



NOVÉ POKYNY A SOUHRN REVIZÍ STÁVAJÍCÍCH POKYNŮ TÝKAJÍCÍ SE KLINICKÝCH POŽADAVKŮ NA REGISTRACI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

PharmDr. Marina Feřtek

Oddělení posuzování preklinické a klinické dokumentace

Obsah prezentace

Nové pokyny

- Klinický vývoj lékových forem s modifikovaným uvolňováním
- Product-specific guidelines

Revize CHMP a PKWP pokynů

- Klinický vývoj fixních kombinací

Notice to Applicants

Pokyn na klinický vývoj lékových forem s modifikovaným uvolňováním

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

 Platnost od 1.6.2015

 Nahrazuje NfG on oral and transdermal MR products (CPMP/EWP/280/96 Corr*) a Points to Consider on Clinical Requirements of MR Products Submitted as a Line Extension of an Existing Marketing Authorisation

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

 3 části:

- Nová léčivá látka v lékové formě MR
- MR jako line extension už registrovaného IR
- Generika MR originálu

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

Nově:

- Pokyn na klinické požadavky i.m. a s.c. depotních injekčních forem
- Možnost waiveru steady state bioekvivalenčních studií za určitých podmínek

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

 Kdy je nutné provést steady-state studii:

- pokud hrozí riziko akumulace léčivé látky
- pokud je variabilita vyšší během clearance než během uvolňování léčivé látky
- v případě nelineární kinetiky
- pokud jsou rozdíly v uvolňování léčivé látky nejvýraznější ve steady state, zejména v C_{min}

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

	Single dose fasting	Single dose fed	Multiple dose
$C_{\max}$	Ano	Ano	Ne
$AUC_{(0-t)}$	Ano	Ano	Ne
$AUC_{(0-\infty)}$	Ano	Ano	Ne
partial AUC_s	Ne	Ne	Ne
$C_{\max,ss}$	Ne	Ne	Ano
$C_{\tau,ss}$	Ne	Ne	Ano
$AUC_{(0-\tau)ss}$	Ne	Ne	Ano

Pokyn na klinické požadavky léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním (MR guideline)

- 🌀 Vliv alkoholu na uvolňování – *in vitro* studie
- 🌀 Vliv jídla na vstřebávání
- 🌀 Vliv excipientů, farmaceutický vývoj
- 🌀 Dose-dumping efekt

Product-specific guidelines

Product-specific guidelines

- Definují požadavky na bioekvivalenční studie konkrétních léčivých látek
- Účelem je zajistit konzistentní posuzování napříč evropskými procedurami (národní, DCP/MRP, centralizované)
- Zlepšení predikovatelnosti výsledku procedury

Product-specific guidelines

Formát

- Třída BCS
- Study design (single vs multidose, patient vs healthy, fasting vs fed...)
- Jaký analyt v jakém médiu
- Sledované farmakokinetické parametry

Product-specific guideline - voriconazole

BCS Classification**	BCS Class: ☐ I ☐ III ☒ Neither of the two Background: Voriconazole is a low solubility compound.
BE Study design	single dose cross-over
	healthy volunteers

Product-specific guideline - voriconazole

	☒ fasting ☐ fed ☐ both ☐ either fasting or fed
	Strength: 200 mg for the tablets because it is the highest strength, 200 mg for the 40 mg/ml powder for the oral suspension (in line with comparison highest tablet strength)
	Number of studies: one single dose study for tablets, one single dose study for the oral suspension
Analyte	☒ parent ☐ metabolite ☐ both
	☒ plasma ☐ blood ☐ urine
	Enantioselective analytical method: ☐ yes ☒ no
Bioequivalence assessment	Main pharmacokinetic variables: AUC_{0-t} , C_{max}
	90% confidence interval: 80.00– 125.00

Product-specific guidelines

- ☉ Sunitinib
- ☉ Capecitabine
- ☉ Carglumic acid
- ☉ Dasatinib
- ☉ Emtricitabine/tenofovir
- ☉ Erlotinib
- ☉ Imatinib
- ☉ Memantine
- ☉ miglustat
- ☉ Oseltamivir
- ☉ Posaconazole
- ☉ Repaglinide
- ☉ Sirolimus
- ☉ Sorafenib
- ☉ Tadalafil
- ☉ Telithromycin
- ☉ voriconazole

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

 EMA/CHMP/281825/2015

 Veřejné připomínkování do 15.11.2015

 Nahrazuje pokyn CHMP/EWP/240/95 Rev.1

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

- ☞ Pokyn se zabývá požadavky na klinický vývoj fixních kombinací bez ohledu na právní základ žádosti
- ☞ Nutné farmakologické a medicínské odůvodnění kombinace
- ☞ Podíl monokomponent na celkové účinnosti kombinace a pozitivní benefit/risk
- ☞ Ověřit, zda jsou doložená data relevantní pro daný přípravek

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

Požadavky na add-on indikaci

- PK interakce léčivých látek; waiver interakčních studií pokud jsou interakce dobře známe a kombinace již zavedena
- PD studie za účelem porozumění farmakologických vztahů léčivých látek; waiver pokud jsou studie účinnosti
- Studie účinnosti za účelem průkazu superiority kombinace nad monokomponentami

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

 Požadavky na fixní kombinaci určenou k zahájení léčby

- PK a PD – stejné požadavky jako u add-on indikace
- Studie účinnosti – záleží na rationale fixní kombinace (zlepšení účinnosti jedné monokomponenty přidáním druhé monokomponenty, zlepšení bezpečnostního profilu, apod.)

Pokyn na klinický vývoj fixních kombinací

 Generické fixní kombinace (včetně substituční indikace)

- Průkaz bioekvivalence s originálem
- Průkaz bioekvivalence s monokomponentami

Poznámka: co-preskripční data monokomponent a účinnost kombinace v porovnání s monokomponentami

Další pokyny

Další pokyny

- 👁 Use of phthalates as excipients in human medicinal products (EMA/CHMP/SWP/362974/2012) – platná
- 👁 Biosimilars containing biotechnology-derived proteins as active substances (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1)– platnost červenec 2015
- 👁 Investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/ 539146/2013)– draft
- 👁 Pokyny na klinický vývoj léků pro specifická onemocnění

Další pokyny

Pokyny na klinický vývoj léků pro specifická onemocnění

- Clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (EMA/CHMP/336243/2013)
- Clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (EMA/CHMP/41230/2015)
- Clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis (EMA/CHMP/51230/2013)

Notice to Applicants

Revize NtA

- ☞ Probíhající revize se mimo jiné týká právního základu žádostí o registrace podle článku 10a (tzv. literární žádost)
- ☞ Zatím platí verze z června 2013



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz