AKTUALITY V OBLASTI KLINICKÉHO VÝVOJE LÉČIV – NOVÉ POKYNY

PharmDr. Marina Feřtek

Sekce registrací

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Obsah:

- Revize pokynu na klinický vývoj fixních kombinací *(EMA/CHMP/158268/2017)*

- Nový pokyn na klinický vývoj lokálně působících léčiv v gastrointestinálním traktu *(CPMP/EWP/239/95 Rev. 1)*

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Historický vývoj

- První verze FDC pokynu z roku 2009
- V praxi značný nesoulad mezi členskými státy ohledně vhodného právního základu a požadavků na klinickou dokumentaci FDC
- V únoru 2013 vydalo CHMP Concept paper
- V listopadu 2014 draft revidovaného FDC pokynu
- V květnu 2015 veřejné připomínky
- V březnu 2017 schválilo CHMP zrevidovaný pokyn
- Platnost od 1.10.2017

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Hlavní revize

Stará verze

- Právní základ žádosti na FDC je 10b
- Combination packs jsou přijatelné ve výjimečných případech

Nová verze

- Právní základ žádosti je vždy volbou žadatele
- Pokyn se nevztahuje na combination packs, herbální FDC, vitamíny, oligoelementy a minerály

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Požadavky na dokumentaci – *add-on indikace*

- Kinetika: nutně dobře popsat monokomponenty (také u zvláštních populací), DDI (studie nebo literatura)
- Dynamika: factorial design studie s PD endpointy
- Efficacy/safety: randomizovaná studie prokazující superioritu FDC v porovnání s monokomponenty

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Požadavky na dokumentaci – zahajovací terapie

- Kinetika: stejné požadavky jako u add-on
- Dynamika: stejné požadavky jako u add-on
- Efficacy/safety: superiorita kombinace oproti monokomponentám

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Požadavky na dokumentaci – *substituční indikace*

- Kinetika: bioekvivalence oproti monokomponentám

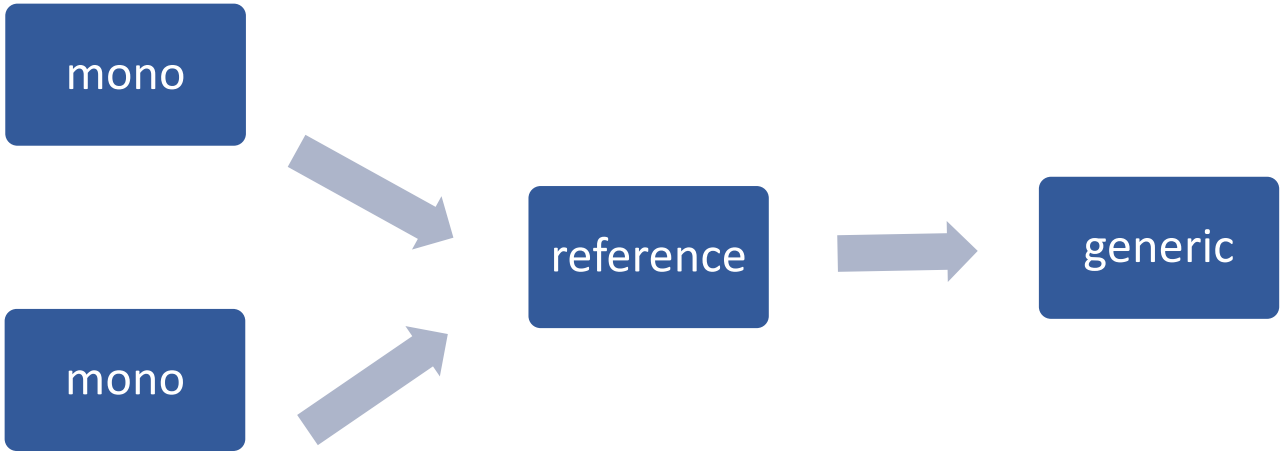
  DDI (literatura nebo studie)

- Efficacy/safety: literatura (popř. studie) prokazující superioritu kombinace v porovnání s monokomponenty
- Kopreskripční data

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Vývoj generických fixních kombinací

- Odstavec 4.5 pokynu: *two PK bridges - one between the reference fixed combination medicinal product and its active substances and one between the generic and reference fixed combination medicinal product.*



© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Pokyn na klinický vývoj lokálně působících přípravků v gastrointestinálním traktu

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Historický vývoj

Draft agreed by Gastroenterology Working Party and Quality Working Party	October 2016
Draft agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2017
Adopted by CHMP for release for consultation	23 March 2017
Start of public consultation	4 April 2017
End of consultation (deadline for comments)	30 September 2017

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Účel pokynu

- Addendum k pokynu CPMP/EWP/239/95 Rev.1 Guideline on on the clinical reuirements for locally applied, locally acting products
- Definuje požadavky na waiver studií terapeutické ekvivalence, požadavky na in vivo studie bioekvivalence a požadavky na in vitro testy ekvivalence
- Vztahuje se pouze na chemické látky

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Obecné požadavky na průkaz bioekvivalence

- Step-wise approach:

- Farmaceutická kvalita
- Farmaceutická kvalita + *in vitro* model
- Farmaceutická kvalita + *in vivo* PK data
- Farm. kvalita + *in vitro* model + *in vivo* data

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Specifické požadavky pro přípravky působící v ústní dutině a/nebo v krku

- Roztoky:
- lze udělit waiver, ale složení excipientů klíčové.
- Ostatní lékové formy (e.g. Pevné formy):
- nutné prokázat ekvivalentní dostupnost v místě působení (Cmax, AUC ze slin).
- Pokud není možné změřit koncentrace, je nutné diskutovat excipienty a jejich vliv na residence time, in vivo rozpustnost a in vivo stabilitu léčivé látky

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Specifické požadavky pro přípravky lokálně působící v žaludku

- Roztoky:
- Stejné požadavky jako pro přípravky působící v krku.
- Brát v potaz excipienty ovlivňující vyprazdňování žaludku, absorpci, *in-vivo* rozpustnost nebo *in–vivo* stabilitu léčivé látky
- Ostatní lékové formy:
- U antacid jsou testy neutralizace surogát
- Pokud se očekává systémová absorpce, je nutné provést BES za účelem bezpečnosti

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Specifické požadavky pro přípravky působící ve střevě

- Roztoky:
- Stejné požadavky jako u předchozích případů
- Dávat pozor na excipienty ovlivňující GIT tranzit, absorpci, *in vivo* rozpustnost nebo stabilitu léčivé látky
- Ostatní lékové formy:
- Pokud se vážou na složky GIT (e.g. cholestyramine, cholestipol…), nebo bobtnají, je nutné provést in vitro testy
- Modifikované lékové formy – guideline on modified release
- IR lékové formy – možnost uplatnit BCS biowaiver; pokud je nutné dělat studie, tak se požadují fasting a fed

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Specifické požadavky pro přípravky působící v rektu

- Roztoky:
- Stejné požadavky jako u předchozích případů
- Dávat pozor na excipienty ovlivňující lokální toleranci, lokální residence time, *in vivo* rozpustnost nebo *in vivo* stabilitu léčivé látky
- Ostatní lékové formy:
- Průkaz ekvivalentního uvolňování léčivé látky a dostupnosti v místě působení
- Pokud je pozorována systémová absorpce, nutno provést BES

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Požadavky v případě registrace více sil

- Odkaz na Guideline on Bioequivalence a Guideline on Modified Release Dosage Forms
- Pokud referenční přípravek má více sil a ekvivalence se prokazuje *in vivo* PK studii, BES se má provádět s nejcitlivější silou, a na ostatní lze uplatnit biowaiver
- Pokud referenční přípravek má více sil a ekvivalence se prokazuje farmaceutickými daty (+ *in vitro* daty), ekvivalence se má prokázat pro každou jednotlivou sílu testovaného přípravku
- Pokud referenční přípravek má více sil a ekvivalence se prokazuje kvalitou + *in vitro* daty + *in vivo* PK daty, lze uplatni biowaiver, ale nutno předložit kvalitu a *in vitro* data pro každou sílu

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV