



LITERÁRNÍ ŽÁDOSTI (REGISTRACE WELL-ESTABLISHED USE)

MVDr. Tomáš Radiměřský

Oddělení posuzování preklinické a klinické
dokumentace

Obsah:

 Úvod

 Požadavky a nároky

 Vhodné/Nevhodné příklady

Úvod

- ☞ Registrace LP musí v EU vždy probíhat pod určitým právním základem
- ☞ Základní (právní) požadavky na registraci léčiv jsou uvedeny ve Směrnici 2001/83/EC a v Nařízení 726/2004
- ☞ Požadavky na registrační dokumentaci vyplývající ze zvoleného právního základu uvedeny v NtA, Vol. 2A a 2B
- ☞ Volba právního základu (PZ) registrace je VŽDY na žadateli

Úvod II

-  **CMDh nedoporučuje podávat žádosti pod právním základem 10a v případě, že existuje referenční přípravek**
-  **Léčivá látka je považována za well-established, pokud má zavedené léčebné použití alespoň 10 let v EU při doložené účinnosti a bezpečnosti**

Základní pojmy

- 👁 Well-established medicinal use, dobře zavedené léčebné použití, literární registrace, bibliografická registrace
- 👁 Právní základ: článek **10a** směrnice 2001/83/EC
 - **Samostatná registrace** doložená úplnou registrační dokumentací
 - ✓ Farmaceutická část (modul 3): vlastní data žadatele
 - ✓ Preklinická (modul 4) a klinická (modul 5) část: **literární data** nahrazující vlastní studie žadatele

Zásadní požadavky I

 Pro léčivou látku doložit **v dané terapeutické indikaci**, že splňuje 5 podmínek WEU:

- Čas
- Kvantitativní rozsah užití v lékařské praxi
- Geografický rozsah užití
- Farmakovigilanční sledování (monitoring bezpečnosti)
- Vědecký zájem o substanci a koherence dat

Odůvodnění v modulu 1.5.1 + napříč moduly 4 a 5

Zásadní požadavky II

 **Pozor na ochranu dat!**

 **Bridge** mezi hodnoceným léčivým přípravkem a předloženými literárními daty o bezpečnosti a účinnosti:

- Bioekvivalenční studie, BCS biowaiver, waiver na LF – systémově působící léčivé látky
- Průkaz ekvivalence – lokálně působící léčivé látky (variabilní)

Modul 2 – preklinické a klinické overview

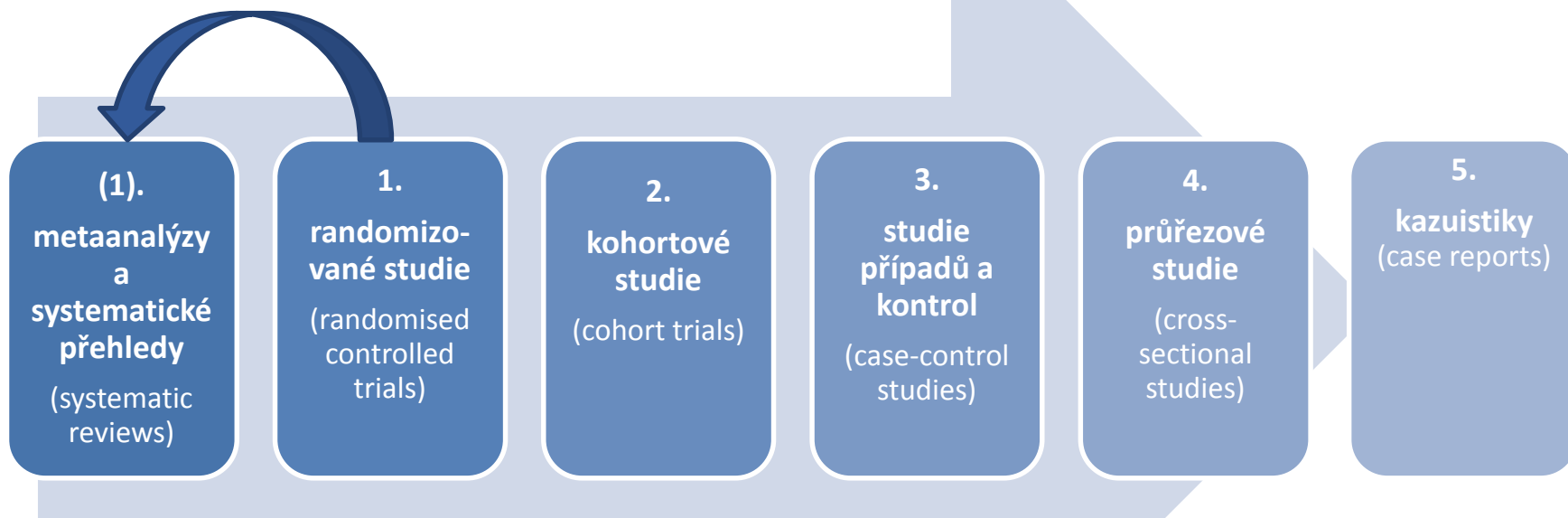
- 👁 **Náležitosti dle NtA Volume 2B**
- 👁 **Uvedeny citace s odkazy na literární reference nacházející se v Modulu 4 a 5**
- 👁 **Vhodné je na závěr overview uvést např. očíslovaný seznam lit.referencí korespondující s M4 a M5**

Modul 4 a 5

- 👁 náležitosti dle NtA Volume 2B
- 👁 preklinické a klinické literární reference citované v příslušných overview
- 👁 literární reference musí být předloženy ve fulltextové verzi a v anglickém jazyce (u národní žádosti o registraci možné v češtině)

Jak nakládat s literaturou?

Hierarchie literárních referencí



Příklady nevhodně zvoleného právního základu 10a

👁 Léčivá látka registrována desítky let – existuje ref. přípravek.

👁 Stovky literárních referencí – jsou relevantní? Různé lékové formy, síly/soli a terapeutické indikace...

➡ Volba jiného právního základu NEBO kritická diskuse v overview, kvalita převyšující kvantitu.

Příklady nevhodně zvoleného právního základu 10a

- 👁 Léčivá látka registrována desítky let – existuje ref. přípravek.
- 👁 Literární reference jsou desítky let staré a s limitacemi – nedostatečně podporují pozitivní B/R.



Volba jiného právního základu.

Příklady nevhodně zvoleného právního základu 10a

Kombinovaný LP:

- Léčivé látky registrovány v použití samostatně déle než 10 let.
- Literární reference téměř pouze na monokomponentní použití, nicméně v praxi se látky používají kombinovaně.

 Volba vhodnějšího právního základu NEBO
podrobnější diskuse o společném použití a relevantní
doložení společného použití.

Příklady vhodně zvoleného právního základu 10a

- 👁 Léčivé látky se používají hojně v rozmezí terapeutických dávek – tomu odpovídá různá kvalita literatury a poměrně široké indikace.
- 👁 Nemožnost/Nevhodnost provedení BES– biowaiver?

 Mohu zvolit jiný právní základ? ANO/NE

Příklady vhodně zvoleného právního základu 10a

- 👁 Léčivá látka splňuje časové požadavky WEU, ale na trhu není referenční přípravek – zanikl, nebo se vyrábí IPLP.
- 👁 Je možné k takovému léčivému přípravku a terapeutické indikaci dohledat relevantní literaturu.

➡ Důležitá bude rozvaha nad kvantitativním rozsahem použití a vědecký zájem o substanci.

Příklady vhodně zvoleného právního základu 10a

- ☉ Rostlinné léčivé přípravky s WEU monografií
 - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>

Závěrem:

- 👁 Místo při registraci LP.
- 👁 WEU je Full application.
- 👁 Modul 1.5 + bridge.
- 👁 Pečlivé zpracování literárních referencí.



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