



## Registrace v ROW („zbytek světa“)

Jarmila Vránová [jarmila.vranova@tevapharm.cz](mailto:jarmila.vranova@tevapharm.cz)

17. 5. 2021

# OBSAH

## Specifika registrací LP v zemích tzv. ROW (GM/IM)

- MENA
- ASEAN
- Jižní Korea
- Čína
- Austrálie
- EURASIE – Rusko & EEU
- Kazachstán, Ukrajina
- Latinská Amerika - Brazílie



# Specifika zemí označovaných jako „Rest of the world“ – „zbytek světa“



- 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**

# CPP - jeden z nezbytných dokumentů



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Certificate: 01/15/85037  
Request: 54504

## Certificate of a Medicinal Product<sup>1</sup> Certificado de Medicamento<sup>1</sup> Certificat de Médicament<sup>1</sup>

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)<sup>2</sup> and amount(s) per unit dose or unit volume<sup>1</sup>:  
Principio(s) activo(s)<sup>2</sup> y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen<sup>1</sup>:  
Substance(s) active(s)<sup>2</sup> et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume<sup>1</sup>:

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

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

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? <sup>3</sup>  
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? <sup>3</sup>  
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché? <sup>3</sup>

**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



# MENA země – registrační specifika

Map of Middle East and North Africa region<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Note: 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

- 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

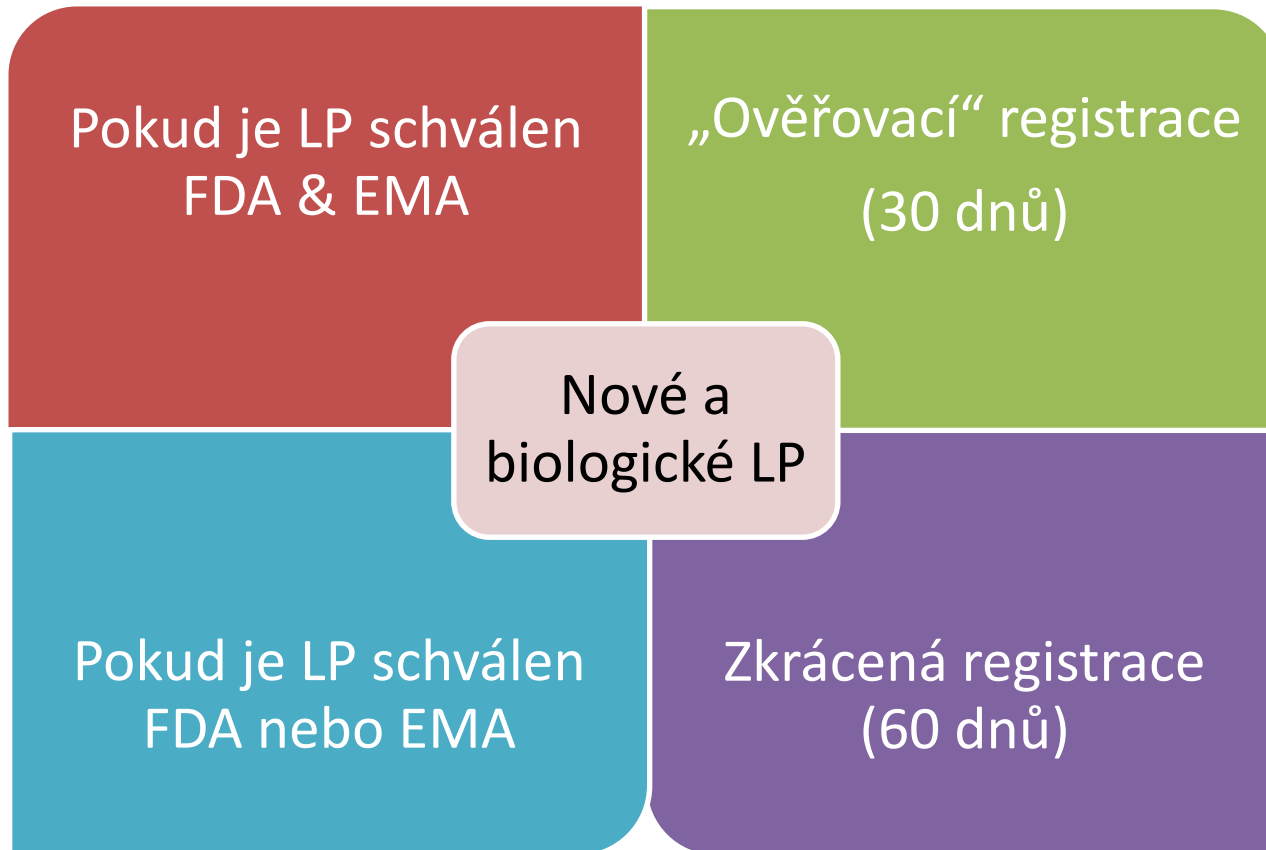
Absolutní nutnost mít zkušeného agenta/zástupce s dobrými kontakty a vazbami na úřady i lékaře

# MENA země – registrační procedury

2 hlavní typy registračních procedur



# MENA země – Saudská Arábie





# MENA země – registrační specifika

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 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



# ASEAN země (1)

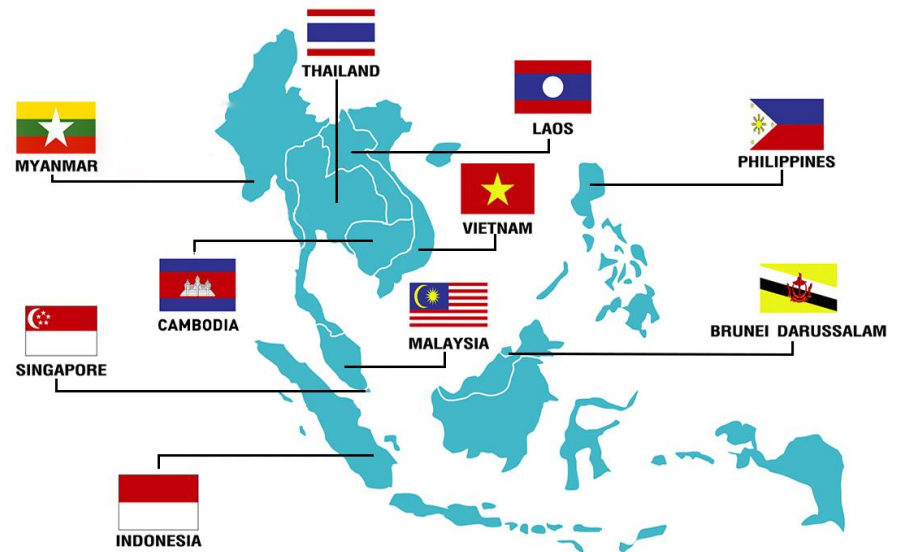
Sdružení národů jihovýchodní Asie (Association of Southeast Asian Nations):  
**Indonésie, Malajsie, Filipíny, Singapur, Thajsko, Brunej, Kambodža, Laos, Myanmar a Vietnam**

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

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 jednoho výrobního místa a jednoho místa balení.
- Dlouhé schvalování lhůty





# Jižní Korea



## Registrační proces:

- „Safety & Efficacy“ pre-review process“ – je nebo není nutné další klinické zkoušení?
- CMC žádost

## 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
- Transfer analytických metod před uvedením přípravku na trh (lokální propouštění přípravků)



# 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



# 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

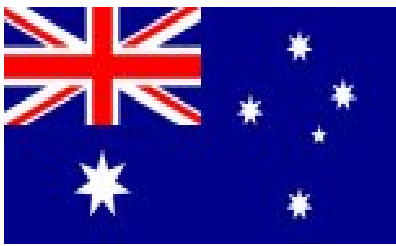
## Přísné

- 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





# Austrálie



Australian Government

Department of Health  
Therapeutic Goods Administration

**Velmi jasné registrační požadavky, podobné EU**

Časové lhůty většinou dodržovány  
eCTD dokumentace

Registrace firmy před registrací přípravku (uznání PIC/S)

**Registrace má 8 fází:**

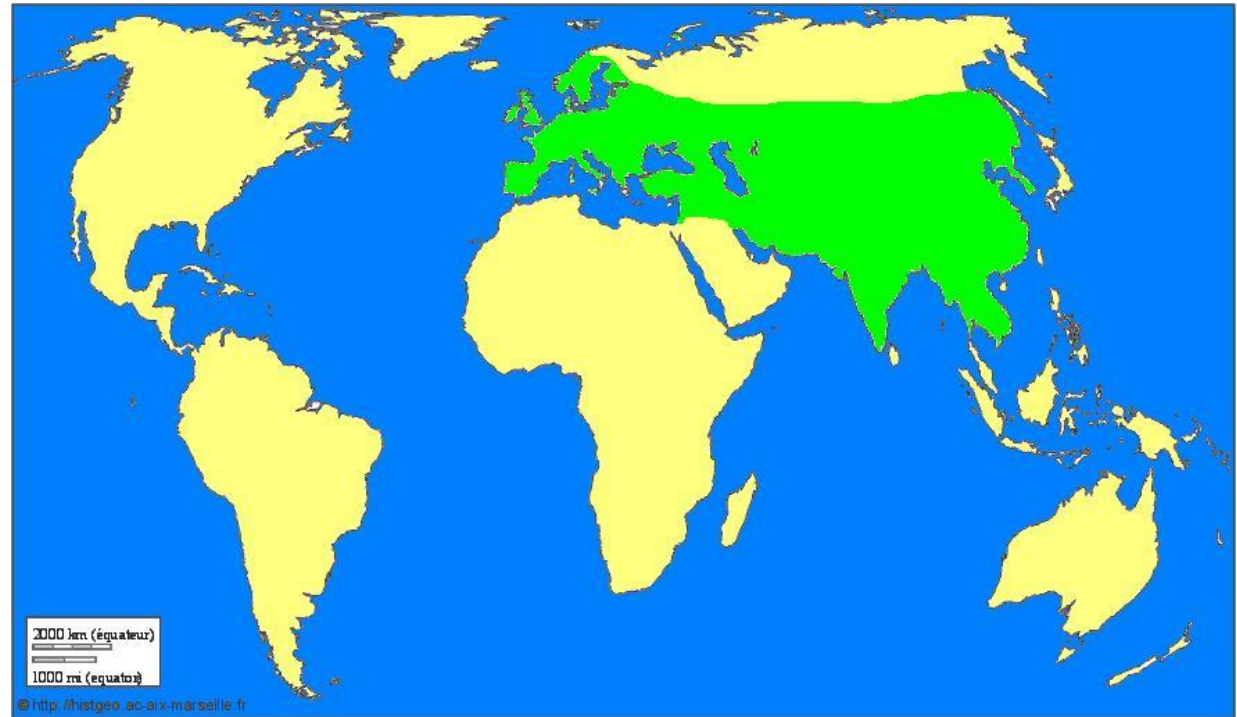
1. „Před – podání“ (1,5 M) „planning letter“
2. Podání (do 1 měsíce „notification letter“)
3. První posouzení (4 M)
4. Odpověď na první připomínky (30 – 60 dnů)
5. Druhé kolo připomínek (1M) – nemusí být
6. Posouzení expertem (2M)
7. Rozhodnutí (2M) – „decision letter“
8. Administrativní rozhodnutí (1M)

Austrálie & Nový Zéland – společné obaly



# EURASIE

- Geograficky se jedná o země Evropy a Asie
- Z pohledu farmaceutických firem a registrací:  
**země Evropy mimo země EU a země Asie**





# RUSKO (1)



## 2 hlavní registrační procesy

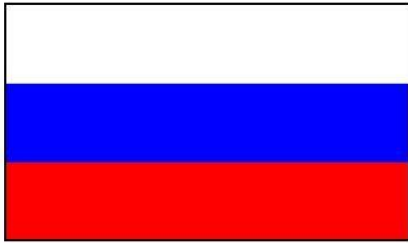
- národní registrační proces
- EEU proces

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.



# RUSKO (2)



CTD dossier

5 modulů – jako v EU

- 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

# Registrace v EEU (1)



EEU - 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 EEU (2)

- Smyslem registrace v EEU je harmonizovat registrační požadavky mezi jednotlivými zeměmi a vytvořit jednotný trh s léčivými přípravky.
- 2 základní typy žádostí podobné procedurám MRP a DCP v EU



LP schválené národně by měly být harmonizovány podle EEU úmluvy do 31.12.2025, tak aby byla možnost obchodovat tyto LP ve všech zemích EEU.





# Kazachstán



Národní registrace (& EEU 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 10 pracovních dnů po podání žádosti o registraci.



# Latinská Amerika

- Země jižně od USA
- 645,5 miliónů obyvatel
- Jazyky: španělština, portugálština
- Všechny lidské rasy
- Nejlidnatější země: Brazílie
- Velké rozdíly mezi zeměmi

## Vedoucí regulační autority

ANVISA – Brazílie

COFEPRIS - Mexico



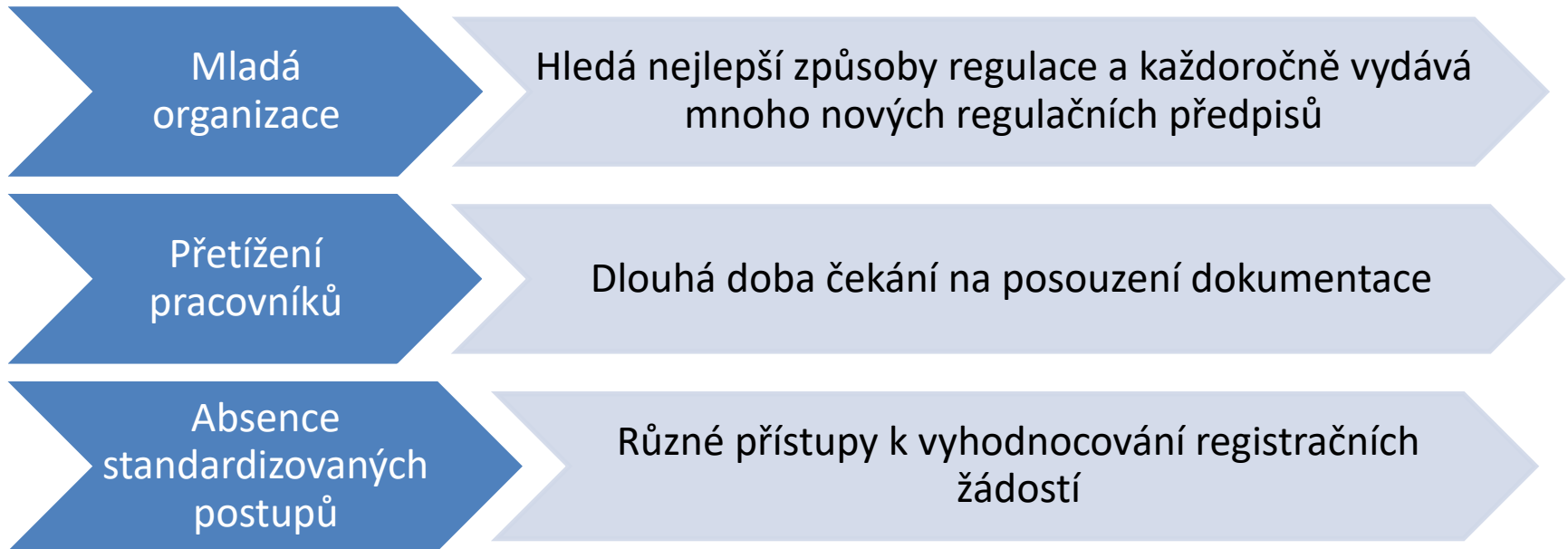
# Latinská Amerika – Brazílie (1)

Nejvlivnější země regionu – **ANVISA** registrační úřad

- 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)
- Jazyk: portugálština



# Latinská Amerika – Brazílie (2)



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 (3)



Kontakt možný jen emailem



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



# Latinská Amerika – Brazílie (4)



- 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 (5)



# Latinská Amerika – Brazílie (6)

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 – ostatní

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

**Mexiko** – místní bioekvivalenční studie pro všechna generika, nutnost schůzky s registračním úřadem

**Chile, Peru** – 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. Př.: **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