



Registrace v MENA & APAC

Jarmila Vránová jarmila.vranova@tevapharm.cz

13. 5. 2022

OBSAH

Specifika registrací LP v zemích v MENA & APAC

- **MENA** – Middle East and North Africa

- Alžír, Maroko, Tunis
- SAE, Saudská Arábie
- Turecko
- Izrael



- **APAC** – Asia-Pacific

- Japonsko
- Austrálie
- Jižní Korea
- Čína



Specifika zemí mimo EU/USA



Velmi specifické a někdy nejasně definované požadavky – regulace není tak jasná jako v USA nebo 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**

Výjimky: např. Austrálie, Japonsko mají jasně definované požadavky

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. ³ Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁵

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



CPP - 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 a apostilaci CPP svým ministerstvem zahraničí v zemi, kde je CPP vydán

MENA země – registrační specifika (1)

Map of Middle East and North Africa region¹



¹Note: The disputed territory of Western Sahara is not depicted separately from Morocco, which currently administers the region.

Source: USDA, 2015

MENA region (Middle East and North Africa) zahrnuje země Arabského poloostrova a severní Afriky – klíčové země:

Saudská Arábie, UAE, Kuwait, Egypt, Maroko, Alžír, Tunis, Izrael

MENA země – registrační specifika (2)

- Diverzifikované požadavky – asi 60 nezávislých registračních úřadů - požadavky na dokumentaci neodpovídají mezinárodním standardům, procedury jsou často nejasné, mnoho lokálních specifik
- Levná lokální generika a levná padělaná léčiva - podmínky tak demotivují zahraniční firmy
- V posledních letech - snaha sblížit registrační požadavky s požadavky EU a US (Saudská Arábie, Jordánsko a Egypt)
- Důležitý je výběr země původu – „country of origin“ – zdroj CPP – registrace LP v zemích MENA není možná bez předchozí registrace v Evropě nebo USA
- Četná prohlášení - „pork content declaration“, „alcohol free certificate“, „prize certificate“
- Lhůty jsou autoritami dané, ale často se nedodržují (průměrná doba registrace: 12 – 24 měsíců)

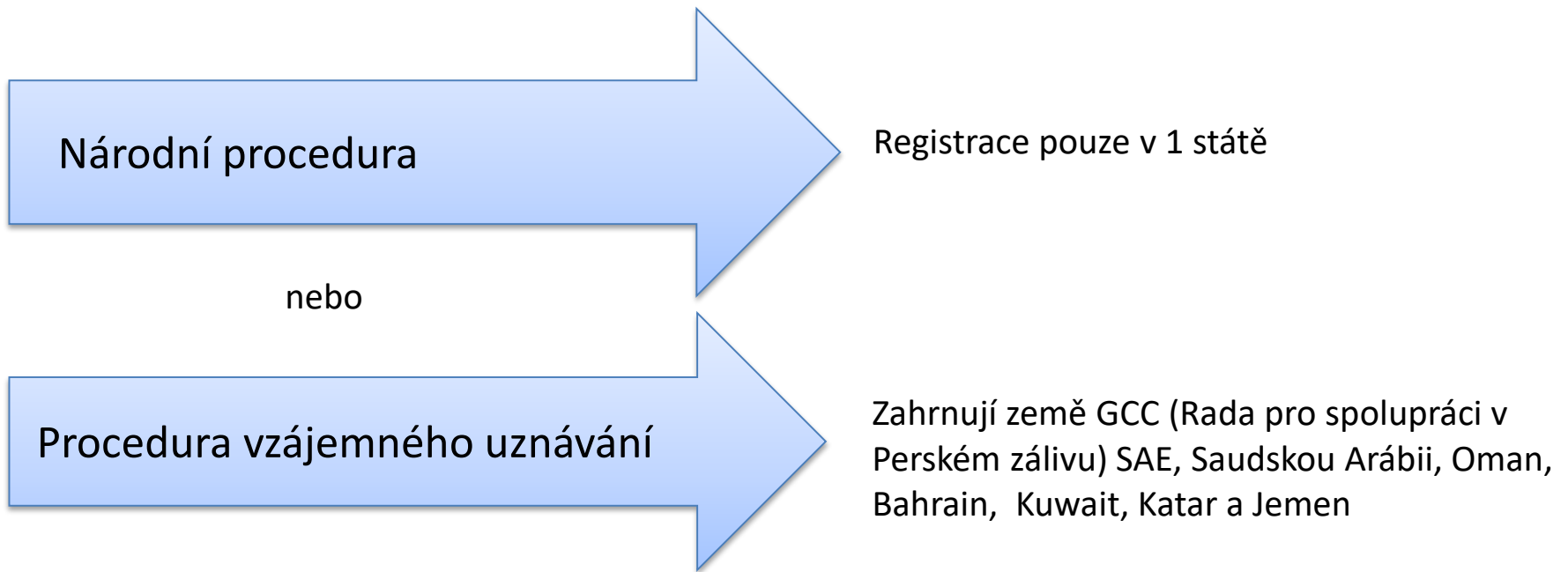
Co je nutné si uvědomit a přizpůsobit se tomu

Politická, kulturní a náboženská specifika – i uvnitř regionu nutnost specifického přístupu ke každé zemi

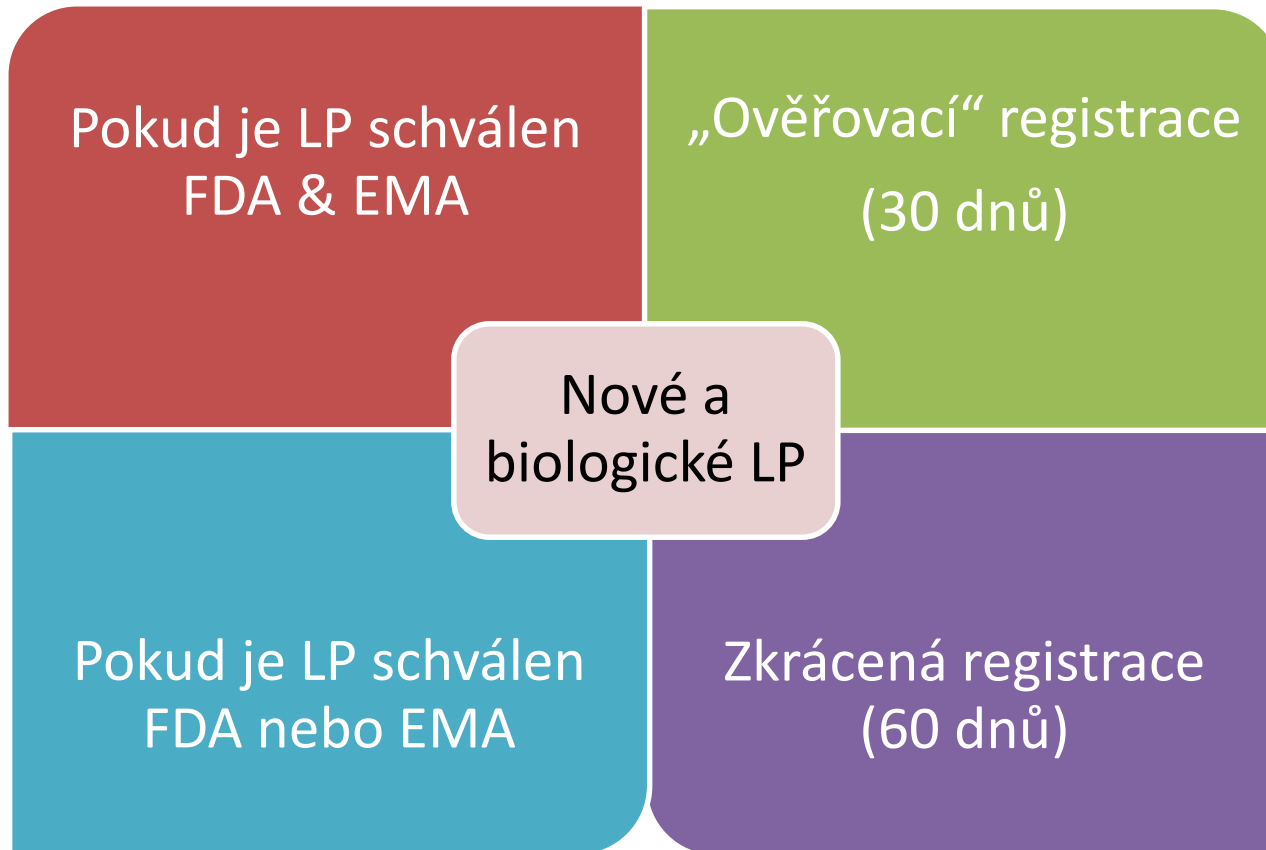
Absolutní nutnost mít zkušeného agenta/zástupce s dobrými kontakty a vazbami na úřady i lékaře

MENA země – registrační procedury (3)

2 hlavní typy registračních procedur



MENA země – Saudská Arábie (4)



MENA země – registrační specifika (5)

V některých zemích je vyžadována před registrací LP registrace výrobní farmaceutické firmy. Co to znamená?

GMP inspekce výrobního místa provedená příslušnou autoritou – velmi specifická („papírová“ inspekce v době COVIDu)

- Kontrola výroby LP a všech souvisejících dokumentů
- Firmy musí platit všechny náklady spojené s inspekcí
- Musí dodržet náboženské zvyklosti
- Vyhnout se politickým a náboženským diskuzím
- Vzít do úvahy odlišný postoj k ženskému pohlaví
- Respektovat všechny požadavky auditorů, byť nemusí přímo souviset s daným LP



Izrael

Požadavky téměř shodné s požadavky v EU

2 přístupy:

- Přípravek se vyrábí v Izraeli
- Přípravek se vyrábí mimo Izrael

Požadavky i časové lhůty jasně dané, ale nedodržují se



Zajímavosti:

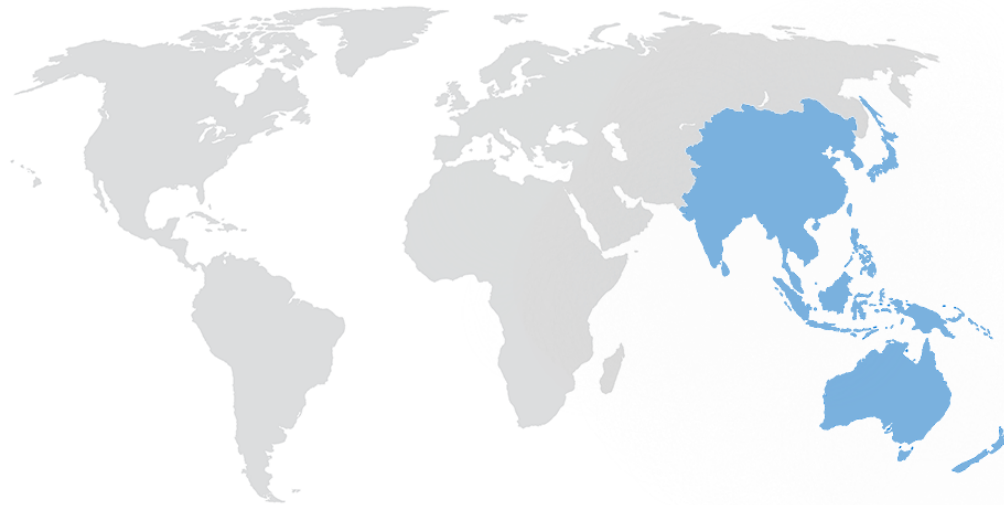
- Teva Izrael je největší generický výrobce léčiv
- Glatiramer acetate (Copaxone) – originální lék na roztroušenou sklerózu
- Azilect (Rasagilin) - originální lék na Parkinsonovu chorobu
- Ajoyv (Fremanezumab) – originální lék na prevenci migrény
- Celosvětový leader v biotechnologiích. V zemi je přes 160 biotechnologických firem, 300 farmaceutických, 600 firem vyrábějících prostředky zdravotní techniky (1. na světě v patentech prostředků zdravotní techniky)
- Z 25 celosvětově nejúspěšnějších léků, které byly vyvinuty v průběhu posledního desetiletí, bylo 7 úplně či z velké části vyvinuto v Izraeli (vysoká úroveň univerzit a vědeckých pracovišť)
- největší investice do vědy a výzkumu na světě
- podle WHO má Izrael nejlepší polní nemocnice na světě

APAC (1)

Východní, jižní a jihovýchodní Asie a Oceánie

Čína, Japonsko, Austrálie, Nový Zéland, Hong Kong, Jižní Korea, Indonésie, Malajsie, Singapur, Thajsko, Vietnam

Různé registrační požadavky – vysoce specifické pro některé země navzdory snahám o harmonizaci s pokyny ICH, EMA nebo FDA.



APAC (2)

Specifika

- Dokumenty nad rámec EU dokumentace: např. detailní popis analytických metod
 - v EU/US – odkaz na lékopisný článek Ph.Eur./USP vs SOP
 - Seznam dodavatelů pomocných látek a primárních i sekundárních obalů
 - Detailní informace o účinných látkách (DMF)
 - Tzv. „raw data“ – chromatogramy, záznamy z analytického testování, záznamy z výroby určitých šarží

Podání takových dokumentů na lékovou agenturu následně ztěžuje tzv. „maintenance“ – udržování dokumentů v platných verzích a zvyšuje náročnost na podávání změn v registraci.



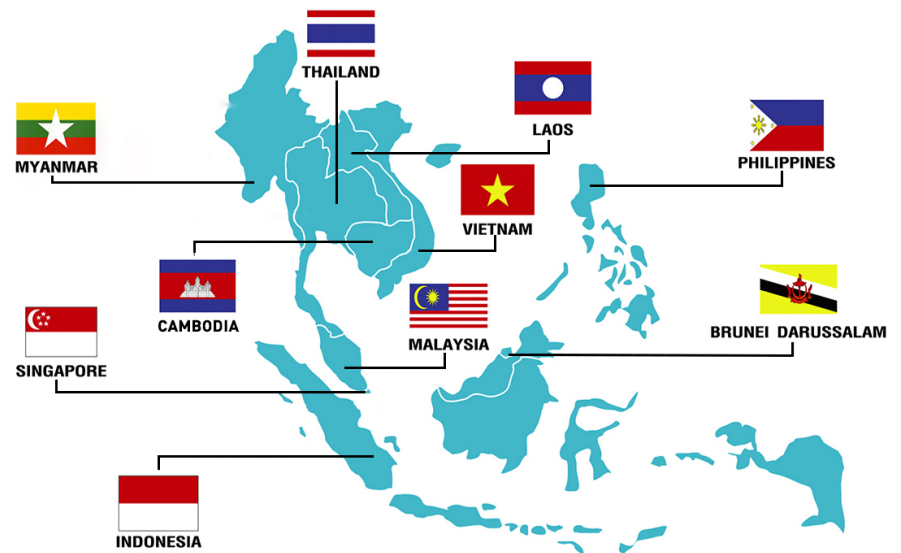
ASEAN země (1)

Sdružení národů jihovýchodní Asie (Association of Southeast Asian Nations):
Indonésie, Malajsie, Filipíny, Singapur, Thajsko, Brunej, Kambodža, Laos, Myanmar a Vietnam

Neexistují postupy vzájemného uznávání –
ztěžuje se tak dostupnost některých léčiv.

Uznávání GMP inspekcí výrobních míst -
Indonésie, Malajsie, Thajsko a Singapur jsou
členy PIC/S.

Spolupráce s ostatními zeměmi regionu:
Jižní Korea, Austrálie, Čína, Nový Zéland.



ASEAN země (2)

- CTD dokumentace akceptovaná, ale musí být doplněna místními administrativními a právními údaji, např. autorizace dokumentů
- ASEAN vyvinul tzv. ACTRs (ASEAN common technical requirements) – vedoucími zeměmi této aktivity jsou Indonésie, Thajsko, Filipíny, Malajsie
- Singapur a Malajsie – zavedly první on-line podání žádostí o registraci, prodloužení i změny
- CPP – legalizované a dokladující, že přípravek je v zemi výroby na trhu
- Podání dokumentace v papírové podobě v mnoha zemích (jasně dané pokyny jak má tištěný dokument vypadat)
- Malajsie, Indonésie – Halal certifikace
- Stability LP Zóna IVb: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ (horko a vysoká vlhkost)
- Pharmacovigilance: plán implementovat harmonizovaný systém, podobný jako má EMA (Thajsko, Singapur, Indonésie)
- Systém změn postupně zaváděn: Velké a Malé - Není status pro změny „do and tell“
- Významné specifikum: možnost registrace pouze jednoho výrobního místa a jednoho místa balení
- Dlouhé schvalování lhůty





Čína



Nejlidnatější země světa – 1,4 mld obyvatel

- Peking je jedním z měst, které vykazují největší znečištění vzduchu na světě
- znečištění vzduchu je nyní tak závažné, že Státní zdravotní ústav v Číně uvádí, že průměrný osmnáctiletý obyvatel Pekingu stráví v průměru 40 % zbývajícího života ve stavu nemoci
- Problémy s pitnou vodou
- Skandály se zdravotně závadnými vakcínami, léky, potravinami
- Covid-19
- Padělky – nová legislativa r. 2020
- Zavádění nových předpisů – 2015-dosud
- Není snadné dostat se s LP na čínský trh – nejasná legislativa a upřednostnění místních výrobců



Čína – jaké jsou registrační procesy

Různorodé

- Nutnost projednat s CFDA typ žádosti - 5
- Nutnost projednat akceptaci klinického zkoušení
- Mnoho předpisů je ve stadiu diskuze
- Předpisy se často mění, aniž by byly oficiálně oznámeny

Přísné

- Zvyšující se nároky na kvalitu léčivých přípravků
- GMP Inspekce
- Zamítnuté žádosti > 30 %

Pomalé

- Registrační proces (+studie bioekvivalence) - 7 let
- Nové předpisy: možnost využití mezinárodních studií a zkrácení doby registrace na 1 rok



Jižní Korea



Registrační proces:

- „Safety & Efficacy“ pre-review process“ – je nebo není nutné další klinické zkoušení?
- CMC žádost – ověření, zda dokumentace splňuje požadavky MFDS

Problémy:

- Velká část dokumentace je přeložena do korejštiny
- Komunikace přes agenta je často nejasná a dochází k nepřesné interpretaci požadavků autority
- Připomínky z Autority mohou přicházet kdykoliv, jsou často telefonické a nejsou konsolidované
- GMP Inspekce výrobního místa je nutná před vydáním registračního rozhodnutí (pro biologické přípravky)
- Transfer analytických metod před uvedením přípravku na trh (lokální propouštění přípravků)



Austrálie

Velmi jasné registrační požadavky, podobné EU

Časové lhůty většinou dodržovány

eCTD dokumentace

Registrace firmy před registrací přípravku (uznání PIC/S)

Registrace má 8 fází:

1. „Před – podání“ (1,5 M) „planning letter“
2. Podání (do 1 měsíce „notification letter“)
3. První posouzení (4 M)
4. Odpověď na první připomínky (30 – 60 dnů)
5. Druhé kolo připomínek (1M) – nemusí být
6. Posouzení expertem (2M)
7. Rozhodnutí (2M) – „decision letter“
8. Administrativní rozhodnutí (1M)

Austrálie & Nový Zéland – mívají společné obaly LP



Australian Government

Department of Health
Therapeutic Goods Administration



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



A gravel path winds through a forest in autumn. The path is covered with fallen yellow and orange leaves. The trees on either side have green and yellow foliage. In the background, there are mountains under a clear blue sky.

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