

Експертиза реєстраційного досьє. Ризики з референтних країн.

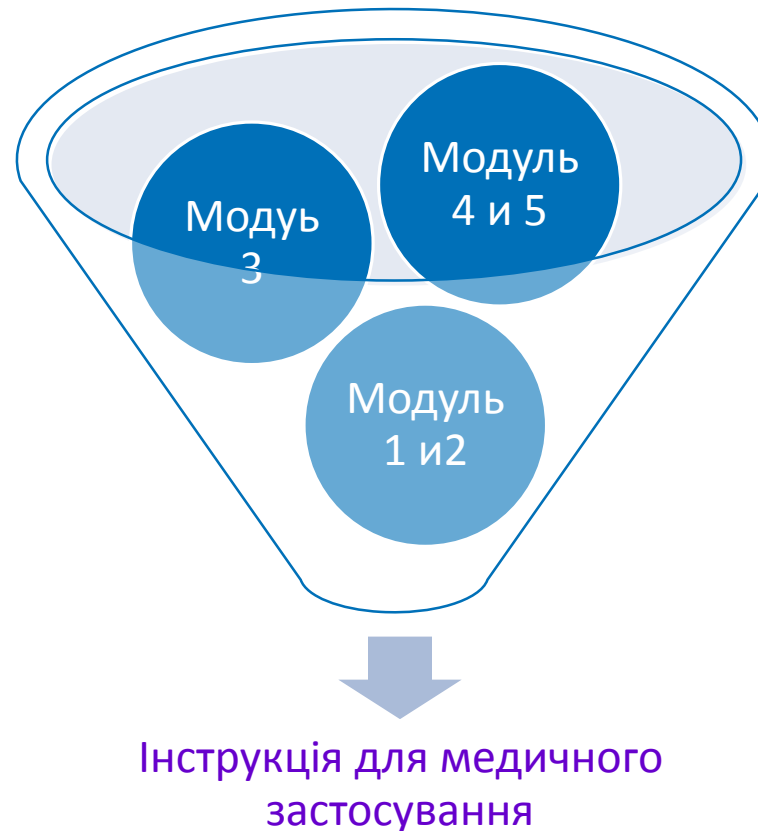
Костянтин Кузьменко
ЗАСТУПНИК ДИРЕКТОРА
З ПИТАНЬ РЕЄСТРАЦІЇ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ»

Що ми реєструємо?

Модель лікарського засобу, яка буде гарантувати те, що при дотриманні заявлених фізико-хімічних, фармакологічних властивостей при виробництві промислових серій ЛЗ, він буде мати таку ж якість та діяти на пацієнта так, як зазначено в матеріалах реєстраційного досьє.

Результат експертизи для СПОЖИВАЧА

Резюме реєстраційного досьє!



1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 року № 460) ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ (ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЮ), А ТАКОЖ ЕКСПЕРТИЗИ МАТЕРІАЛІВ ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО РЕЄСТРАЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ ПРОТЯГОМ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ. (далі – 460)

2. НАКАЗ від 03.11.2015 р. № 721 ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПОРЯДКУ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ ЩОДО АВТЕНТИЧНОСТІ РЕЄСТРАЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЯКИЙ ПОДАЄТЬСЯ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ З МЕТОЮ ЙОГО ЗАКУПІВЛІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЮ ОРГАНІЗАЦІЄЮ. (далі – 721)

3. Наказ № 1245 від 17.11.2016 р. Про затвердження Порядку розгляду реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), та матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення на лікарські засоби, які зареєстровані компетентними органами Сполучених Штатів Америки, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади, лікарських засобів, що за централізованою процедурою зареєстровані компетентним органом Європейського Союзу. (Далі – 1245)

460

Не більше **210** робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє на державну реєстрацію, триває експертиза матеріалів щодо лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію за повним досьє

Не більше 45 робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє, триває експертиза матеріалів щодо лікарських засобів, зазначених у пункті 9 та підпунктах 10.1 - 10.3 пункту 10 розділу V Порядку

Не більше **90** робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє, триває експертиза матеріалів щодо:

інших типів лікарських засобів

1245

Датою завершення розгляду реєстраційних матеріалів вважається дата підписання висновку керівником Центру. Строк розгляду реєстраційних матеріалів не може перевищувати **10** робочих днів.

У разі надання Висновку щодо реєстрації МОЗ протягом **7** робочих днів приймає рішення про державну реєстрацію лікарського засобу або відмову у такій, що затверджується наказом МОЗ.

721

1. Для проведення Експертизи Заявник подає до МОЗ заяву про державну реєстрацію лікарського засобу, який підлягає закупівлі спеціалізованою організацією (далі - Заява) (додаток 2), та документи згідно з переліком (додаток 3) в одному примірнику.
2. МОЗ протягом **1** робочого дня направляє до Центру Заяву та документи для проведення експертизи.
3. Після отримання Центром Заяви та документів Центр проводить Експертизу протягом **5** робочих днів.
4. За результатами Експертизи Центр складає Висновок, який протягом **1** робочого дня передає до МОЗ.

Які функції ДЕЦ

460	1245	721
<p>експертиза реєстраційних матеріалів на лікарський засіб</p> <p><u>Надаються рекомендації щодо ефективності, безпеки та якості.</u></p>	<p>розгляд реєстраційних матеріалів ... перевірка факту реєстрації (внесення змін до реєстраційних матеріалів) лікарського засобу компетентними органами ... без проведення експертизи матеріалів реєстраційного досьє</p> <p><u>Не надаються!</u></p>	<p>експертиза щодо автентичності реєстраційних матеріалів на лікарський засіб, який подається на державну реєстрацію з метою його закупівлі спеціалізованою організацією (далі - Експертиза) - перевірка факту підтвердження заявником або його уповноваженою особою автентичності перекладу</p> <p><u>Не надаються!</u></p>

Результати за час дії наказів

	460	1245	721
Зареєстровано	70	36	84
Відмовлено	0	13	19
Знято з розгляду	8	7	1

Станом на травень 2019

Кількість лікарських засобів зареєстрована в рамках програми прекваліфікації ВООЗ

Протягом періоду з 01.01.2015 - 01.04.2019 рр. до Державного Експертного Центру надійшло **35** реєстраційних форм по спільній процедурі реєстрації лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації:

Серед них:

Зареєстровано – 28;

Відмова в реєстрації – 7

Причини відмови

- різні виробничі дільниці, подані на реєстрацію та ті, що зареєстровані в ЕМА або прекваліфіковані ВООЗ;
- інформація в реєстраційному досьє надана не в поному об'ємі, і не відповідає чинним вимогам національного законодавства;
- дослідження біоеквівалентності не відповідають сучасним національним вимогам, або керівництвом ЕС;
- відсутність власних доклінічних та клінічних досліджень препаратів вакцин;
- інше...

Наявність ризиків

	460	1245	721
якість	+	?	?
Ефективність	+	+/-	?
Безпека	+	+/-	?
Генерик?	+	?	?
Інструкція для медичного застосування	+	?	?

+ є результати експертизи для складання вмотивованих висновків щодо ефективності, безпеки та якості ЛЗ

+/- можемо припускати, що ЛЗ ефективний та безпечний, оскільки зареєстрований в країні зі строгою регуляторною політикою

? Неможливо встановити ефективність, безпеку та якість лікарського засобу під час реєстрації

Так в чому ризик?

Далі – приклади для розуміння...

Progesterone

ДРЛЗ України	EMC (UK)	ANSM (France)
<p>УТРОЖЕСТАН®</p> <p>Дози по 100 та 200 мг</p> <p>Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону.</p> <p>Пероральне застосування</p> <p>– замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією);</p> <p>– безплідність при лютеїновій недостатності.</p> <p>Акушерські:</p> <p>– профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності;</p> <p>– загроза передчасних пологів.</p>	<p>UTROGESTAN 100MG CAPSULES</p> <p>Utrogestan is indicated for adjunctive use with estrogen in post-menopausal women with an intact uterus, as hormone replacement therapy (HRT)</p> <p>Method of Administration:</p> <p>Oral</p>	<p>PROGESTAN 200 mg, 100 mg, capsule molle ou capsule molle vaginale</p> <p>Voie orale</p> <p>Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier:</p> <ul style="list-style-type: none"> · syndrome prémenstruel, · irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, · mastopathies bénignes, · préménopause, · traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Progesterone

ДРЛЗ України	EMC (UK)	ANSM (France)
<p>Інтравагінальне застосування</p> <p>– Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин). - ---</p> <p>– Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності.</p> <p>– Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі.</p> <p>– Неможливість або обмеження перорального застосування препарату.</p>	<p>Utrogestan Vaginal 200 mg Capsules is indicated in women for supplementation of the luteal phase during Assisted Reproductive Technology (ART) cycles</p>	<p>Voie vaginale</p> <ul style="list-style-type: none"> · substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprivées (dons d'ovocytes), · supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), · supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, · en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse. <p>Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> · d'effets secondaires dus à la progestérone (sommolence après absorption par voie orale).
<p>COPYRIGHT© ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»</p>		

Levofloxacin

ДРЛЗ України	FDA (USA)	ANSM (France)
<p>Відсутні такі показання</p> <p>Протипоказання:</p> <p>Дитячий вік.</p>	<p>Inhalational Anthrax (Post-Exposure) LEVAQUIN[®] is indicated for inhalational anthrax (post-exposure) to reduce the incidence or progression of disease following exposure to aerosolized Bacillus anthracis in adults and pediatric patients, 6 months of age and older [see Dosage and Administration (2.2)].</p> <p>LEVAQUIN[®] is indicated for treatment of plague</p>	<p>Abrogée</p>

Risperidone

ДРЛЗ України	EMC (UK)	Canada
<p>РИСПОЛЕПТ</p> <p>симптоматичне лікування аутичних розладів у дітей віком від 5 років, у яких симптоми варіюють від гіперактивності до роздратованості (включаючи агресію, завдання собі тілесних ушкоджень, тривожність та патологічні циклічні дії)</p>	<p>RISPERDAL is indicated for the short-term symptomatic treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in conduct disorder in children from the age of 5 years and adolescents with subaverage intellectual functioning or mental retardation diagnosed according to DSM-IV criteria, in whom the severity of aggressive or other disruptive behaviours require pharmacologic treatment</p>	<p>The safety and efficacy of RISPERDAL® in children under the age of 18 have not been established</p>

Дулаглутид

ДРЛЗ України	FDA (USA)	EMA
<p>Застосування агоністів рецепторів ГПП-1 протипоказано пацієнтам із медулярною карциномою щитовидної залози в анамнезі та пацієнтам із синдромом множинної ендокринної неоплазії типу 2. Слід інформувати пацієнтів щодо потенційного ризику розвитку медулярної карциноми щитовидної залози при застосуванні Трулісіті та повідомити їх про симптоми пухлин щитовидної залози</p>	<p>WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS • In male and female rats, dulaglutide causes a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) after lifetime exposure. It is unknown whether TRULICITY causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of dulaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined [see Warnings and Precautions (5.1), and Nonclinical Toxicology (13.1)]. • TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC with use of TRULICITY and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with TRULICITY [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]</p>	<p>In a 6-month carcinogenicity study in transgenic mice, there was no tumorigenic response. In a 2-year carcinogenicity study in rats, at ≥ 7 times the human clinical exposure following 1.5 mg dulaglutide per week, dulaglutide caused statistically significant, dose-related increases in the incidence of thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas combined). The clinical relevance of these findings is currently unknown</p>

Обізнаний – значить озброєний

З боку мед. персоналу:

- призначення ЛЗ, які у конкретного пацієнта менш вірогідно призведе до небажаних ефектів
- Готовність до проведення заходів щодо ліквідації побічних реакцій
- знання всіх очікуваних побічних реакцій – захист від скарг пацієнта
- захист від прокурора

Обізнаний – значить озброєний

З боку заявника:

- відсутність в інструкції всіх відомих побічних реакцій може призвести до регуляторних дій (призупинення дії РП)
- Введення в оману споживача, а саме, якщо в інструкції менше побічних реакцій ніж на інший ЛЗ з такою ж діючою речовиною, хибно може давати уяво, що такий ЛЗ кращий.
- ЛЗ більш вивчений той, про який маємо більше інформації з безпеки.

Відчутність ефективності – також безпека!

Може призвести до

- гострий перебіг захворювання в хронічний
- інвалідізація
- летального кінця у зв'язку з втраченим часом

Дякую за увагу!