

Procedúra Referal



- ❖ Definícia
- ❖ CMDh referaly
- ❖ Typy CHMP referalov
- ❖ Podnety na vznik referalu
- ❖ Príklady
- ❖ Zhrnutie

Definícia referalu

Procedúra na riešenie nezhôd a obáv z vážneho ohrozenia verejného zdravia.

V tejto procedúre je EMA (Európska agentúra pre lieky) požiadaná EÚ o odborné posúdenie určitého lieku alebo skupiny liekov.

Proces je postúpený na Komisiu pre humánne liečivá (CHMP), ktorá vydá odporúčanie na harmonizovaný postoj v EÚ.

Existuje množstvo príčin na začatie procedúry- od obáv ohľadne bezpečnosti až po nezhody v názoroch medzi členskými štátmi.

Referal spúšťa Európska Komisia, ktorá na základe odporúčaní CHMP vydá rozhodnutie pre všetky členské štáty v EÚ.

CMDh referaly

Nezhody v procedúre MRP alebo DCP sú postúpené na referral koordinačnej skupine podľa:

- Článku **29(1)** Smernice 2001/83/EC
- Článku **13** Nariadenia EC 1234/2008

Na deň **90(MRP)/210(DCP)** musí byť schválený AR, SPC a PL- ak 1 alebo viac MS nemôžu schváliť tieto dokumenty z „**dôvodu potenciálneho ohrozenia verejného zdravia**“- oznámi a zdôvodní túto skutočnosť najneskôr na deň 90/210 RMS, CMS, sekretariátu CMD(h) a žiadateľovi – začiatok 60 dňovej procedúry

Typy CHMP referalov

Podľa smernice 2001/83/EC

- ❖ Článok **29(4)**- pri MRP a DCP procedúrach na základe **vážneho ohrozenia zdravia verejnosti**
- ❖ Článok **30** -rozdielne rozhodnutia počas života lieku v jednotlivých MS (indikácie, kontraindikácie)-potreba **harmonizácie v rámci EÚ**
- ❖ Článok **31**-je tu **záujem spoločenstva** súvisiaci s bezpečnosťou a účinnosťou lieku alebo skupiny liekov
- ❖ Článok **36**- pre lieky zaregistrované MRP alebo DCP procedúrou ak je niektorý členský štát presvedčený, že je potrebná zmena, pozastavenie alebo zrušenie registrácie z titulu **ochrany zdravia verejnosti**
- ❖ Článok **107**- Niektorý členský štát zmení, pozastaví alebo zruší registráciu **z bezpečnostných dôvodov**

Typy CHMP referalov

Podľa nariadenia (EC) 1084/2003 – referaly pred 1.januárom 2010:

- ❖ Článok **5(11)**- pri MRP a DCP registrovaných liekoch ak existuje **nezhoda pri riešení zmeny typu IB**
- ❖ Článok **6(12)**- pri MRP a DCP registrovaných liekoch ak existuje **nezhoda pri riešení zmeny typu II**

Typy CHMP referalov

Podľa nariadenia (EC) 726/2004

- ❖ Článok **20** – prehodnotenie registrácie pri liekoch registrovaných **centralizovaným postupom** – výsledok referalu je publikovaný v EPAR-e pre tento liek

Typy CHMP referalov

Podľa nariadenia (EC) 1901/2006

- ❖ Článok **29 (pediatrický)** - iniciovaný MAH ak žiada o novú indikáciu, novú liekovú formu alebo novú cestu podania pre **použitie v detskej populácii** pre liek zaregistrovaný podľa smernice 2001/83/EC

Typy CHMP referalov

Podľa nariadenia (EC) 1234/2008

- ❖ Článok **13** - pri MRP a DCP registrovaných liekoch ak existuje nezhoda medzi MS pri riešení zmeny typu II

Podnety na vznik referalu

Vážne ohrozenie verejného zdravia

Bezpečnosť a účinnosť lieku

- Nepreukázaná bioekvivalencia
- Nedostatočne preukázané uplatnenie upustenia od bioekvivalenčnej štúdie (biowaiver)
- Odlišná interpretácia bibliografických údajov
- Nedostatočne preukázaná pediatrická indikácia
- Dávkovanie
- PIL nie je v súlade s požiadavkami Smernice 2001/83/EC
- Nepreukázaná účinnosť v požadovanej indikácii

Podnety na vznik referalu

Vážne ohrozenie verejného zdravia

Kvalita lieku

- Potenciálne genotoxické nečistoty-(nedostatok údajov o bezpečnosti)
- Vplyv alkoholu na disolúciu tabliet s predĺženým uvoľňovaním
- Komparatívne in vitro údaje pre biowaiver
- Nedostatok medzioperačnej kontroly na reguláciu pH , viskozity
- Nestabilná báza ako náhrada stabilných solí

Podnety na vznik referalu

Vážne ohrozenie verejného zdravia

Kvalita lieku

- Validácia metódy na čistotu
- Špecifikačný limit pre degradačný produkt
- Stabilitné údaje v súlade s ICH
- Použitie inej pomocnej látky a dosah na BEQ
- Zmena obalovej vrstvy a dosah na stabilitu lieku
- Nedostatok disolučných profilov na podporu biowaiver

CMDh Referaly od roku 2006

- 2006-105 z 592
- 2007-69 z 827
- 2008- 82 z 1145
- 2009- 39 z 1682
- 2010- 17 z 1777

PRÍKLADY

2007

- ATACOR
- OXYCODOLOR
- FINASTERID
- FENTASTAD
- EFORMAX

ATACOR

Liečivo: atorvastatín calcium, filmom obalená tableta

Referenčný štát –Island (IS)

Dôvod na referal: Prítomnosť 2 potenciálne genotoxických nečistôt v lieku (neprítomné v referenčnom lieku) a nedostatočne preukázaná bezpečnosť

Odpoveď žiadateľa: Nová validovaná HPLC metóda a porovnanie prítomnosti týchto nečistôt aj v referenčnom produkte + toxikologické štúdie atorvastatínu s nečistotami aj bez nich

Záver: dohoda

OXYCODOLOR

Liečivo: oxycodone hydrochloride (referenčný produkt- Oxycontin, Mundipharma), tablety s predĺženým uvoľňovaním

Referenčný štát –Nemecko (DE)

Dôvod na referal: tablety s predĺženým uvoľňovaním majú v prítomnosti alkoholu narušený systém kontrolovaného uvoľňovania- požiadavka na vedecké zdôvodnenie prípadného predávkovania

Odpoveď žiadateľa: Námietka sa týka in vitro uvoľňovania a nemá klinický dosah

Záver: dohoda v procedúre ale varovania v PIL a SPC a následne analýza všetkých opioidných prípravkov s postupným uvoľňovaním

FINASTERID

Liečivo: finasterid, filmom obalená tableta

Referenčný štát –Holandsko (NL)- námietka DE

Dôvod na referal: Prítomnosť selénu v liečive a možnosť tvorby diphenyl diselenidu (DDS)

Odpoveď žiadateľa: Doplnená analýza šarží so stanovením množstva Se, validácia metódy a stanovenie limitu špecifikácie pre hladinu Se.

Záver: dohoda

FENTASTAD

Liečivo: fentanyl, transdermálna náplast'

Referenčný štát –Dánsko

Dôvod na referal: vedecké zdôvodnenie použitia DEET ako rozpúšťadla, riziko neurotoxického účinku spojeného s DEET, nedostatočná adhézia najväčšej náplasti, demonštrácia BEQ,SPC záležitosti

Záver: CHMP arbitráž- Negatívne stanovisko

EFORMAX

Liečivo: formoterol, prášok na inhaláciu

Referenčný štát –Dánsko (DK)

Dôvod na referal: Nepreukázaná terapeutická ekvivalencia, nevhodný dizajn klinických štúdií, rozsah prietoku a porovnanie zariadení na aplikáciu

Záver: CHMP arbitráž- Negatívne stanovisko

PRÍKLADY

2008

- KALMIN GEL
- SABUMALIN

KALMIN GEL

Liečivo: diklofenak sodný, gél

Referenčný štát –Dánsko(DK)

Dôvod na referal: nedostatok údajov o medzioperačnej kontrole pH a viskozity a nedostatok klinických údajov potvrdzujúcich porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť ako u referenčného produktu

Odpoveď žiadateľa: Kvalita vyriešená, klinické parametre naďalej neprijateľné

Záver: zamietnutie žiadosti

SABUMALIN

Liečivo: salbutamol, aerosolový inhaler

Referenčný štát –Švédsko (SE), referenčný liek-Sultanol inhaler

Dôvod na referal: nepreukázaná ekvivalencia k referenčnému lieku a pozícia skladovania inhaleru

Odpoveď žiadateľa: Predložené in vitro disolučné údaje ale problém pretrváva, orientácia inhaleru riešená na QWP

Záver: CHMP arbitráž- pozitívne stanovisko-

PRÍKLADY

2009

- CLOPIDOGREL
- ENALATIN
- OCTAGRAM
- VALPRES

CLOPIDOGREL

Liečivo: clopidogrel, filmom obalené tablety

Referenčný štát –Nemecko(DE), namietajú NL,SE. Ref.liek Plavix

Dôvod na referal: Nemožno schváliť registráciu prípravku, kde je použitá nestabilná báza ako liečivo kompenzovaná pridaním konzervantu (BHA) namiesto stabilnej soli (hydrogensulfát, hydrochlorid, besilát)

Odpoveď žiadateľa: Báza bola použitá vzhľadom na patentovú ochranu platnú v čase vývoja lieku a bol predložený dôkaz o neškodnosti použitého množstva konzervantu

Záver: CHMP arbitráž- pozitívne stanovisko

ENALATIN

Liečivo:enalapril, tablety

Referenčný štát –Fínsko (FI), namieta SE

Dôvod na referal: špecifikačný limit pre degradačný produkt,(DKP) stabilné výsledky podľa ICH s hodnotami pre diketopiperazín vo všetkých testovaných časoch

Odpoveď žiadateľa: Doplnené akceptovateľné zdôvodnenie limitu(jedná sa o aktívny metabolit) a predložené doplňujúce stabilné výsledky pre degradačný produkt.

Záver: Dohoda

OCTAGRAM

Liečivo: Ľudský imunoglobulín, intravenózný roztok

Referenčný štát –Nemecko (DE)

Dôvod na referal: nedostatočná validácia frakcionačného procesu

Odpoveď žiadateľa: predložená aktualizovaná validačná správa,

ktorá dostatočne podporuje validáciu frakcionácie

Záver: Dohoda

VALPRESS Comp

Liečivo: valsartan/hydrochlorotiazid, filmom obalené tablety

Referenčný štát – Island(IS)

Dôvod na referal: neakceptovateľná validácia metódy na čistotu.

Potreba predložiť metódu , ktorá by spoľahlivo mapovala obsah nečistôt v lieku.

Odpoveď žiadateľa: Namietajúci členský štát súhlasil so záväzným prehlásením žiadateľa, podať žiadosť o zmenu metódy ihneď po schválení registrácie

Záver: Dohoda

PRÍKLADY

2010

- RENACET
- APO-ZIPRASIDONE
- DOCETAXEL Teva Generics

RENACET

Liečivo: octan vápenatý, filmom obalené tablety

Referenčný štát –Nemecko (DE)

Dôvod na referal: zmena obalovej vrstvy, nepreukázaná stabilita lieku

Odpoveď žiadateľa: neviedla k dohode

Záver: arbitráž CHMP- pozitívne stanovisko

APO-ZIPRASIDONE

Liečivo: ziprasidone hydrochlorid, tvrdé kapsuly

Referenčný štát –Česko (CZ)

Dôvod na referal: Nedostatok disolučných profilov na podporu upustenia od bioekvivalenčnej štúdie pre silu 40,60,80

Odpoveď žiadateľa: Predloženie chýbajúcich disolučných profilov po udelení registrácie bolo neprijateľné- návrh na arbitráž CHMP

Záver: pred spustením arbitráže stiahnutie žiadosti

DOCETAXEL Teva Generics

Liečivo: docetaxel, prášok a rozpúšťadlo na infúziu

Referenčný štát – Holandsko (NL) namieta SE, referenčný liek

Taxotere

Dôvod na referal: nedostatočné in vitro údaje na podporu upustenia od bioekvivalenčnej štúdie (biowaiver)- použitie inej pomocnej látky (polysorbát oproti cyklodextrínu) a iná lieková forma (Taxotere je koncentrát na infúziu)

Odpoveď žiadateľa: neviedla k dohode

Záver: arbitráž CHMP- pozitívne stanovisko

2012 MOMETASONE

Liečivo: mometasone furoate, nosový spray-suspenzia

Referenčný štát –Holandsko (NL) namieta ES

Dôvod na referal: nepreukázaná ekvivalencia) pre obe použité dávkovacie zariadenia nosové pumpy (in vitro porovnanie nezodpovedá in vivo uvoľňovaniu v nose)

Odpoveď žiadateľa: N/A

Záver: arbitráž CHMP- pozitívne stanovisko?

- Referal procedúra vyplýva z nejednotného postoja CMS v EÚ procedúrach
- Dôvodom na vznik referalu – **vážne ohrozenie zdravia verejnosti**
- Pri MRP/DCP procedúrach je iniciátorom vždy RMS na podnet CMS (Pri CP je to EK)
- Ak nepríde k dohode v rámci CMDh referalu-arbitráž CHMP
- Konečné stanovisko vydá Európska Komisia na základe odporúčania CHMP.

Ďakujem za pozornosť!



CMDh referaly

Na **deň 10** odošle CMD žiadateľovi

- Zoznam otázok
- Požiadavku na písomnú odpoveď najneskôr do dňa 25
- Odporúčenie prediskutovať s RMS potrebu osobného vysvetlenia sporných bodov
- Požiadavku informovať CMD sekretariát a RMS o potrebe prezentovať osobne odpovede ku sporným bodom

CMDh referal

Deň90/210 MRP/DCP	Notifikácia zo strany nesúhlasiaceho CMS
deň 90/210+ max 7 dní	RMS formálne začne referal zaslaním konečného posudku,SPC, PIL a obalu a dôvodov na CMDh
Deň 0	RMS začne procedúru a odošle otázky všetkým CMS
Deň 5	Pripomienky CMS k navrhovaným otázkam
Deň 8	RMS odosiela konečný odsúhlasený zoznam otázok
Najneskôr deň 10	CMDh sekretariát odošle otázky žiadateľovi

Časový rozpis referalu CMDh

Okolo dňa 20	prvé stretnutie CMDh diskusia MS k otázkam
Do dňa 25	odoslané odpovede žiadateľa všetkým členom CMDh
Okolo dňa 35	RMS zasiela aktualizovaný posudok žiadateľovi a členom CMDh
7 dní pred stretnutím CMD	Stanovisko členov CMDh k odpovediam žiadateľa
Okolo dňa 50	Druhé stretnutie CMDh- odborné diskusie, osobné vypočutie žiadateľa
Najneskôr deň 55	RMS odosiela konečný návrh dohody v procedúre
Deň 60	CMS a CMDh členovia potvrdia dohodu alebo nezhodu-arbitráž CHMP