

GENERIČKI ZAHTEV vs ZAHTEV SA DOBRO POZNATOM UPOTREBOM LEKA („WEU“)



pharmaceutical regulatory affairs consulting and education
www.rapharm.eu

Dr. Vesna Koblar, dr. med. spec.

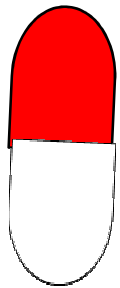
10. simpozijum ALIMS i Grupacije domaćih proizvođača lijekova Srbije na temu
Aktualni regulatorni aspekti u oblasti lekova i medicinskih sredstava u humanoj i veterinarskoj medicini

Vršac, 14. -15. novembar 2014. godine

POSLE PRESTANKA PATENTNE ZAŠTITE I EKSKLUZIVNOSTI PODATAKA



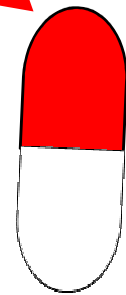
MOGUĆNOST TRŽENJA LEKOVA SA ISTOM AKTIVNOM SUPSTANCOM



Generički zahtev (generic application)

VS

Zahtev sa dobro poznatom upotrebom
(„well established use - WEU“)



TIPOVI ZAHTEVA (Dir.2001/83/EC)

Samostalni dosije (čl.8.3)
sa vlastitim podacima

Generički zahtev (čl.10.1)

Hibridni zahtev (čl.10.3)

Zahtjev za biološko
sličan lek (čl.10.4)

Zahtev sa dobro
Poznatom upotrebom
WEU (čl.10a)

Fiksna kombinacija(10b)

Zahtev sa saglasnošću (čl.10c)



TIP ZAHTEVA PO ČI. 10.1

- Generički zahtev (Čl 10.1 Direktive 2001/83/EC);
- Upotrebljava se kada proizvođač želi da autorizuje lek
 - kojeg je proizveo sam i
 - **dokazao njegovu suštinsku sličnost sa drugim, referentnim lekom na čiju dokumentaciju o pre-kliničkim i kliničkim studijama bezbednosti i efikasnosti se poziva.** Zato te studije ne mora da uradi sam **ukoliko ispuni određene regulatorne uslove.**

ZAHTEV ZA GENERIČKI LEK (ČL. 10(1) DIR 2001/83/EC)

- **Zahtevana dokumentacija**
- **Farmaceutska testiranja** (fizičko-hemijska, biološka ili mikrobiološka) – **vlastiti podaci i rezultati**
- **Pre-klinička testiranja** (toksikološka i farmakološka) – **pozivanje** na rezultate originatora/referentnog leka
- **Klinička testiranja** – **pozivanje** na rezultate originatora/referentnog leka
- **Dokazi o ispunjavanju određenih regulatornih uslova**

REGULATORNI USLOVI

- Predlagač ne mora da priloži rezultate pre-kliničkih i kliničkih ispitivanja leka ako dokaže
 - **da je lek suštinski sličan referentnom leku** („originatoru“) za kojeg je dobijena dozvola za stavljanje u promet na osnovu samostalne dokumentacije*
 - Zahtev je moguće **dopuniti** sa podacima iz javno objavljene literature koji se odnose na aktivnu supstancu i koji su relevantni za dotični zahtev (nisu odlučujući za odluku o suštinskoj sličnosti).
 - da je od registracije referentnog leka prošao period od **8 godina ekskluzivnosti podataka (EU)** .

*Uvažavanje smernice: GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BE

MODUL 2: ZAHTEVI

Sažeci nekliničke/kliničke dokumentacije se fokusiraju na sledeće elemente:

- obrazloženje tvrdnje o suštinskoj sličnosti;
- sažetak o nečistoćama koje su prisutne u serijama aktivnih supstanci i u gotovom leku koji će biti na tržištu (kada je to potrebno, sažetak o produktima razgradnje koji nastaju prilikom čuvanja leka) i ocena tih nečistoća;
- ocena BE studije ili obrazloženje zašto studije nisu bile izvedene ako to dozvoljavaju smernice.

RAZLIČITE SOLI/ESTERI.../DERIVATI...

- Kada ima aktivna supstanca leka za koji se dokazuje suštinska sličnost istu terapijsku molekulu kao referentni lek koji već ima DzP, ali se radi o **različitoj soli/esteru.../derivatu.., onda se mora priložiti dokaz da nema promene** u farmakokinetici molekule, farmakodinamici i/ili toksičnosti **koja bi uticala na profil bezbednosti/efikasnosti leka.**

- Ako se to ne dokaže, onda se smatra da se radi o novoj aktivnoj supstanci. Odluka: od slučaja do slučaja

DEFINICIJA (čl.10(2)(b)Dir.2001/83/EC)

- Generički lek je onaj lek koji ima isti **kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance i farmaceutski oblik** kao i referentni lek, te kod kojeg je bioekvivalencija sa referentnim lekom dokazana odgovarajućim studijama biološke raspoloživosti.
- **Različite** soli, esteri, eteri, izomeri, smese izomera, kompleksi ili derivati aktivnih supstanci se tretiraju kao ista aktivna supstanca osim ako se bitno razlikuju u pogledu bezbednosti/efikasnosti ili i jednog i drugog. U tom slučaju predlagač mora priložiti **dodatne informacije o bezbednosti i/ili efikasnosti** različitih soli, estera, derivata aktivne supstance u leku koji je već pridobio dozvolu za **promet leka**. Različiti peroralni oblici sa trenutnim oslobađanjem tretiraju se kao isti farmaceutski oblici.

ISTI KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

- Zahtev se odnosi samo na aktivnu supstancu, a ne na ostale sastavne delove leka.
- To znači da se mogu razlikovati
 - ekscipijensi i/ili
 - postupak proizvodnje

Te razlike mogu uzrokovati razlike u bezbednosti i efikasnosti leka ali one **ne smeju biti signifikantne**

Nadležni organi ocenjuju te razlike u svetlu zadnjih naučnih saznanja i dostupnih informacija. (ECJ C-74/03 Smithkline Beecham)

ISTI FARMACEUTSKI OBLIK

- Farmaceutski oblik iz definicije koju daje direktiva 2001/83/EC (čl. 10(2)(b)) se razume kao u Evropskoj farmakopeji, osim u slučaju različitih farmaceutskih oblika za peroralnu upotrebu sa trenutnim oslobađanjem (tablete, kapsule, peroralni rastvori, suspenzije) koje direktiva smatra za isti farmaceutski oblik za potrebe ocene sličnosti.

BIOEKVIVALENCIJA

- Dokazuje se u skladu sa EU smernicama koje uključuju i dozvoljene izuzetke odnosno slučajeve kada se bioekvivalencija predpostavlja, a ne može se/ne treba dokazati pomoću bioekvivalentne studije. U tom slučaju je to potrebno opisati i obrazložiti u Modulu 2.
- Ako bioekvivalencija ne može biti dokazana (npr. kod topikalnih preparata...) čl. 10(3) direktive 2001/83/EC zahteva odgovarajuća pre-klinička i klinička testiranja.

ŠTA SE DOKAZUJE KOD GENERIČKOG LEKA?

- DOKAZUJE SE
 - KVALITET I
 - SUŠTINSKA SLIČNOST SA ORIGINALNIM LEKOM.
- **NE** DOKAZUJE SE
 - BEZBEDNOST I
 - EFIKASNOST

(TO JE VEĆ DOKAZANO KOD ORIGINALNOG LEKA).

TIP ZAHTEVA PO Čl. 10a

- „WEU“(čl. 10a direktive 2001/83/EC)
- Upotrebljava se kada proizvođač želi autorizovati lek
 - kojeg je sam proizveo i
 - na osnovu **pre-kliničkih i kliničkih ispitivanja objavljenih u literaturi utvrdio njegovu bezbednost i efikasnost.**

„WEU“(ČL. 10a DIR 2001/83/EC)

- **Zahtevana dokumentacija**
- **Farmaceutska testiranja** (fizičko-hemijska, biološka ili mikrobiološka) – **vlastiti podaci i rezultati**
- **Pre-klinička testiranja** (toksikološka i farmakološka) – rezultati iz javno dostupne objavljene naučne **literature**
- **Klinička testiranja** - rezultati iz javno dostupne objavljene naučne **literature**
- **Pod zakonski određenim regulatornim uslovima**

USLOVI

- **Zakonski određeni regulatorni uslovi za prihvaćanje WEU:**
- da je aktivna supstanca dobro poznata i upotrebljena u leku u EU najmanje 10 godina sa dokazanom efikasnošću i prihvatljivim nivoom bezbednosti;
- da je objavljen dovoljan broj članaka odnosno da postoji dovoljan naučni interes za lek / lekove sa tom aktivnom supstancom koji govori o efikasnosti i bezbednosti leka;
- da su rezultati objavljenih studija koherentni
- da je moguće ekstrapolirati rezultate iz objavljene literature koji se odnose na istu aktivnu supstancu, ali na drugi lek koji je bio proučavan.

10 GODINA UPOTREBE

- **10 godina upotrebe aktivne supstance u leku znači:**
 - upotreba u leku koji je dobio **dozvolu** za stavljenje u promet
ili
 - **ostalo:** upotreba bez dozvole za stavljenje u promet (npr: kliničko ispitivanje, saosećajna upotreba /“compassionate use“/, upotreba za određenog pacijenta u skladu sa čl. 5 dir 2001/83/EC).

OPSEG UPOTREBE I VRSTA ISKUSTAVA SA LEKOM

- Potrebno je oceniti da li je **opseg** upotrebe dovoljan da bi 10 godina iskustava dalo željene podatke (vrsta informacija) o bezbednosti i efikasnosti leka.
- Potrebno je oceniti da li prevalencija/incidencija bolesti omogućava(ju) dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka.
- Potrebno je znati da se sve navedeno odnosi samo na one indikacije za koje je dovoljno dugo i ekstenzivno u upotrebi neki lek, a ne i za nove indikacije za koje bezbednost i efikasnost tek **treba dokazati.**

ZAHTEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE:

- Opisati strategiju traženja i ispitivanja naučne literature
- Priložiti i pregled priloženih bibliografskih podataka s sažetkom rezultata
- Bibliografski podaci koji obuhvataju objavljenu naučnu literaturu (javno dostupna u renomiranim publikacijama*, tekst u celini) obuhvataju:
 - epidemiološke studije (posebno komparativne);
 - podaci koji su u korist leka i oni koji nisu;
- **Obrazloženje** u slučaju da pojedini dokumenti nedostaju te da je i pored toga moguće oceniti bezbednost/efikasnost
- Naučne monografije su dodatni podaci koji doprinose da se izbegne dupliranje posla.

*U znanstvenu literaturu o leku ne spada EPAR.

ZAHTJEVI U POGLEDU DOKUMENTACIJE:

- Dokumentacija mora
 - uključiti sve vidike ocene bezbednosti i/ili efikasnosti.
 - uzeti u obzir i premarketinške i postmarketinške studije.
 - Sadržavati svu za lek povoljnu i nepovoljnu dokumentaciju
- Nadležni organ ne sme uzeti u obzir nekliničke i kliničke podatke koji su još uvek pod ekskluzivnošću podataka, a dobijeni su npr. kao informacije javnog značaja ili u javno dostupnoj literaturi u EU ili u trećim državama
- (Pharm. Committee; March 16, 2009):
http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/human-meeting/index_en.htm)

WEU I MODUL 2



- U pregledu (M2) nekliničke i/ili kliničke dokumentacije je potrebno obrazložiti značaj svih priloženih podataka o leku koji se **razlikuju** od leka kojeg se želi autorizovati.
- Iz dokumentacije i iz ekspertnog mišljenja mora biti moguće prosuditi da li se na osnovu podataka o leku koji se opisuje u literaturi može zaključiti da to vrijedi i za lek kojeg se želi autorizirati bez obzira na (navedene) razlike: Izvodljivost ekstrapolacije mora biti objašnjena.

AKO NEDOSTAJU STUDIJE U POJEDINIM SEGMENTIMA M4 I M5

- Kada neke studije kod „WEU” nedostaju:
 - potrebno je dobro obrazložiti zašto neki podaci nedostaju i zašto je **i pored toga moguće na zadovoljavajući način oceniti bezbednost i/ili efikasnost leka.**
- U zahtevu mora biti jasno opisano kakva su iskustva sa drugim lekovima koji imaju istu aktivnu supstancu.



KAKO JE NASTAO ČL. 10a DIR 2001/83/EC

□ * BIBLIOGRAFSKI ZAHTEV IZ ČL.4.8(a)(iii)DIR.65/65

□ THE SCOTIA ECJ CASE ECJ C-440/93

- Referentni lek je samo onaj za kojeg postoje **svi** potrebni podaci za ocenu kvaliteta, bezbednosti i učinkovitosti (samostalni zahtev).
- **Diskrecijsko pravo odlučivanja nadležnih organa počinje sa formalno kompletnom dokumentacijom i ne pre toga.** To je praktično onemogućilo bilo kakvu nepotpunost dokumentacije, a s tim i mogućnost upotrebe ove regulatorne opcije.



□ * “WELL ESTABLISHED USE” ZAHTEV IZ ČL. 10a Dir 2001/83

- dozvoljava delimičnu nepotpunost dokumentacije ukoliko je na odgovarajući način stručno obrazloženo da su bezbednost i efikasnost dobro poznati i da se daju oceniti skupa sa odnosom između koristi i rizika i bez konkretnih podataka koji nedostaju.

„WEU“ I EKSKLUZIVNOST PODATAKA

- Nosioc dozvole sa tipom zahteva iz čl. 10a Dir. 2001/83/EC teoretično može da dobije zaštitu – ekskluzivnost podataka, ali
 - ekskluzivnost se odnosi samo na priloženi sastavljen dosije, što znači da se drugi predlagač ne može pozivati na taj dosije, ali može sastaviti potpuno jednak dosije od javno objavljenih podataka i priložiti ga jer:
 - **ekskluzivnost u ovom primeru nagrađuje trud sastavljanja dosijea, a ne nagrađuje trud za dobijanje objavljenih podataka.**

„TIHA“ PRAVILA KOJA SE POŠTUJU U PRAKSI

- WEU SE NE UPOTREBLJAVA:
 - da bi se izbjegla ekskluzivnost podataka;
 - kod lekova kod kojih BE studija nije uspela dokazati suštinsku sličnost;
 - u slučaju novih indikacija;
 - u slučaju novih farmaceutskih oblika.

RAZLIKE

Generički zahtev

- Zahtev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog leka
- Ne može postati referentni lek
- **NE** dokazuje se bezbednost i efikasnost, samo bioekvivalentnost sa referentnim lekom



„Well established use“

Samostalni zahtev

Može postati referentni lek

Dokazuje se bezbednost i efikasnost

RAZLIKE

Generički zahtev

- Ne mora biti na tržištu najmanje 10 godina
- Mora biti dovoljno objavljenih naučno konvergentnih članaka o lekovima sa istom aktivnom supstancom
- Uvek se navede referentni lek



„Well established use“

- Mora biti na tržištu najmanje 10 godina
- Ne traže se objavljeni članci o lekovima sa istom aktivnom supstancom
- Nema regulatorne kategorije referentnog leka

RAZLIKE

Generički zahtev

- SmPC i PIL moraju biti jednaki sa SmPC i PIL-om referentnog leka, indikacije se moraju podudarati osim zaštićenih
- Studija bioekvivalencije mora biti priložena osim u slučajevima kada se u skladu sa smernicama predlože drugi dokazi ekvivalentnosti



„Well established use“

SmPC i PIL te indikacije moraju odražavati priloženu dokumentaciju



Studija bioekvivalencije se ne prilaže i ne zahteva (iznimke !). Ako je firma priloži je to samo dodatni dokument koji je neobavezan.

RAZLIKE

Generički zahtev

- Ne smiju nedostajati zahtevani delovi dokumentacije



„Well established use“

Smiju nedostajati pojedini delovi dokumentacije o bezbednosti i efikasnosti ako je priloženo obrazloženje da i je i pored toga moguće oceniti bezbednost i efikasnost leka i odnos između koristi i rizika.

RAZLIKE



Generički zahtev

- Manje fleksibilnosti kod sličnosti
- Manje fleksibilnosti kod indikacija, pozologije, ...



- **Dokazuje se suštinska sličnost** (pored kvaliteta)

„Well established use“

- Više fleksibilnosti kod sličnosti
- Više fleksibilnosti kod indikacija, pozologije, ...ali se mora dokazati



- **Dokazuje se bezbednost i efikasnost** (pored kvaliteta)

KOJU REGULATORNU MOGUĆNOST IZABRATI?

To zavisi od strategije

- razvoja leka u njegovom životnom ciklusu
- trženja
- investiranja u održavanje na tržištu
- dostupnosti zahtevanih literaturnih podataka
- ...

HVALA NA PAŽNJI !
www.rapharm.eu



raPHARM services encompass regulatory affairs support projects, education, training and consultancy, experiences in working with: WHO, World Bank, TAIEX, PERF, EAR EuroHealth Group, IEP/SAA, IPA...
M: +386 70 391 380; E: info@rapharm.eu