

Žiadosti s odkazom na vedeckú literatúru

Posudzovanie ERA

PharmDr. Jana Klimasová, PhD. MPH

Sekcia registrácie liekov
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

jana.klimasova@sukl.sk

Konferencia SARAP 2022, 07. jún 2022



Žiadosti s odkazom na vedeckú literatúru/Well-established use/bibliografie

„Ak je liečivo nachádzajúce sa v lieku **používané viac ako 10 rokov** a jeho účinnosť a bezpečnosť boli dostatočne preukázané. V takýchto prípadoch je možné predložiť žiadosť o registráciu založenú na **výsledkoch publikovaných vo vedeckej literatúre.**“

Smernica 2001/83/EC – článok 10a:

Odlišne od článku 8 ods. 3 písm. i) a bez toho, aby boli dotknuté právne predpisy, vzťahujúce sa na ochranu priemyselného a obchodného vlastníctva, od žiadateľa sa nepožaduje, aby predložil výsledky predklinických skúšok a klinických skúšok, ak môže dokázať, že účinné látky lieku sa osvedčili pri liečebnom využití v rámci spoločenstva v priebehu minimálne desiatich rokov, uznáva sa ich účinnosť a majú prijateľnú úroveň bezpečnosti podľa podmienok, uvedených v prílohe I. V takom prípade sa výsledky skúšok nahrádzajú **príslušnou vedeckou literatúrou.**

(Zákon 362/2011 - § 49 ods. 1b)

Smernica 2001/83/EC, Príloha 1:

Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

- čas používania látky,
- kvantitatívne hľadiská použitia látky,
- miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a
- súlad vedeckých hodnotení

Dôkazy o použití v klinických štúdiách, súcitnom použití, použití pre konkrétneho pacienta sa môžu použiť ako podporné dôkazy,

– ale –

nenahradia požiadavku preukázať systematické a zdokumentované použitie počas minimálne 10 rokov v rámci EÚ.

Otázka: Čo znamená „systematické a zdokumentované použitie“ ?

Príklad: žiadateľ podložil účinnosť a bezpečnosť lieku skupinou publikovaných štúdií. Tieto štúdie boli publikované v priebehu 5 rokov jedinou vedeckou skupinou. Okrem týchto štúdií neboli dostupné žiadne iné informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti tohto lieku/liečiva.

Smernica 2001/83/EC, Príloha 1:

Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

- čas používania látky,
- kvantitatívne ~~hládiská~~ použitia látky,
- miera vedeckého ~~záujmu~~ o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a
- súlad vedeckých hodnotení

Otázka: Čo znamená použitie viac ako 10 rokov?

- Lieky s viacerými indikáciami
- Dátum kedy boli publikované štúdie alebo dátum reálneho použitia lieku
- Exploratory/ confirmatory štúdie
- Otázka data exclusivity

Otázka: WEU v rámci EÚ?

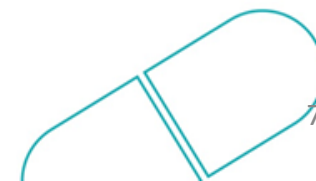
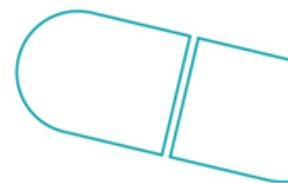
- Štúdie mimo EÚ
- Príklad: Použitie v rámci EU bolo preukázané dovozmi do EU z USA

Otázka: Čo je vhodná vedecká literatúra?

Publikovná vedecká literatúra - text musí byť voľne dostupný v rámci verejných databáz a publikovaný dôveryhodným zdrojom, ideálne po peer-review

- Publikované klinické štúdie/štúdie spĺňajúce dnešné kritéria
- Meta-analýzy, systematické prehľady
- Štúdie nespĺňajúce dnešné kritéria
- Guideliny
- Literárne prehľady
- Učebnice
- Databázy
- Postmarketingové skúsenosti s liekmi s rovnakým liečivom

posudky, EPARy atď. – nespĺňajú požiadavky podľa prílohy 1 smernice 2001/83/EC.
(ich úlohou je prispievať k transparentnosti)



Ďalšie aspekty:

- Je nutné opísať vyhľadávaciu stratégiu
- **Zahrnutá musí byť všetka dokumentácia, pozitívna aj negatívna**
- **Ak chýba dokumentácia k nejakej konkrétnej kapitole, je nutné dodať zdôvodnenie**
- Je nutné dodať fulltexty zdrojov, v prípade potreby aj s prekladmi
- Žiadateľ by mal dodať aj klinický a predklinický súhrn v tabuľkách v Module 2. Toto nie je nutné pre staré a dobre známe liečivá, nedodanie súhrnov je však nutné v takom prípade zdôvodniť. Prehľad je nutné dodať.
- Jednotlivé fulltexty musia byť v dokumentácii ľahko identifikovateľné a nájditel'né

Otázka: Môžu byť niektoré dáta pri WEU žiadosti podporené vlastnými štúdiami?

- Áno, avšak mali by byť iba podporné, hlavné štúdie by mali byť bibliografické
 - Bridging dáta, PK dáta pre rozšírenie radu

„Bridging“ dáta

- Dáta dokazujúce spojenie medzi literatúrou a registrovaným produktom

Smernica 2001/83/EC, Príloha 1: Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom **považovať za podobný k výrobku**, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.

- Aké dáta (PK štúdia, BEQ štúdia, disolúcie)?
- S čím porovnávať (viacero produktov použitých v literatúre, lieky použité v literatúre už nie sú na trhu)?

Príklad: Referral podľa článku 29 – furosemid a loratadin – chýbajúci bridge dôvodom pre zamietnutie registrácie.

Posudzovanie WEU žiadosti

- Prísna interpretácia
 - použitá iba v prípadoch keď sú všetky aspekty bezpečnosti a účinnosti podložené vedeckou literatúrou
 - WEU žiadosť neznamena znížené nároky na účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s inými právnymi základmi (rozdiel iba **vo forme** predložených dôkazov)
- Žiadosť obsahujúca „full dossier“ – s vedeckou literatúrou namiesto predklinických a klinických testov
 - Môže byť použitý ako referenčný liek
- Všetky informácie v SmPC musia byť podložené literatúrou (teda aj všetky indikácie, vekové skupiny, špeciálne skupiny pacientov)
- V prípade chýbajúcich dát je možná istá extrapolácia z iných dát, vždy je však potrebné vysvetlenie, resp. zdôvodnenie

Časté problémy pri WEU žiadostiach:

- Chýbajúce dáta pre „staršie“ liečiva
- Predložené štúdie nespĺňajú dnešné kritéria
- Predložené dáta sa netýkajú navrhovanej indikácie, navrhovanej sily, nezahŕňajú žiadanú populáciu
- Rozšírenie radu k starším liekom
- Chýbajúce zdôvodnenia

Na záver:

- Pripraviť vysokokvalitný dossier k WEU žiadosti je výzva
- Požiadavky sa vyvíjajú s prebiehajúcim časom a na základe skúseností z iných WEU žiadostí
- Najčastejšími problémami pri WEU z predklinického a klinického hľadiska býva nedostatočná kritická analýza dostupných dát a chýbajúce zdôvodnenie chýbajúcich dát

Environmental risk assessment:

- Upravuje guideline „Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 21*)“
- ERA je potrebná pre všetky nové žiadosti o registráciu
 - Vrátane generík, WEU...
- *Nedodanie ERA štúdií možné v prípade, ak bude dostatočne zdôvodnené – zdôvodnenie pre nedodanie ERA štúdií má brať do úvahy možný významný nárast liečiva v životnom prostredí*

Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use' (EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1):

- *ERA dokumentácia môže obsahovať vhodné zdôvodnenie chýbajúcich štúdií*
- *Zdôvodnenie, že nedôjde k významnému zvýšeniu obsahu liečiva v životnom prostredí, podložené vhodnými informáciami, môže byť pri nedodaní ERA štúdií akceptovateľné*
- **Spotreba liečiva v kg/rok**, ideálne za posledné 4 roky vo viacerých zapojených členských štátoch.
- *V prípade generických liekov môže žiadateľ dodať aj iné presvedčivé argumenty, že registrovaný liek nebude predstavovať nárast obsahu liečiva v životnom prostredí*

A preto:

- SK pýta ERA pri všetkých liekoch
- Dostatočný dôkaz, že nedôjde k zvýšeniu koncentrácie liečiva v životnom prostredí je akceptovateľný
- Špeciálny dôraz na niektoré typy liečiv (napr. endokrinne aktívne látky) alebo typy procesov (nová indikácia, nové liečivo v rámci SK, nový spôsob výdaja)
- V prípade potreby, ERA môže byť dodaná aj postregistračne

Ďakujem za pozornosť

jana.klimasova@sukl.sk