referenční přípravek, SmPC tvořeno na základě předložených literárních referencí

- SmPC jiných přípravků není považováno za relevantní a plnohodnotnou podporu navrhovaných informací, může sloužit jen jako orientační návod pro žadatele

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost – žádost s odkazem

- **Article 10.3** – Směrnice 2001/83/EC

- V případě, kdy nemohou být splněny standardní podmínky pro generickou žádost

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- V případech, kdy nelze provést studie BE
  – **lokálně působící přípravky**

- V případech **existence rozdílu** mezi originálem a navrhovaným LP

- Změna v účinné látce
- Změna v indikaci
- Změna v síle či farmaceutické formě
- Změna ve způsobu podání přípravku

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- **Modul 1.5 – Justification**

- obsahovat důvod hybridní žádosti, diskuze rozdílu oproti referenčnímu přípravku a vliv rozdílu na účinnost a bezpečnost LP

- Moduly 1, 2, 3, 4 a 5 – dle NtA

- Stěžejní je průkaz farmaceutické *(in-vitro)* či terapeutické ekvivalence

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- Modul 2 – preklinické a klinické overview
- Obsahovat všechny náležitosti dle NtA - přítomnost ref. přípravku neznamená a neomlouvá nedostatečně vyplněné overview
- Citace s uvedenými odkazy na předložené literární reference

- Modul 4 a 5 – literární reference ve fulltextu a v anglickém (případně českém) jazyce

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- **Farmaceutická podobnost/ekvivalence**

- zejména u lokálně působících přípravků bez změny lékové formy – př. oční kapky → srovnání fyzikálně – chemických parametrů jako je viskozita, pH, osmolalita, velikost kapky

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- **Terapeutická ekvivalence**

- V případě shodného složení excipientů mezi testovaným a referenčním přípravkem je akceptovatelné zdůvodnění o neprovedení studie terapeutické ekvivalence → posouzení vždy případ od případu

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

- **Terapeutická ekvivalence**

- Při významně jiném složení oproti referenčnímu přípravku, které může ovlivnit farmakokinetiku či účinnost – např. změna lékové formy

- Nutnost provedení studie terapeutické ekvivalence

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost

Texty

- U hybridní žádosti referenční přípravek – v případě prokázání ekvivalence jsou texty totožné
- Odlišnosti pouze v konkrétním důvodu hybridu – př. jiná síla s tím související jiné dávkování apod.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Odkazy

- Directive 2001/83/EC of the EU Parliament and of the Council of 6 November 2001 (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
- Notice to Applicants Volume 2B (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_268_2012_clean.pdf

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

LITERÁRNÍ A HYBRIDNÍ ŽÁDOSTI Z POHLEDU KVALITY

Ing. Ivana Taševská

Sekce registrací

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Osnova

Úvod – Směrnice 2001/83/EC

- Literární žádost
- Příklady z posuzování literární žádosti
- Hybridní žádost
- Příklady z posuzování hybridní žádosti

Závěr

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Směrnice 2001/83/EC

- 1.4.5 Článek 10a WEU (literární žádost): odkazy na literaturu, nicméně Modul 2-QOS a Modul 3 úplný

- 1.4.3 Článek 10 (3) Hybridní žádost (referenční přípravek registrovaný v EU , odlišnosti v lékové formě, léčivé látce, síle, podání, nemožnost provádět BES): úplné administrativní údaje a Modul 2- QOS, Modul 3 (podobné požadavky jako u generické žádosti)

Požadavky na RD dle právního základu v *Notice to Applicants*, Svazek 2A, kapitola 1 *(podkapitola 5).* Liší se především požadavky na Modul 4 a 5.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Kde se při podání žádosti o registraci projeví její právní základ (z pohledu kvality)

Modul 1 – zdůvodnění daného typu žádosti

Modul 2 – QOS (kritický souhrn informací z Modulu 3)

Modul 3

- 3.2.S Léčivá látka
- 3.2.P Konečný přípravek (Farmaceutický vývoj)
- 3.2.A Přílohy
- 3.2.R Regionální informace

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Literární žádost (WEU), článek 10a Směrnice

Je třeba popsat strategii při vyhledávání publikované odborné literatury, odůvodnit vybrané odkazy v dokumentaci.

?Lze použít WEU pro všechny přípravky s LL na trhu EU více než 10 let?

Ano, pokud je doložena dostatečná literatura a s požadovaným přípravkem byly provedeny odpovídající analytické zkoušky v Modulu 3. Pokud ovšem existuje na trhu referenční přípravek, není doporučováno.

?Kdy může být vyžadován průkaz farmaceutické ekvivalence?

V případě, kdy není jisté, zda daná LL/složení LP/léková forma odpovídá údajům zmiňovaným v literatuře.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

WEU, příklad 1 – Tvrdé želatinové tobolky *(jak ne)*

Přípravek – tvrdé želatinové tobolky, LL zaregistrovaná v EU více než 10 let, WEU možné.

Předložená dokumentace:

Modul 1 – odkaz na referenční přípravek

Modul 2 – zkratkovitý výtah z Modulu 3

Modul 3 – Farmaceutický vývoj: odkaz na referenční přípravek, veškeré vlastnosti plus složení děláno s odkazem na referenční přípravek, vzorky TP porovnávány s RP, diskuse o bioekvivalenční studii a biošaržích.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

WEU, příklad 2 – Potahované tablety *(jak ne)*

LL na trhu EU víc než 10 let
LL v přípravku podle Ph. Eur. monografie – CEP
Modul 2 – nekritický souhrn Modulu 3, odkazy na chování RP
Přípravek úplný Modul 3.2.P, odkazy na literaturu k originálnímu přípravku.

Zjištěno, že je důležité přesné rozmezí velikosti částic LL, aby přípravek byl srovnatelný s údaji v literatuře. Tento odkaz žadatel v dokumentaci neměl.

Stejně tak bylo výrobcem originálního přípravku v literatuře prokázáno, že je důležité rozmezí jednotlivých známých nečistot, které mají rovněž farmakologický účinek. I tento odkaz v dokumentaci žadatele chyběl.

Nutnost pečlivé a kritické rešerše literatury týkající se vlastností LL i přípravku.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

WEU, příklad 3: Perorální suspenze *(jak ano)*

LL na EU trhu více než 10 let; LL má CEP

LP Farmaceutický vývoj – LL popsána vzhledem k monografii v Ph.Eur., pomocné látky široce využívané ve farm. průmyslu, provedeny studie kompatibility, popsán vývoj složení (proveden průzkum trhu, zanalyzovány vzorky z lékáren, provedena literární rešerše o důležitých vlastnostech dané LF – odkazy v Modulu 3, články samotné v části 3.2.R, popsáno složení jednotlivých šarží během vývoje a důvody jejich neakceptovatelnosti, studie chuti na pacientech pro různá aromata,

disoluční studie), popsán vývoj výrobního postupu,

odůvodněn vybraný typ obalu, diskutovány

mikrobiologické atributy dané lékové formy.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hybridní žádost (OW), článek 10.3 Směrnice

Obecně podle článku 10(3)

přichází v úvahu, pokud:

- definice „generický LP“ není splněna

změna LL, indikace, síly, lékové formy, cesty podání ve srovnání s referenčním přípravkem *(dodatek II Notice to Applicants)*

-bioekvivalenci nelze prokázat studiemi biodostupnosti

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Lékové formy často využívané pro OW- užitečné odkazy pro farmaceutickou ekvivalenci (kromě lékopisu)

Roztoky nebo prášky pro dávkovací inhalery- CHMP/QWP/49313/2005 (CPMP/EWP/4151/00 Rev1) – oba v revizi

Přípravky s řízeným uvolňováním –EMA/CHMP/QWP /428693/2013

Transdermální systémy - EMA/CHMP/QWP/608924/2014

Topické formy – kožní roztoky, oční a nosní LP- zatím ve vývoji, EMA/CHMP/QWP/558185/2014 (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Topické přípravky, EMA/CHMP/QWP/558185/2014

Farmaceutická ekvivalence (oční, nosní, kožní roztoky) – stejný typ roztoku, stejné množství LL, max. malé rozdíly v pom. látkách.

Rozšířená Farmaceutická ekvivalence (pro jiné LF) –

FE kombinovaná s dalšími doklady ekvivalence

Tj.

Srovnávací data TP s RP zahrnující kvalitativní a kvantitativní složení, mikrostrukturu, fyzikální vlastnosti, chování přípravku, podání *+ případné in- vitro a in-vivo modely*.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Transdermální náplasti, EMA/CHMP/QWP/608924/2014

Porovnání TP a RP:

- Síla (dávka uvolněná za čas)
- Obsah a umístění LL v LP
- Disoluce
- Obsah LL v přípravku po použití náplasti
- Doba použití
- Adhesivní/kohezivní vlastnosti přípravku

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Otázky kolem hybridní žádosti:

1?Kdy je požadován průkaz farmaceutické ekvivalence (FE)?

Pokud nelze provést BES či klinické testování. FE zahrnuje shodu v LL (kval.i kvant.), ve způsobu podání, důležitých parametrech LP.

Jaké jsou zkoušky farmaceutické ekvivalence? Záleží na lékové formě:

Oční kapky: pH, hustota, viskozita, osmolalita, povrchové napětí

Pevné LF: rozpadavost/resistence, disoluce…

Inhalery: rozdělení velikosti částic za použití vícestupňového odlučovače a případně závislost na průtoku, podaná dávka

Nosní spreje: rozdělení velikosti částic, podaná dávka

Náplasti: disoluce …

2? Musí být kvantitativní složení přípravku zcela totožné s referenčním přípravkem? Čím se může lišit?

Co se týká pomocných látek nemusí, ale musí být farmaceuticky a terapeuticky ekvivalentní a neměl by se lišit obsah pomocných látek s vlivem na chování v organizmu.

3?Jestliže referenční přípravek (oční kapky) neobsahuje konzervant, je možné hybridně zaregistrovat přípravek s konzervantem?

Ano, ale nutno důkladně zdůvodnit.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

OW, příklad 1: Dermální roztok (*jak ano*)

Důvod OW: nelze provést BES (LALA)

Modul 3

Všechny kapitoly podobné jako u generické žádosti, v části Farmaceutický vývoj je důležité porovnání složení a vlastností T a R přípravku (odůvodnění odchylek ve složení, pokud jsou). Porovnávané vlastnosti: vzhled, pH, hustota, obsah LL, nečistoty, mikrobiologie (sterilita).

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

OW, příklad 2: Pastilky A (*ano*) a B (*ano, ale…)*

Důvod OW: nelze provést BES . U přípravku nutnost předložit průkaz farmaceutické ekvivalence.

A) Žadatel porovnal složení referenčního a testovaného přípravku, odůvodnil rozdíly v kvalitativním složení, provedl studii kritických parametrů RP (vzhled, obsah, nečistoty, rozpadavost) a porovnal s TP.

B) Žadatel porovnal složení RP a TP, odůvodnil rozdíly ve složení, neprovedl studii kritických parametrů RP. Po žádosti o provedení studie zjištěno, že RP již není na trhu -> TE

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

OW, příklad 3: Inhaler A a B (*jak ano)*

Pokyn EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr., Ph. Eur.
článek Inhalanda 0671

A: Porovnávaná in vitro data TP a RP: stejná LL (tvar, vel. částic, krystalinita, rozpustnost, elektrostatický náboj), podobné kvalitativní a kvantitativní složení, fyzikálně-chemické vlastnosti jako vzhled roztoku, pH roztoku, odměřená a podaná dávka, identifikace LL, sterilita.

B: Nebulizér, RP a TP stejné složení, podobná výroba, nečistoty, pH, identifikace, viskozita, osmolalita, povrchové napětí, vzhled, velikost částic/kapének, waiver na porovnání úplného rozdělení velikosti částic/kapének a na stejnou dávku schválen.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

OW, příklad 4: Impregnovaný obvaz (*jak ano*)

Referenční přípravek mast (jiné dávkování)

Bylo třeba posoudit velikost částic LL, polymorfní formu, morfologii LL, odůvodnění složení přípravku, výběr materiálu pro obvaz, fyzikálně-chemická data zahrnující rheologické vlastnosti, viskozitu, stejnoměrnost masti, mikroskopická studie přípravku (rozložení LL, tvar a velikost částic).

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

ZÁVĚR …

Modul 3

- U literární žádosti by měl podrobně popsat testovaný přípravek, jeho vlastnosti by měly být podloženy odkazy na lékopis, EU pokyny, odbornou literaturu.

- U hybridní žádosti není příliš odlišný od Modulu 3 pro generickou žádost (porovnávání vlastností testovaného a referenčního přípravku). Pokud nebyly prováděny žádné studie terapeutické ekvivalence, limity pro relevantní parametry ve specifikaci musí být založeny na výsledcích ze studií in vitro.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV