



Registrace v EURASIE & LATAM

Jarmila Vránová jarmila.vranova@tevapharm.cz

13. 5. 2022

OBSAH

Specifika registrací LP v zemích Eurasie & LATAM

- **Eurasie** - geograficky se jedná o země Evropy a severovýchodní Asie, v rámci této přednášky **země Evropy na východ od EU a země ASIE mimo APAC**
 - EAEU
 - Rusko
 - Kazachstán
 - Ukrajina
- **LATAM – Latinská Amerika**
 - Brazílie
 - Mexiko
 - Paraguay
 - Chile, Peru

Specifika zemí



Registrační požadavky podobné jako v Evropě

- Většinou po registraci v EU/USA
- Po vypršení patentu
- Jazyková bariéra - překlady
- **Různost kultur**
- Potřeba **dodatečných informací** nad rámec již schválené registrace v EU/USA
- **Místní klinické studie**
- **Specifický formát dokumentace**
- Registrace výrobního místa - kontrola výrobního místa
- Odlišný systém změn v registraci od EU/USA
- **Komunikace přes agenta**

CPP - jeden z nezbytných dokumentů



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Certificate: 01/15/85037
Request: 54504

Certificate of a Medicinal Product¹ Certificado de Medicamento¹ Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **01/15/85037**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croacia, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacie, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (solicitant):

ISRAEL

1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

DuoResp Spiromax Inhalation powder

1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume¹:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen¹:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume¹:

Budesonide / Formoterol fumarate dihydrate; 160 µg / 4.5 µg; 1 inhaler (120 doses)

For complete composition including excipients, see attached. ¹ Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ² La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ³

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché? ⁵

yes

Confidential



Certifikát o farmaceutickém přípravku

- Vydáván jako doklad o registraci v EU, USA nebo jiné „uznávané“ zemi
- Může také sloužit jako doklad, že LP je na trhu a pacientům k dispozici
- Je vydáván ve formátu doporučeném WHO
- Některé země vyžadují legalizaci CPP svým ministerstvem zahraničí v zemi, kde je CPP vydán

Registrace v EAEU (1)



EAEU - Eurasian Economic Union (Euroazijská ekonomická unie), dohoda podepsána v r. 2014 v Astaně). Registrace LP definována v r. 2017.



Členské země

Rusko

Kazachstán

Bělorusko

Arménie

Kyrgyzstán



Registrace v EAEU (2)

- Smyslem registrace v EAEU je harmonizovat registrační požadavky mezi jednotlivými zeměmi a vytvořit jednotný trh s léčivými přípravky.
- **2 základní typy žádostí podobné procedurám v EU:**
 - MRP** - žádost o registraci ve zvolené zemi a po schválení se podá žádost o uznání registrace v ostatních zemích (300 kalendářních dnů), MRP určená pro re-registraci již registrovaných LP (nejdříve RMS – Rusko, potom podání do ostatních zemí, kde je již LP také schválen)
 - DCP** – žádost o registraci se podá ve všech státech současně a jeden se vybere jako referenční (210 kalendářních dnů), určeno pro zcela nové LP
- EAEU dokumentace: 5 Modulů



LP schválené národně by měly být harmonizovány podle EAEU úmluvy do 31.12.2025, tak aby byla možnost obchodovat tyto LP ve všech zemích EAEU. Plány firem dle obchodování přípravků.



RUSKO (1)



CTD dossier

5 modulů – jako pro EAEU nebo jako v EU

- Reference na ruský lékopis
- **Vždy musí být ruští pacienti zahrnuti do klinického zkoušení**
- U specifických LP (monoklonálních protilátek) musí proběhnou testování toxicity nebo akutní toxicity

Tzv. **Normativní dokumentace** – překládaná do ruštiny

- Specifikace finálního přípravku a účinné látky, analytické metody a jejich validace

Transfer analytických metod – nutné pro lokální kontrolu přípravku, často problém v případě složitějších analýz

Registrační výměr, specifikace přípravku – pouze v ruštině



RUSKO (2)



2 hlavní registrační procesy

- národní registrační proces
- EAEU proces

Sbližování registračních požadavků
s EU

- CTD dokumentace, změny v registraci, prodloužení



Na druhou stranu v r. 2016 přijatý nový požadavek: **GMP inspekce výrobního místa ruskou autoritou**, EU/US GMP Certifikát již není uznáván.



Kazachstán



Národní registrace (& EAEU registrace)

Specifika (některá společná i pro ostatní země tohoto regionu):

- Pověření pro žadatele
- CPP certifikát
- GMP certifikát (EU uznávaný)
- Dokumenty legalizované a apostilované

Vzorky léčivého přípravku,
léčivé látky a nečistot pro 3 kompletní analýzy.

Možnost registrovat jen jedno výrobní místo.

Nové výrobní místo (i např. další místo sekundárního balení nebo testování) – nová registrace.

Změny – nejasně definované, často se mohou implementovat před podáním na úřad.



Ukrajina



Pokud je přípravek zaregistrován v některé z tzv. uznávaných zemí (USA, EU, BR, AU aj.), registrace je automaticky schválena za 10 pracovních dnů po podání žádosti o registraci.



Latinská Amerika

Země jižně od USA

- Jazyky: španělština, portugálština, francouzština
- Všechny lidské rasy
- Nejlidnatější země: Brazílie
- Velké rozdíly mezi zeměmi

Vedoucí regulační autority

- ANVISA – Brazílie
- COFEPRIS - Mexico



Latinská Amerika – Brazílie (1)

- Rozloha: 8,5 mil km² - 5. největší stát světa
- 212 mil obyvatel – 6. nejlidnatější stát světa
- Jazyk: portugalština

|



Latinská Amerika – Brazílie (2)

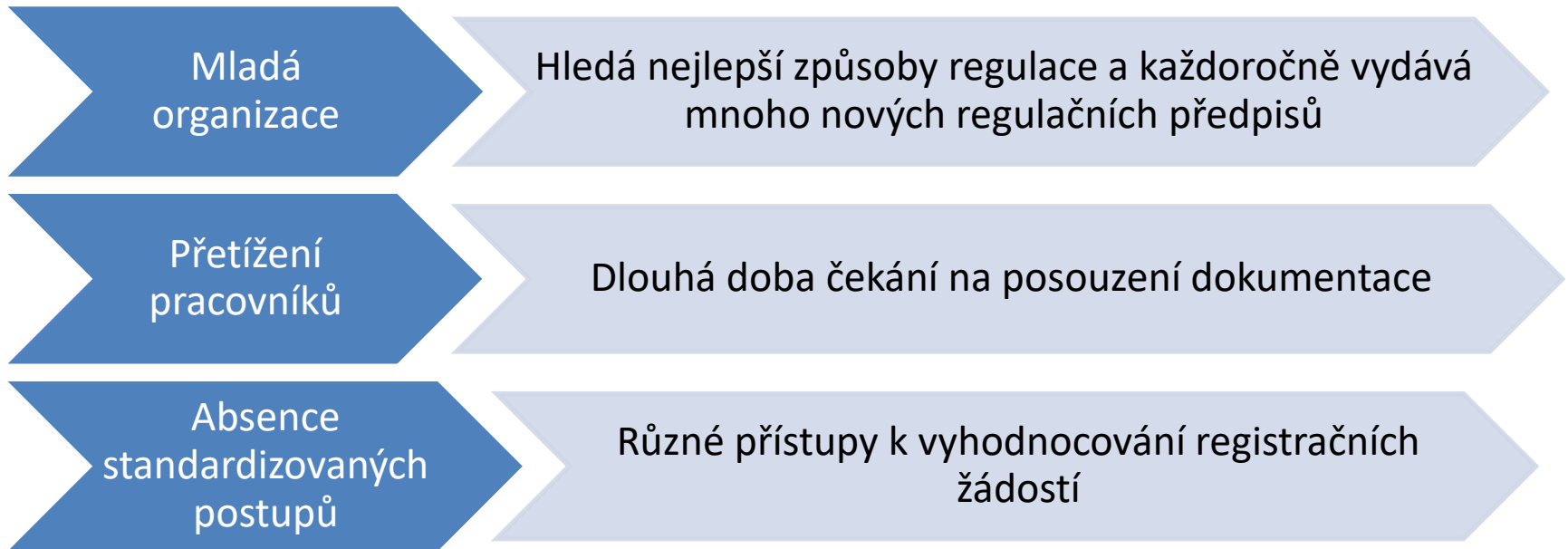
Registrační úřad **ANVISA**

- Schvaluje léčivé přípravky, potravní doplňky, reguluje trh s potravinami
- Jeden z nejnáročnějších úřadů – mnoho lokálních specifik
- Asi třetina podaných žádostí je zamítnutých (stabilita/degradační produkty, kontrola kvality LP a analytické metody, přísné lhůty na doplnění)

|



Latinská Amerika – Brazílie (3)



Domluvit jednání s ANVISA je obtížné, ale nutné

Průměrná doba schválení 1,5 roku

Velké množství zamítnutých žádostí bez žádosti na doplnění (DL) a bez šance aktualizovat dokumenty

Latinská Amerika – Brazílie (4)



Kontakt možný jen emailem



Schůzka s Anvisa před podáním žádosti je téměř nutností – i tak je výstup často nejednoznačný

Latinská Amerika – Brazílie (5)



- Kontrola, zda jsou splněny všechny reg. požadavky

- Výsledky klinických zkoušek
- BE a PK studie
- Texty obalů, SmPC
- Profil bezpečnosti

- Drug Master File
- Postup výroby
- Stabilitní studie
- Kontrola kvality

- Schválení
- Zamítnutí

Riziko zamítnutí

Odpověď na připomínky – 60 - 120 dnů

Latinská Amerika – Brazílie (6)



Latinská Amerika – Brazílie (7)

Doba registrace:

- V současnosti průměrně 1,5 roku
- V minulosti nové přípravky (NTE) více než 3 roky – první připomínky po 16 měsících
- Generické přípravky 4 roky – první připomínky po 3 letech
- Čas na odpověď 30 dnů (+ 30 dnů)

Formát žádosti:

- e-CTD



Latinská Amerika – Mexico

Registrační úřad



- Nutnost jednání s registračním úřadem před podáním žádosti o registraci
- Velmi byrokratické předpisy
- U všech generik je vyžadována lokální studie bioekvivalence
- Několikastupňové připomínky
- Schválení většinou za 2 roky od podání žádosti o registraci

Latinská Amerika – ostatní

Argentina - relativně snadná registrace, pokud je LP schválen v EU nebo USA

Chile, Peru, Paraguya – společné obaly,

Peru, Brazílie, Venezuela - stability LP Zóna IVb

Většina zemí Latinské Ameriky

- transfer analytických metod



Upřednostnění lokálních výrobců na úkor kvality léčivého přípravku.

Ostatní země nejsou vzhledem k ekonomické situaci a velké korupci pro výrobce léčivých přípravků atraktivní. Příklad: **Venezuela** – na okraji zájmu farmaceutických firem

Shrnutí

- ❖ Nutnost výborného registračního zástupce/týmu
- ❖ Nezbytná úzká spolupráce registračního zástupce s globálním registračním týmem (časté telekonference)
- ❖ Výborná znalost prostředí a mentality lidí
- ❖ Velká flexibilita a trpělivost RA
- ❖ Nutnost registrace v EU/USA - CPP
- ❖ Registrace výrobního místa v některých zemích
- ❖ Nutnost provedení místní „gap“ analýzy před podáním žádosti
- ❖ Neustálé sledování legislativy a vzdělávání se





Děkuji za pozornost

Zkratky

LP – léčivý přípravek

MAA – Marketing Authorisation Application (žádost o registraci)

MA – Marketing Authorisation (registrační výměr = možnost uvádět LP na trh)

NP – National Procedure (Národní procedura)

CTD – Common Technical Document (typ registrační dokumentace)

CPP – Certificate of Pharmaceuticals Product (Certifikát o přípravku)

DL – Deficiency Letter (připomínky úřadu)

PSUR – Periodic Safety Data Report

PhV – Pharmacovigilance

TC – Telekonference

RA – Regulatory Affairs

ROW – Rest of the World (země mimo EU, US, Kanadu, Japonsko)

GM – Growth Market (alternativa pro zkratku ROW)

IM – International Market (alternativa pro zkratku ROW)

EEU - Eurasian Economic Union

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

SOP – Standardní operační postup