

# Registrační procesy v EU

Dana Petříková

17.5.2021



# Obsah



1 Regulační rámec EU

2 Regulační orgány EU

3 Prezentace dokumentace

4 Registrační procedury

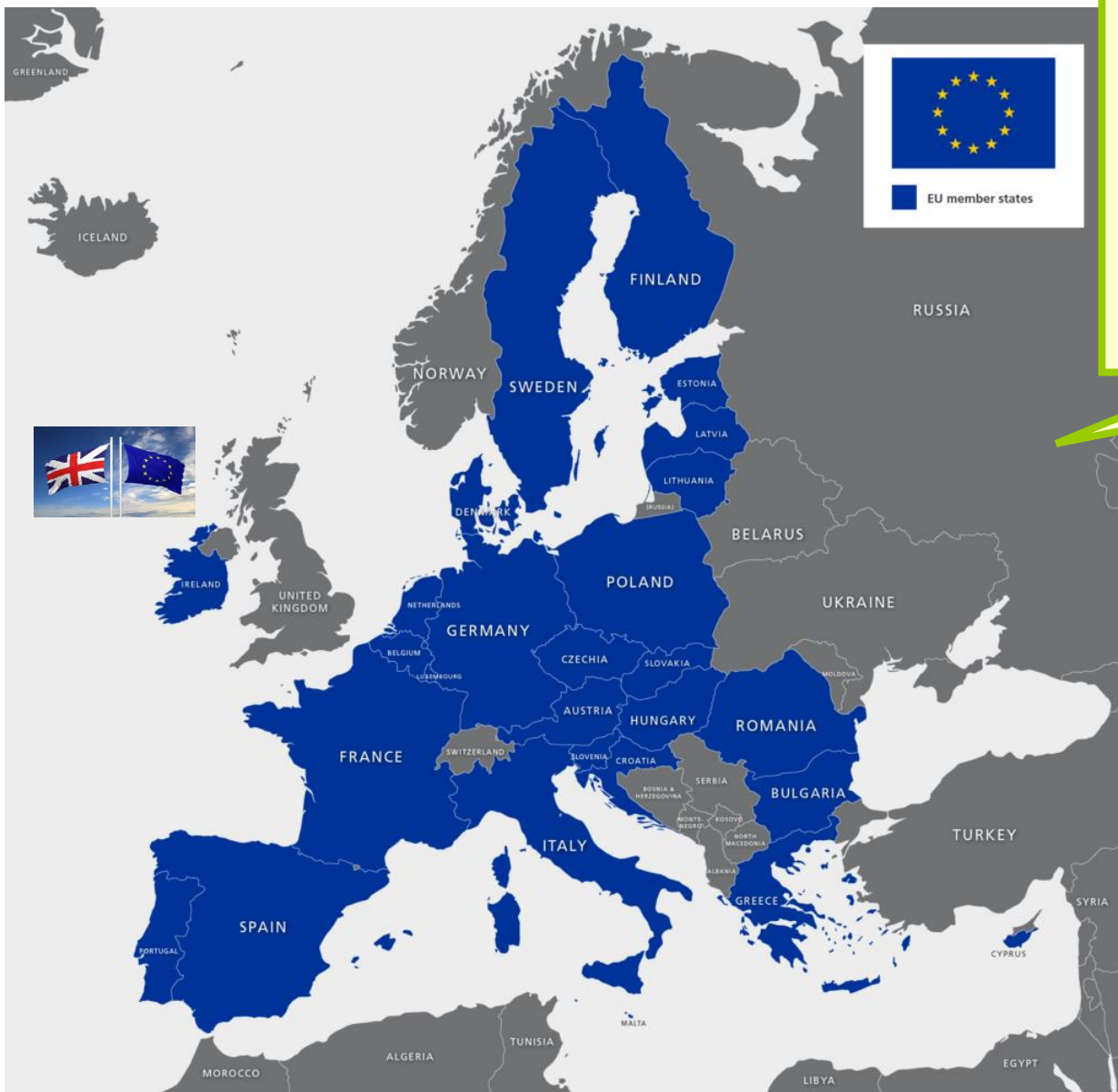
5 Typy registračních žádostí

6 Hlavní aspekty registrační strategie

7 Závěr



# Evropská Unie



## EU

- založena v 1992 (Maastricht)
- 27 členských států
- 446 mil obyvatel (2020)
- Euro přijato 17 čl. státy

**EEA =  
EU + NO+IC+LI**



# Evropská legislativa – EU 27



## Dva cíle:

- Ochrana veřejného zdraví
- Volný pohyb léčivých přípravků

## Navíc:

- Kontrola veřejných výdajů na léky



# Regulační rámec EU

## Vysoce regulované farmaceutické prostředí s ohledem na:

- vývoj léčivých přípravků
- schvalovací registrační proces
- prodej léčivých přípravků
- časté změny



## Klíčové principy:

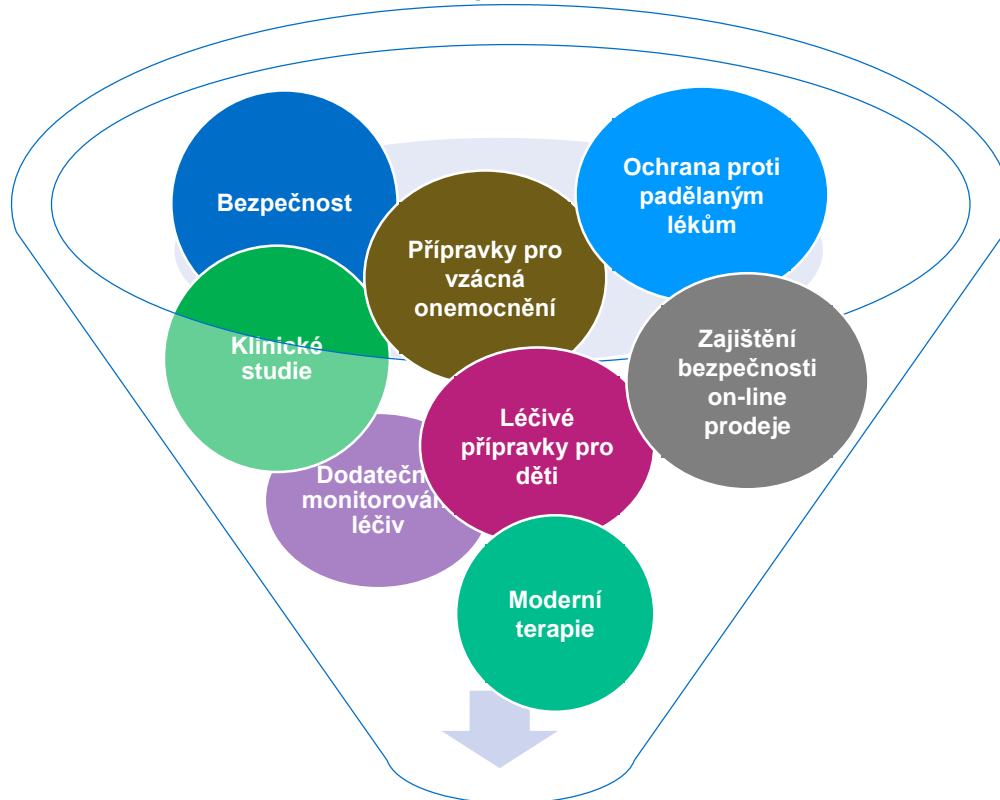
- **Jednotný přístup k regulaci léčivých přípravků v celém Evropském hospodářském prostoru (EHP):**
  - Každý léčivý přípravek může být uveden na trh v EHP pouze s platným rozhodnutím o registraci vydaným příslušnými orgány EU.
  - Unikátní systém různých autorizačních postupů založených na společných pravidlech
  - Harmonizované požadavky na dokumentaci a registrační standardy
  - Stejně zásady regulačního hodnocení uplatňované na různé žádosti o registraci (na základě různých typů léčivých přípravků)
  - **Držitel rozhodnutí o registraci musí být usazen v EHP.**



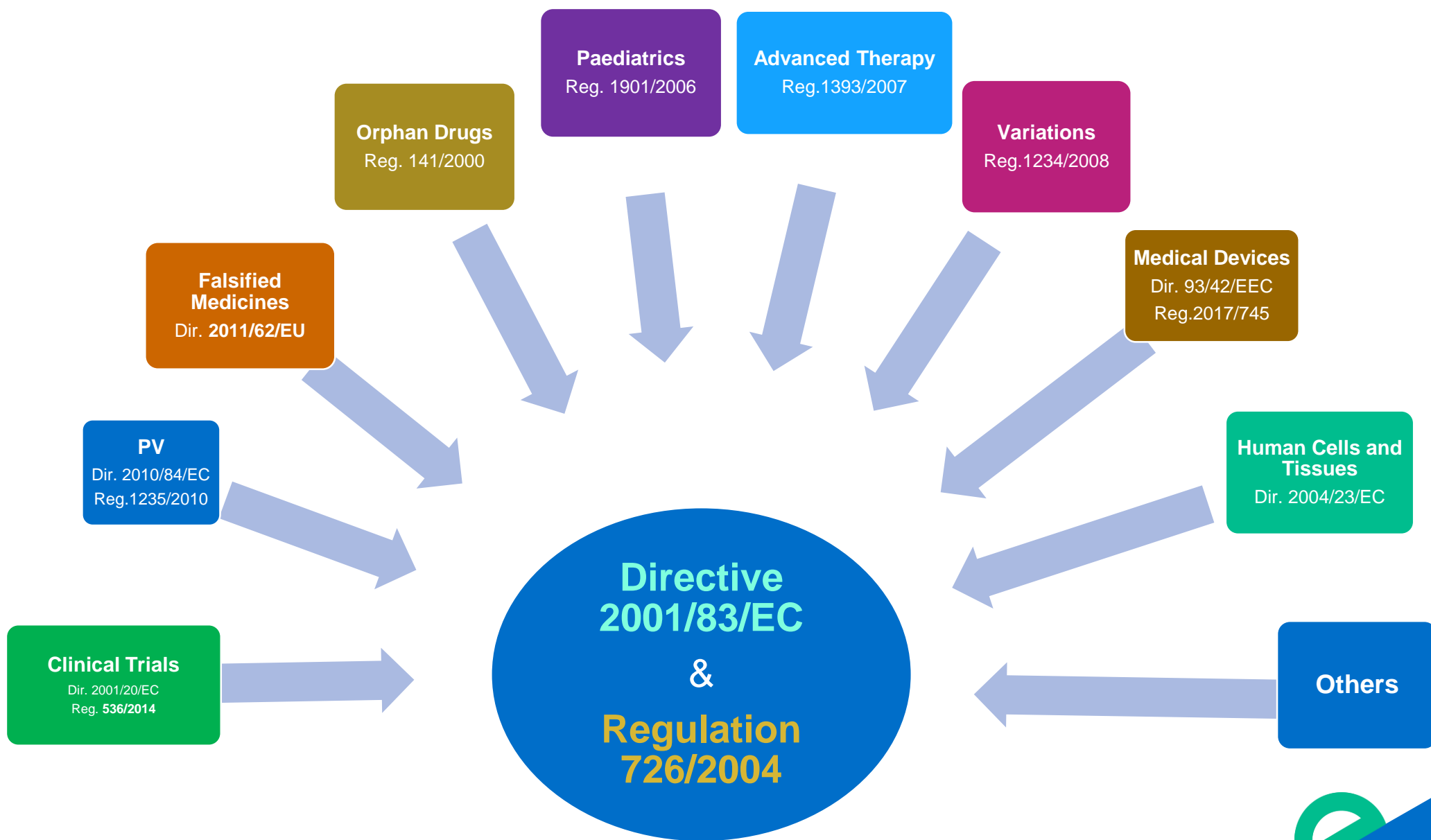
# Regulační rámec EU



- První právní předpisy EU týkající se humánních léčivých přípravků = **Směrnice 65/65** - zavedla jasná pravidla pro schvalování a distribuci léčivých přípravků
- Důsledný přístup k regulaci léčivých přípravků v celé EU
- Zásadní změna v péči o pacienty napříč EU

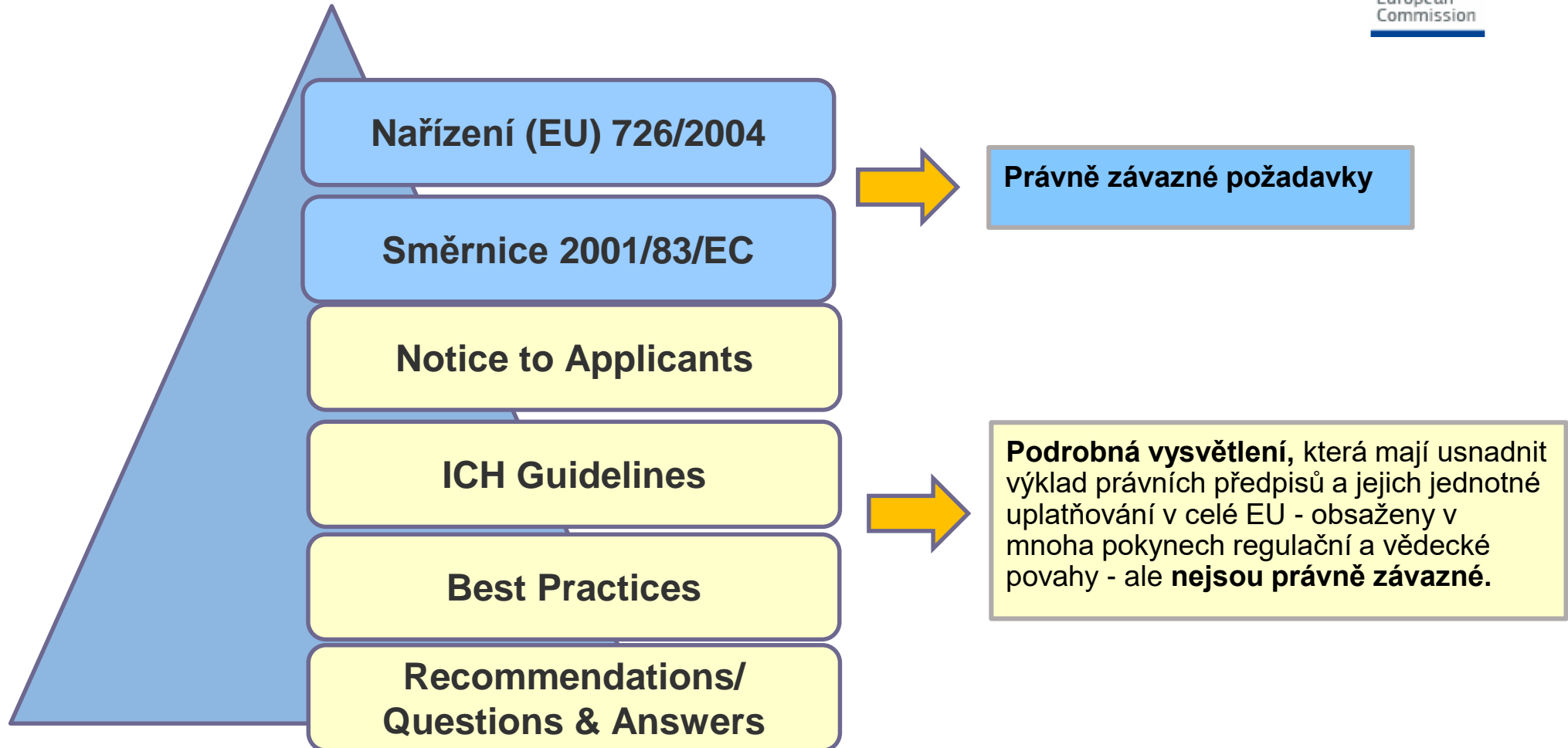


# Regulační rámec EU



# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa



Harmonizovaná ustanovení pro výrobu, distribuci, prodej a reklamu léčiv.





# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa



### Směrnice Directives

- **Směrnice 2001/83/EK** - legislativa pro léčivé přípravky pro humánní použití – 6.11.2001 (konsolidovaná verze: 05.10.2009) + její doplňky:
  - Směrnice 2002/98/EK (přípravky z krve)
  - Směrnice 2003/63/EK (Annex 1, CTD)
  - Směrnice 2003/94/EK (GMP – Správná výrobní praxe)
  - Směrnice 2004/24/EK (Herbální léčivé přípravky)
  - Směrnice 2004/27/EK („New Pharma“)
- **Směrnice 2010/84/EU** (Farmakovigilance) – platí od 21.7.2012
- **Směrnice 2001/20/EK** (Klinické zkoušení) – nahrazena **Nařízením č. 536/2014** - platí od 16.4.2014, má být implementována v 2022.
- **Směrnice 2011/62/EU** (Zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce) – tzv. „Protipadělková směrnice“ – platí od 2.1.2013 - implementováno od 9.2.2019



# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa



### Nařízení Regulations

- **Nařízení č. 726/2004** o autorizaci a dozoru nad léčivými přípravky pro humánní a veterinární použití a zřízení Evropské Agentury léčiv (European Medicines Agency - EMA) – 31.3.2004 (konsolidovaná verze: 20.4.2009) + její doplňky
- **Nařízení č. 141/2000** – Léčiva pro vzácná onemocnění („Orphan Drugs“)
- **Nařízení č. 1768/92** – Dodatečná patentová ochrana (= Supplementary Protection Certificates - SPC)
- **Nařízení č. 1901/2006** – Pediatrické použití - platí od 26.1.2007
- **Nařízení č. 1234/2008** – Změny v registraci – platí od 1.1.2010
  - **Nařízení č. 712/2012**, doplňující Nařízení č. 1234/2008 týkající se změn v registraci – platí od 2.11.2012, resp. 4.8.2013
- **Nařízení Komise (EU) 2016/161** – Podrobná pravidla pro ochranné prvky uvedené na obalu léčivých přípravků – platí od 9.2.2019



# Klíčová legislativa v ČR



- **Zákon č. 378/2007 Sb.**, o léčivech, ve znění pozdějších předpisů
- **Vyhláška č. 228/2008 Sb.**, o registraci léčivých přípravků, v pozdějším znění



# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa



### „Notices to Applicants“

- VOLUME 2A – Procedury pro získání registrace
- VOLUME 2B – Prezentace a obsah předkládané dokumentace (CTD, eCTD, Q&A)
- VOLUME 2C – Regulační pokyny

### „Best Practices“

- např.
  - Příručka osvědčených postupů pro decentralizované procedury a procedury vzájemného uznávání
  - Příručka („ Best Practice Guide“) osvědčených postupů pro schvalování volně prodejných léčiv v decentralizované proceduře/proceduře vzájemného uznávání (DCP / MRP)
  - Příručky osvědčených postupů pro předkládání a zpracování změn v proceduře vzájemného uznávání



# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa



- Každý členský stát má svůj vlastní zákon o léčivech
- Každá EU směrnice musí být implementována do národní legislativy každého členského státu v průběhu 18 měsíců
- Každé nařízení platí okamžitě
- Evropská legislativa – nadřazená legislativě národní členských států

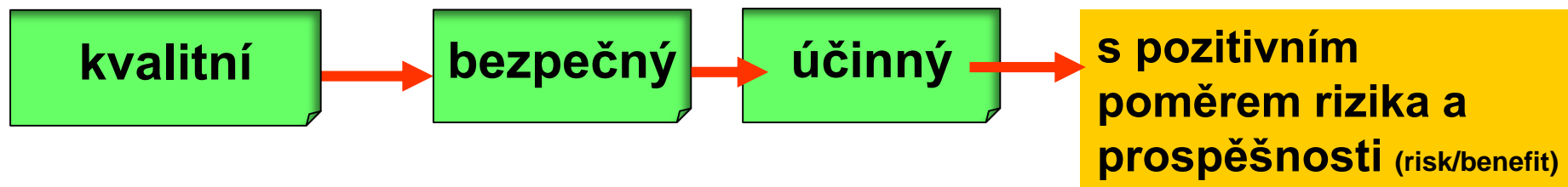


# Regulační rámec EU

## Přítomnost na trhu

Léčivý přípravek může být uveden na trh v EU, pokud získal rozhodnutí o registraci (MA), které bylo vydáno

- kompetentní regulační autoritou členského státu EU pro vlastní území ⇒ **národní rozhodnutí** → platí pouze v 1 členském státu
- v souladu s Nařízením č. 726/2004 pro celé Společenství ⇒ **rozhodnutí Společenství** → platí pro celé Společenství (tj. EU+NO+LI+IS)
- žadatel o registraci musí prokázat, že jeho přípravek je:



# Regulační rámec EU

## Klíčová legislativa

**Všechny léčivé přípravky musí splňovat požadavky:**

- správné klinické praxe (*good clinical practice - GCP*),
- správné výrobní praxe (*good manufacturing practice - GMP*),
- správné distribuční praxe (*good distribution practice - GDP*),
- správné farmakovigilanční praxe (*good pharmacovigilance practice (GVP)*).



# Regulační rámec EU

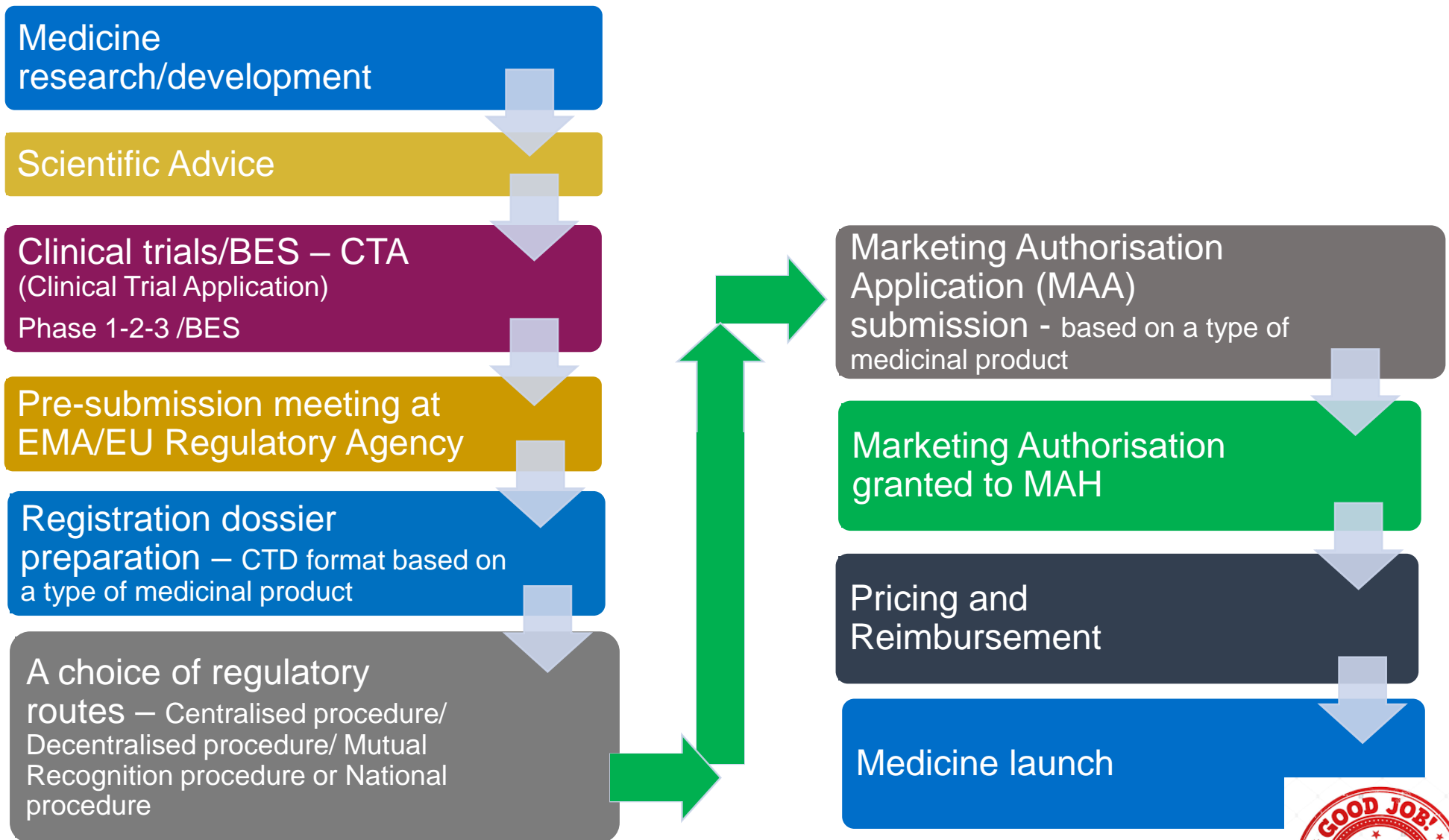
## Držitel rozhodnutí o registraci

**Držitel rozhodnutí o registraci** („Marketing Authorisation Holder“, MAH) a osoba zodpovědná za uvedení léčivého přípravku na trh musí mít bydliště nebo je usazena na území České republiky nebo některého z členských států Společenství (EHP).





# Kroky vedoucí k získání rozhodnutí o registraci



# Získání rozhodnutí o registraci nestandardní možnosti v rámci CP

Dokumentace obsahuje nekompletní údaje potřebné k udělení úplného rozhodnutí o registraci – regulační nástroje:

- **Rolling review = Průběžný přezkum**
  - K urychlení hodnocení slibného léku nebo vakcíny během stavu ohrožení veřejného zdraví
  - CHMP hodnotí data tak, jak jsou k dispozici z probíhajících studií, před podáním formální žádosti → zrychlení procesu hodnocení dokumentace
  - Když CHMP rozhodne, že jsou k dispozici dostatečné údaje, může společnost podat formální žádost.
- **Accelerated assessment = Zrychlené hodnocení**
  - Zkracuje časový rámec pro posouzení žádosti z 210 na 150 dní,
  - Aplikuje se v případech, že přípravek má zásadní význam pro veřejné zdraví a terapeutické inovace
- **Exceptional circumstances = Registrace udělená za výjimečných okolností**
  - Pro léčivé přípravky, kde žadatel není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože léčený stav je vzácný ('*orphan indications*') nebo sběr úplných informací není možný nebo je neetický.
  - Roční přehodnocení rizika/prospěšnosti nutné
- **Conditional approval – temporary MA = Podmíněné rozhodnutí o registraci**
  - Povolení léčivých přípravků, určených k léčbě neuspokojené ('*unmet*') lékařské potřeby, na základě nekompletních dat (např. přípravky vzácně se vyskytující onemocnění nebo pro závažně oslabující či život ohrožující nemoci)
  - Přínos okamžité dostupnosti léku/ vakcíny pro pacienty převažuje riziko spojené s faktem, že ještě nejsou k dispozici všechny údaje.
  - Schválený lék/ vakcína splňuje přísné normy EU týkající se účinnosti, bezpečnosti a kvality a je vyráběn ve schválených certifikovaných zařízeních
  - Firma musí poskytnout další údaje z probíhajících nebo nových studií v předem stanovených termínech



# Regulační orgány EU, s nimiž komunikujeme

Na základě  
vybrané  
registrační  
procedury

Centralizovaná  
procedura  
(CP)

- Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) a její vědecké výbory / pracovní skupiny
- Evropská komise (EC)



Decentralizovaná  
procedura  
(DCP)

Procedura  
vzájemného  
uznávání  
(MRP/MRP-RUP)

- Vnitrostátní regulační orgán referenčního členského státu (RMS) a vnitrostátní regulační orgány všech dotčených členských států (CMS) zapojených do postupu
- Koordinační skupina pro procedury vzájemného uznávání a decentralizované procedury – humánní léčiva (CMDh)



Národní  
procedura  
(NP)

- Vnitrostátní regulační orgán příslušného členského státu



# Regulační orgány EU, s nimiž komunikujeme



## Obecné cíle národních regulačních (lékových) autorit:

- **Ochrana veřejného zdraví**

- Registrace léčivých přípravků (udělování registračního výměru rozhodnutí o registraci“)
  - Hodnocení farmaceutické/preklinické a klinické dokumentace léčivých přípravků
  - Poregistrační sledování
- Kontrola kvality zaregistrovaných přípravků
- Povolování klinických studií
- Zajišťování farmakovigilance
- GMP inspekce farmaceutických podniků a laboratoří
- Kontrola lékáren a distributorů

- **Stanovení cen a úhrady pro přípravky** (v některých státech)
- **Zajišťování dodržování legislativních požadavků daných zákonem**
- **Úzká spolupráce s předními odborníky**



# Regulační orgány EU, s nimiž komunikujeme



= **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human**

- Úřad odpovědný za **přezkoumání otázek** spojených se získáním registračního výměru v případě, že dojde k nesouhlasu s jeho udělením mezi dvěma či více MS
- **Tvořen zástupci všech MS** (jeden za stát + experti) – jmenování na 3 roky
- **Zajišťuje harmonizovanou interpretaci** farmaceutické legislativy & konzistenci standardů
- **Identifikuje “Potential Serious Risk to Public Health“**
- Harmonizuje interpretaci pro budoucí rozhodnutí ⇒ **“Regulatory Memory“**
- **Zprostředkovává konsenzus** pro odvrácení referralu před CHMP (arbitráž)



# Regulační orgány EU, s nimiž komunikujeme



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

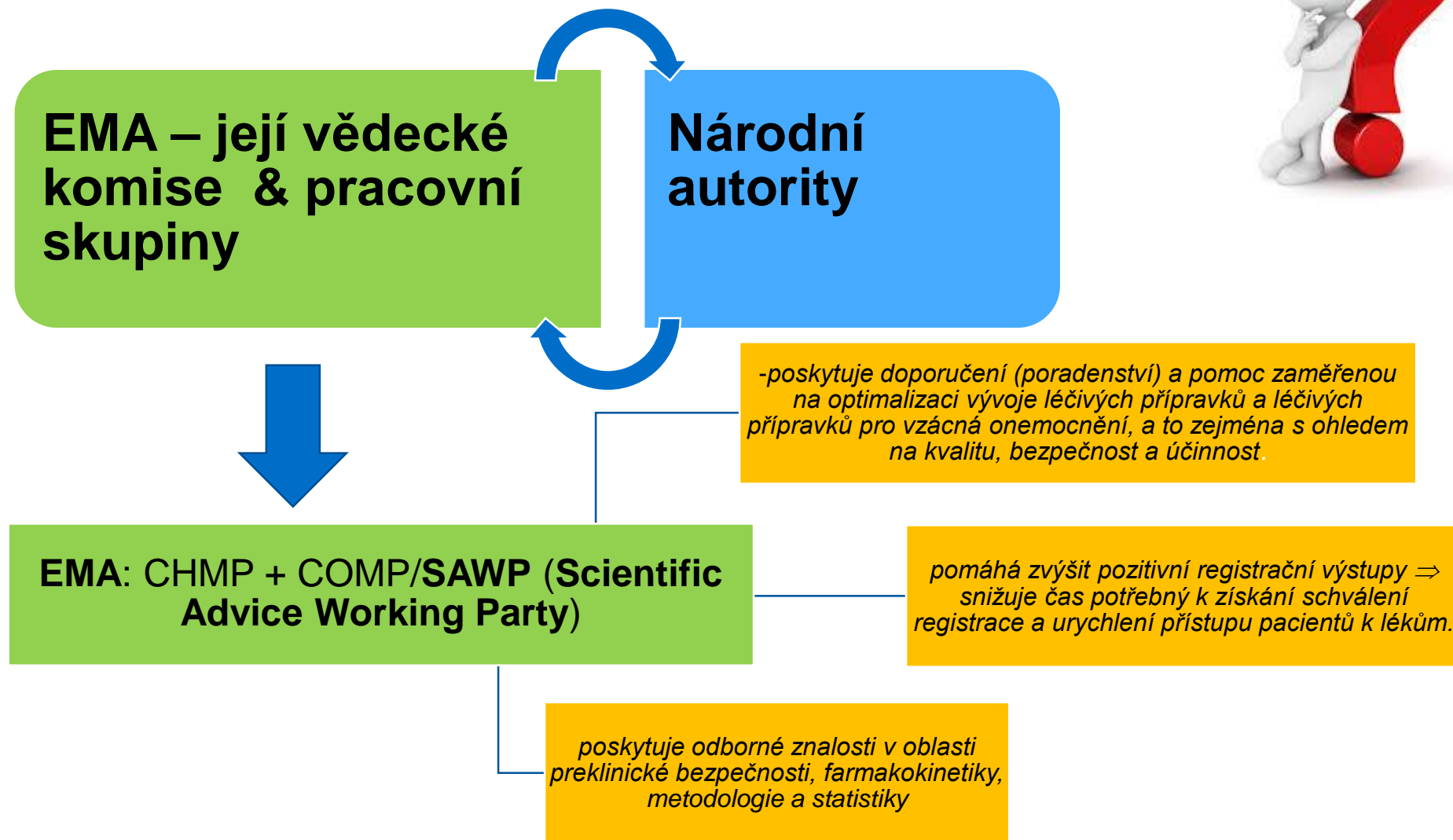
## CHMP = The Committee for Medicinal Products for Human Use

- Úřad odpovědný za přípravu stanovisek EMA na všechny dotazy týkající se humánních přípravků
- Hraje zásadní roli v registračních procedurách EU:
  - ..... v Centralizované proceduře:
    - zodpovědný za hodnocení registrační dokumentace a formulace stanoviska pro vydání/pozastavení/zamítnutí registrace; dále pak hodnotí změnová řízení;
  - .....v MRP/DCP:
    - působí jako arbitr v případech nesouhlasného stanoviska mezi MS s udělením registračního výměru pro určitý přípravek ⇒ *'arbitrážní procedura'*
    - působí v přezkoumáních (referrals) iniciovaných v případech pochybností spojených s ochranou veřejného zdraví či v zájmech Společenství ⇒ *'Komunitární referral procedura'*



# Regulační orgány EU, s nimiž komunikujeme

'Vědecké konzultace'



- zhruba 50% farmaceutických firem žádá o radu nejprve národní autority, než se obrátí na EMA
- nejčastěji žádané autority: DE, NL, SE



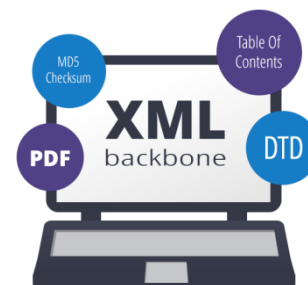
# Prezentace dokumentace



- **Common Technical Document (CTD)**

= *společný formát pro prezentaci technické dokumentace sestavený podle mezinárodních standardů (tzv. „dossier“)*

- výsledek dohody mezi státy EU, USA a Japonska
- harmonizace dokumentace popisující vývoj léčivého přípravku
- redukce zdrojů vyžadovaných pro tvorbu dokumentace pro 3 teritoria ⇒ stejný dossier pro „všechny“ země
- výměna informací a společný pohled na posuzování dokumentace mezi farmaceutickými společnostmi a regulačními autoritami
- povinné původně od 1.7.2003, definitivně od 1.11.2003
- CTD podání elektronicky = eCTD – od 2015

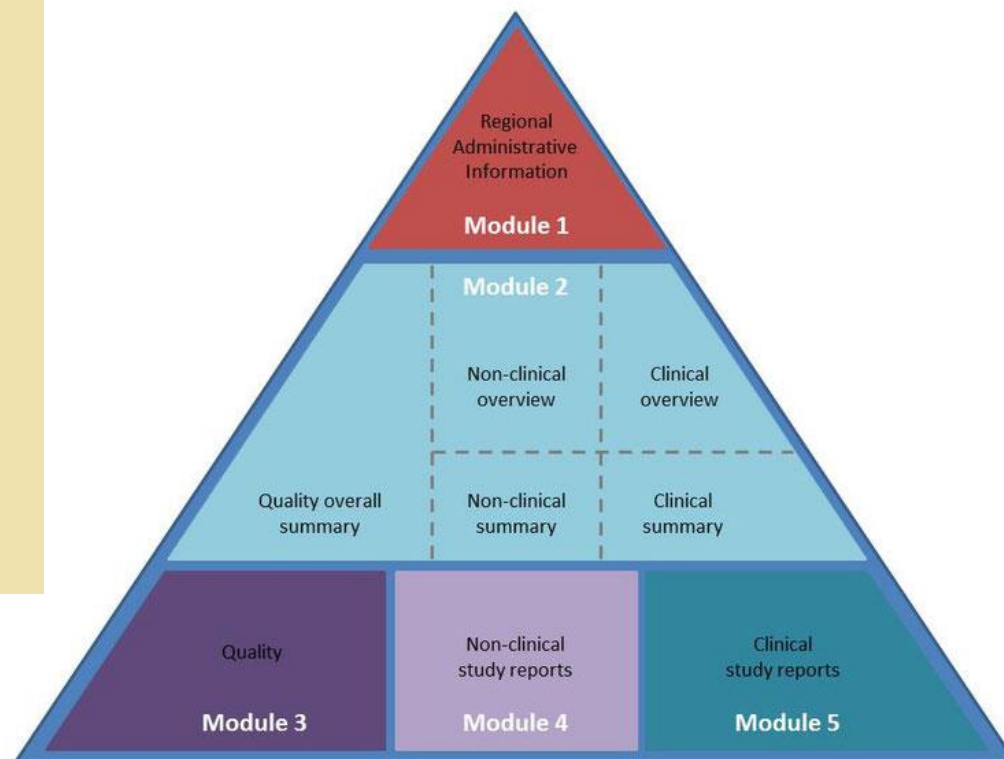




# Prezentace dokumentace – struktura CTD

## 5 modulů

- **Modul 1 – Administrativní**, regionální či národně specifické informace – obsah dán jednotlivými národními regulačními autoritami
- **Modul 2 – Expertní posudky** na Moduly 3, 4 a 5
- **Modul 3 – Kvalita** → Chemická, farmaceutická a biologická dokumentace
- **Modul 4 – Bezpečnost** → Toxikologická a farmakologická dokumentace
- **Modul 5 – Účinnost** → Klinická dokumentace



# Registrační procedury

Pro registraci ve více zemích

- Centralizovaná procedura (CP)
- Decentralizovaná procedura (DCP)
- Procedura vzájemného uznávání (MRP/MRP-RUP)

Pro registraci v jedné zemi

- Národní procedura (NP)



# Registrační procedury



## Volba

### Centralizovaná procedura

- **povinná pro určitý typ přípravků:**
  - biologické látky nebo přípravky vyrobené za použití tzv. "high-technology" procesů (založených na biotechnologii, geneticky modifikovaných organismech (GMO) a růstových stimulátorech)
  - přípravky obsahující novou účinnou látku či inovativní pro
    - HIV/AIDS,
    - nádorová onemocnění,
    - diabetes,
    - neurodegenerativní onemocnění, autoimunitní onemocnění a další poruchy imunity
    - virová onemocnění
    - přípravky pro vzácná onemocnění (Orphan conditions)
- **možnost prodávat/licencovat na celém území Společenství**

### Decentralizovaná procedura

- **pro přípravky dosud neregistrované v EU**
- **platí pro originální i generické přípravky**

### Procedura vzájemného uznávání

- **povinná pro přípravky již registrované v EU**

### Národní procedura

- **přípravky „s dobře zavedeným použitím“**
- **volně prodejné přípravky**



# Registrační procedury



- **CP**

- ✓ Rychlý přístup na vnitřní trh Společenství
- ✓ Definovaný časový průběh (210D + 66D)
- Jedna procedura = Všechno nebo nic

- **DCP + MRP**

- ✓ Strategický výběr Referenčního státu
- ✓ Možnost více souběžně vedených procedur
- ✓ Definovaný časový průběh (210D/60-90D + rozdílná národní fáze pro vydání registrace)
- ✓ Zajištění tzv. 'slotu' v Referenčním státu pro podání nutné

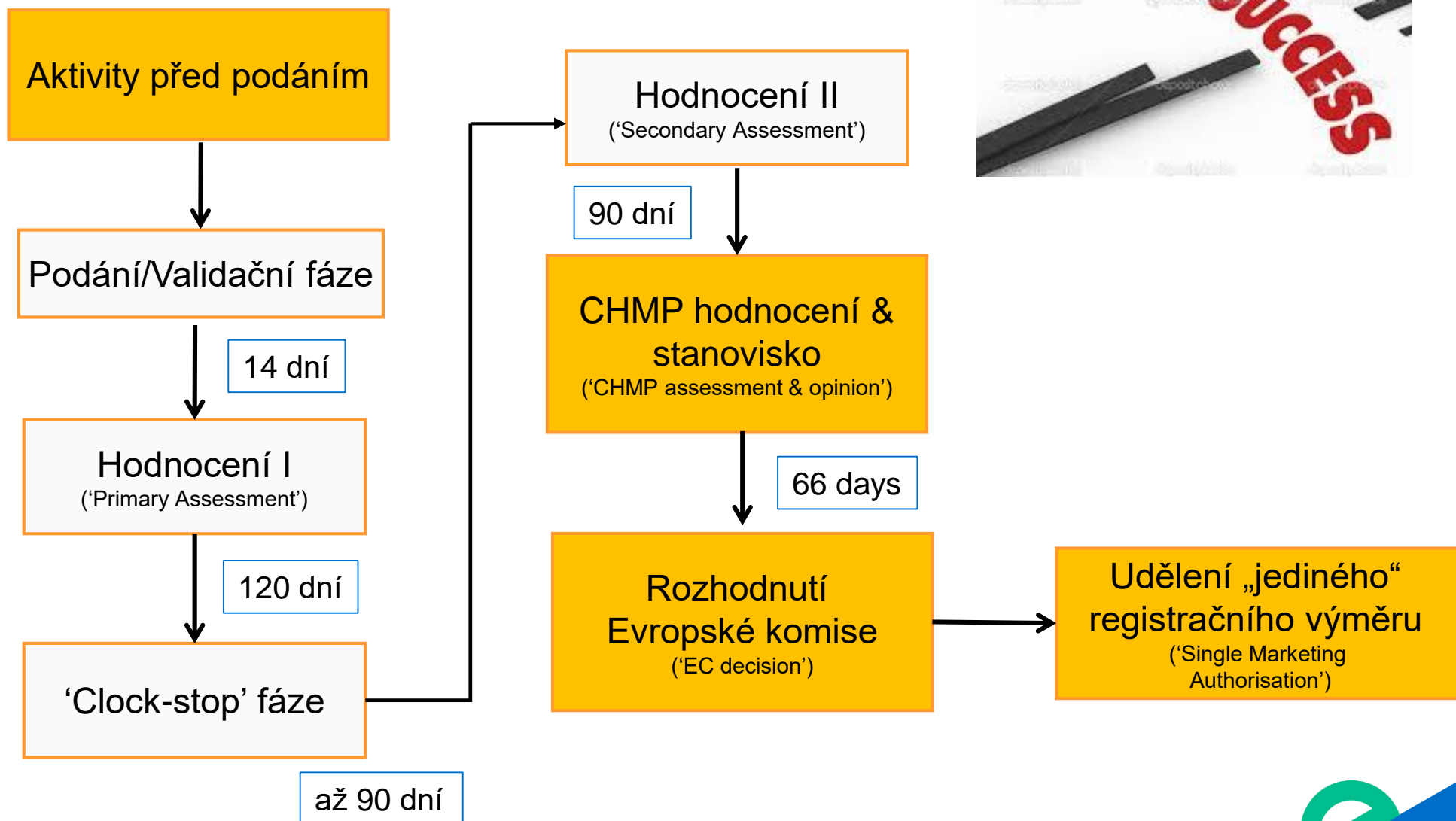
- **NP**

- ✓ Jasná volba státu
- ✓ Časový průběh nedefinován legislativou, závisí na kapacitě registrační autority jednotlivých členských států (12M – 36M)



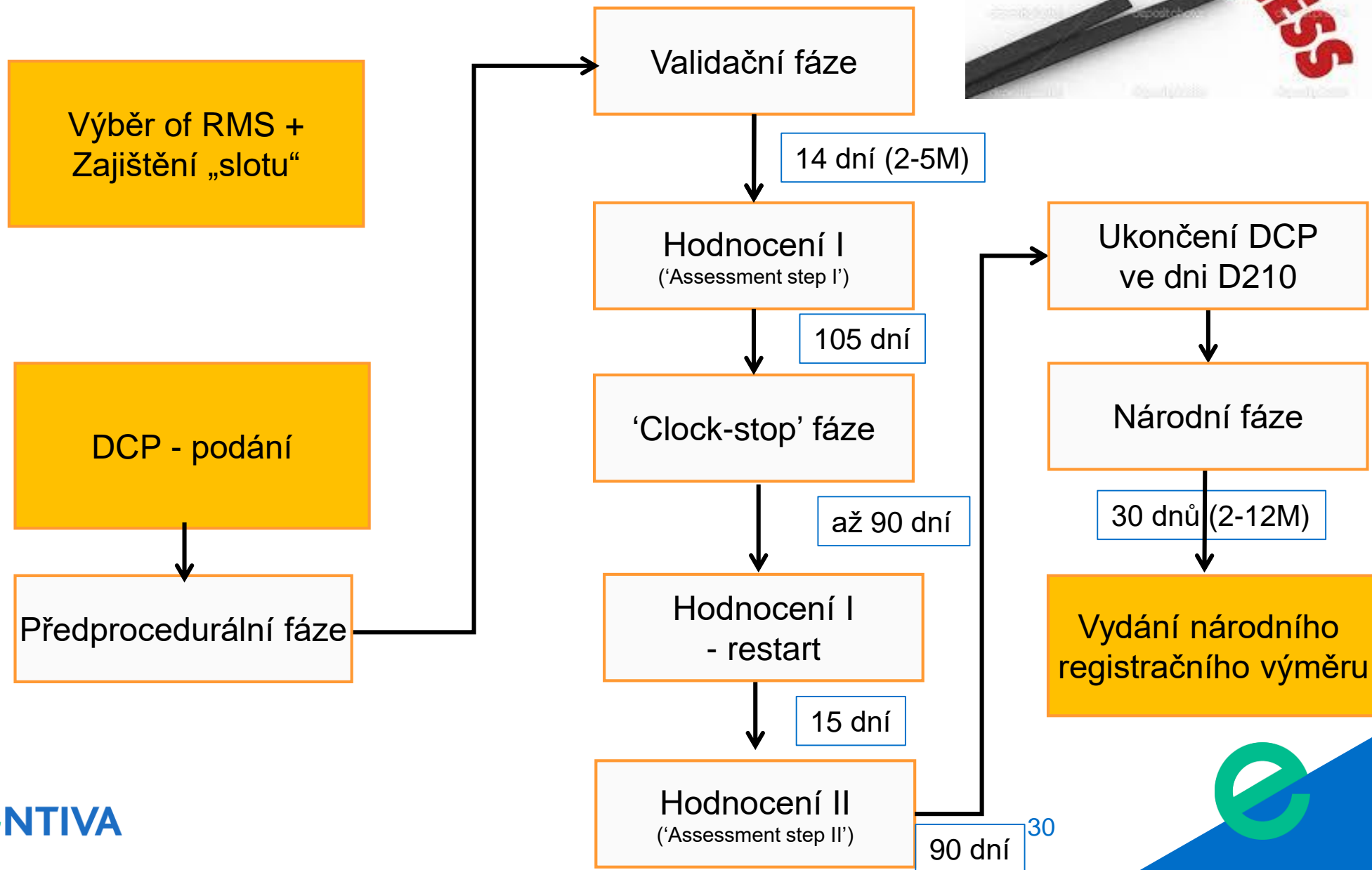
# Centralizovaná procedura

časová osa



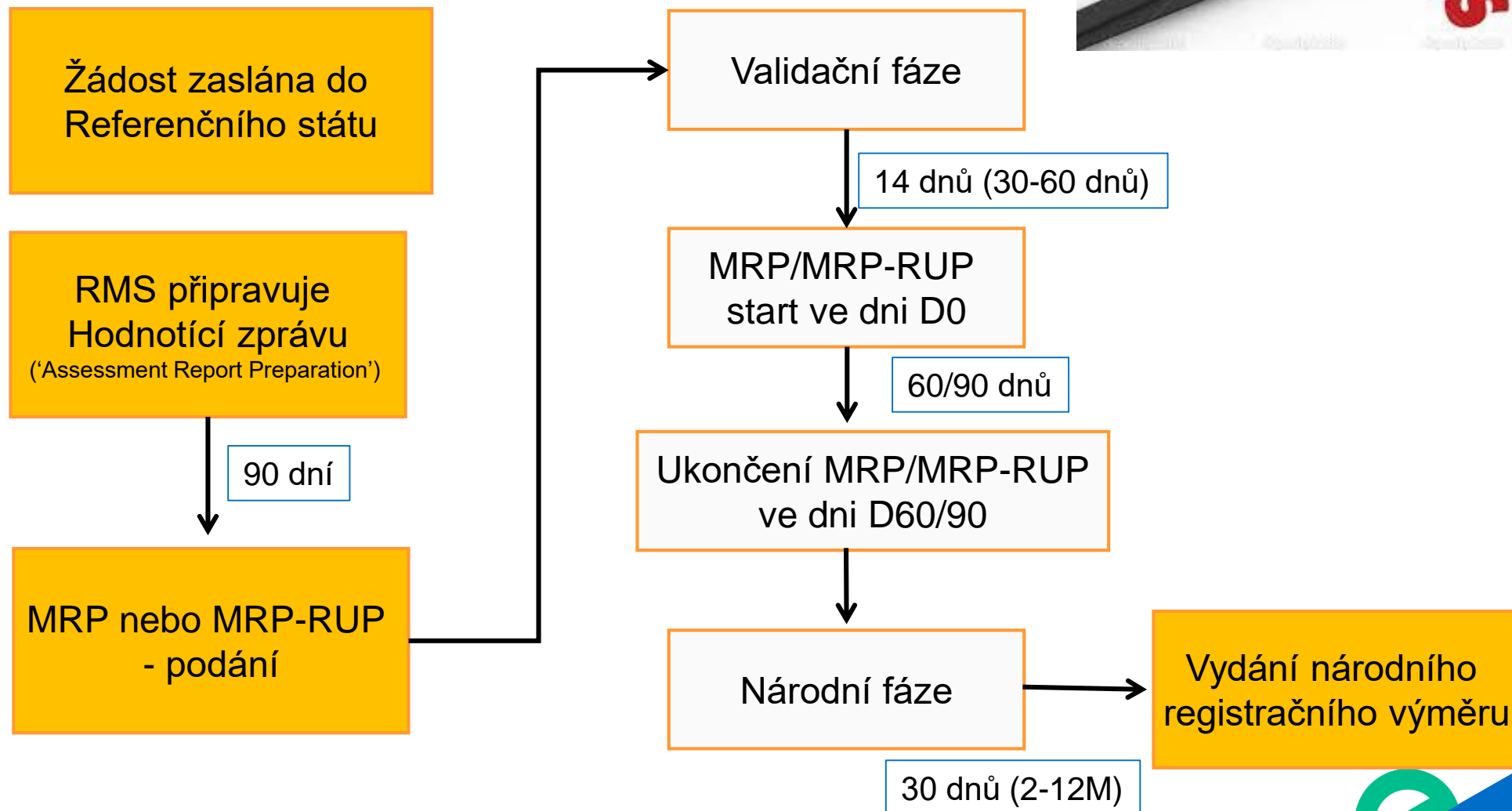
# Decentralizovaná procedura

časová osa



# Procedura vzájemného uznávání

## časová osa



# Typy registračních žádostí

## Úplná a samostatná žádost – Art. 8(3)

- Úplná registrační dokumentace se všemi částmi, tj. s administrativními, farmaceutickými, předklinickými a klinickými daty
- - *Nové léčivé látky*
- - *Známé léčivé látky*

## Generická žádost – Art. 10(1)

- Odkaz na referenční přípravek
- BES

## Hybridní žádost – Art. 10(3)

Odkaz na referenční přípravek, avšak jiná síla, léková forma, odlišná indikace, cesta podání...  
vhodná předklinická/klinická data

## Žádost pro podobný biologický léčivý přípravek (biosimilars) – Art. 10(4)

Odkaz na referenční přípravek  
vhodná předklinická/klinická data

## Žádost pro léčivý přípravek s dobře zavedeným léčebným použitím – Art. 10a

Úplná registrační dokumentace se všemi částmi,  
bibliografická data

## Žádost pro fixní kombinaci – Art. 10b

Nový produkt obsahující známé léčivé látky, které dosud nebyly použity v kombinaci  
Úplná dokumentace, předklinická/klinická data pouze na kombinaci

## Informovaný souhlas – Art. 10c

Žádost předkládaná se souhlasem původního držitele

## Žádost pro tradiční rostlinný léčivý přípravek - Art. 16a

- Úplná avšak speciální dokumentace



# Typy registračních žádostí

## Příklady



- **Úplná a samostatná žádost – Art 8.3**

- Žádost je povinná pro tyto typy přípravků (definované Směrnicí):
  - biotechnologické přípravky
  - nové chemické entity (NCE)
  - kombinaci dvou či více účinných látek, z nichž jedna je NCE
- Žádost musí obsahovat:
  - fyzikálně-chemické, biologické zkoušky (Modul 3)
  - farmakologické a toxikologické zkoušky (Modul 4)
  - klinické studie (Modul 5)
- **Žádost pro „známou účinnou látku“**
  - nové předklinické zkoušky a klinické studie + existující literární data



# Typy registračních žádostí

## Příklady

- **Generická žádost - Art 10(1) & 10(2)**

- Žádost nevyžaduje předložení fyzikálně—chemických/ biologických zkoušek, farmakologických a toxikologických zkoušek a klinických studií za předpokladu že léčivý přípravek prokáže, že je generikem referenčního přípravku, který je nebo byl zaregistrovaný podle předpisů Evropské unie po dobu nejméně 8 let.



- **Definice 'generického přípravku':**

- stejné kvalitativní a kvantitativní složení
  - stejná léková forma
  - bioekvivalence prokázaná studii biologické dostupnosti
- Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním jsou považovány za jednu a tutéž lékovou formu a jsou zaměnitelné!
  - Různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty léčivé látky jsou považovány za tutéž léčivou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti, popřípadě účinnosti.



# Typy registračních žádostí

## Příklady

- **Žádost pro podobný biologický léčivý přípravek ('biosimilars') - Art 10(4)**
  - Podobné léčivé přípravky nespĺňují podmínky vymezení generika, například kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby takového biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, proto pro posouzení účinnosti a bezpečnosti musí být předloženy výsledky příslušných předklinických zkoušek a klinických studií porovnávajících 'biosimilars' s originálním přípravkem se zvláštním zřetelem na charakterizaci imunogenního potenciálu produktu.



Amgen



AbbVie



# Typy registračních žádostí

## Příklady

- **Hybridní žádost – Art (3)**

- dodatečné výsledky příslušných předklinických zkoušek nebo klinických studií je třeba předložit pokud:
  - léčivý přípravek není generikem
  - bioekvivalenci nelze prokázat studiiemi biologické dostupnosti nebo
  - změny léčivé látky nebo léčivých látek s ohledem na odlišné síly, lékové formy nebo cesty podání a léčebné indikace ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem
  - přípravky nejsou automaticky zaměnitelné s referenčním přípravkem!



- **Žádost pro léčivý přípravek s dobře zavedeným léčebným použitím – Art 10a**

- dobře zavedené léčebné použití v Evropské unii po dobu alespoň 10 let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti;
- namísto výsledků předklinických zkoušek a klinických studií se předloží příslušná vědecká literatura; nesmí být dotčena právní ochrana průmyslového vlastnictví
- Často používané pro OTC přípravky

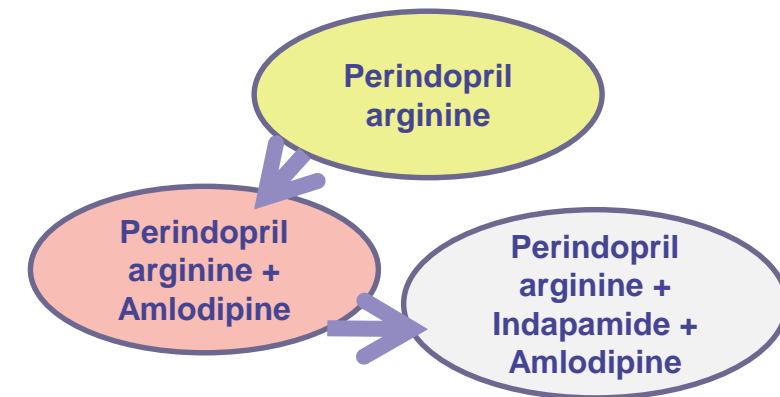


# Typy registračních žádostí

## Příklady

- **Žádost pro fixní kombinaci – Art 10b**

- pro přípravky obsahující léčivé látky, které jsou složkami registrovaných léčivých přípravků, ale které dosud nebyly v kombinaci použity pro léčebné účely,
- nutnost předložit výsledky předklinických zkoušek nebo klinických studií týkajících se této kombinace, nikoli však týkajících se každé jednotlivé léčivé látky.



# Rozhodovací pravomoci



# Hlavní aspekty registrační strategie



- Typ léčivého přípravku (*NCE/generikum/fixní kombinace/WEU; vlastní vývoj/ licence*)
  - počet sil
  - počet lékových forem
- Typ žádosti
- Zamýšlená teritoria (*EU, Evropa, USA/Kanada, LatAm, Afrika, Asie...*)
- Typ registrační procedury (*národní, harmonizované*)
  - počet procedur
  - volba referenčního státu (*pro EU harmonizované procedury*)
- Patentová situace/Exkluzivita dat
- Volba referenčního přípravku(RP)/Evropského RP (ERP) – pro generika/ biosimilars
- Typ klinických studií/BES
- Název přípravku
- Cena & Úhrada



# Závěr

- Co by se mělo udělat, než začneme vyvíjet přípravek?
  - Zhodnotit legislativní prostředí
  - Identifikovat konkurenci
  - Identifikovat strategie a terapeutické oblasti s nejpravděpodobnějším úspěchem pro registraci přípravku
  - Identifikovat situaci v oblasti stanovování Ceny & Úhrady v různých regionech
- Pak stačí
  - **Připravit kvalitní dokumentaci**
  - **Zvolit správný čas pro podání**
  - **Použít správnou registrační proceduru**





**Děkuji za pozornost.**



[dana.petrikova@zentiva.com](mailto:dana.petrikova@zentiva.com)



# Použité zkratky

API	Active Pharmaceutical Ingredient
BES	Bioequivalence Study
CMD	Committee for Mutual Recognition and Decentralised Procedure
CMS	Concerned Member State(s)
CP	Centralized Procedure
DMF	Drug Master File
DRA	Drug Regulatory Authority
DCP	Decentralized Procedure
eCTD	electronic Common Technical Document
EEA	European Economic Area
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
MAH	Marketing Authorisation Holder
MRP - RUP	Mutual Recognition Procedure – Repeat Use Procedure
MS	Member State(s)
NCE	New chemical entity
NP	National procedure
RMS	Reference Member State
SmPC	Summary of the Product Characteristic
WEU	Well-established use (product)

