



Zāļu valsts aģentūra

# Ieteikumi zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem

**Ineta Popēna**

Zāļu reģistrācijas departamenta vadītāja

19.06.2023., Rīga

# Vispārīgi norādījumi un ieteikumi reģistrācijas apliecību īpašniekiem

- **Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use:**
  - Prasības par reģistrācijas dokumentācijas moduļu saturu
  - T.sk. prasības par klīnisko pētījumu apkopojumu 5.2. modulī
- **Aktuāli ekspertu pārskati (klīniskais, neklīniskais), arī ģenēriskām un plaši lietotām zālēm**
- **Atbilstoša informācija reģistrācijai pieteikto ģenērisko zāļu aprakstā (ZA):**
  - Pietiekams pamatojums – dati klīniskajā pārskatā; atsauces ZA nav pietiekams pamatojums
  - Drošuma informācija saskaņota ar PRAC ieteikumiem pēc PSUSA procedūrām
- **Atsaucēs pievienotajai informācijai jābūt iztirzātai klīniskajā/neklīniskajā pārskatā. Literatūras atsauces = publikācijas pilnā apjomā (nevis publikāciju kopsavilkumi)**
- **Bibliogrāfiskiem iesniegumiem 1.5.1. modulī: pamatojums un pierādījumu kopsavilkums, kas apliecina plašu lietošanu, pieņemamu drošumu un efektivitāti:**
  - 1) Laiks, cik ilgi viela ir lietota
  - 2) Vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti
  - 3) Zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā)
  - 4) Zinātnisko novērtējumu saskanība

# Bioekvivalences pētījumi = apliecinājums ģenērisko zāļu līdzvērtīgai efektivitātei un drošumam (I)

- **Būtiska reģistrācijas dosjē sastāvdaļa**
- **Kritiskie aspekti – atbilstība pašreizējām GCP prasībām - ICH E6 R(2) un BE pētījumu vadlīnijai CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* (+produktiem specifiskas vadlīnijas)**
- **Detalizētas prasības pētāmajām zālēm BE pētījumos, EMA GCP inspektoru darba grupa:**
  - Kā jābūt veiktai pētāmo zāļu pakošanai
  - Kā tai jābūt dokumentētai
  - Kā jābūt marķētiem zāļu iepakojumiem
  - Kā jābūt dokumentētai zāļu lietošanai pētāmajām personām

[Jautājumi&Atbildes: Laba klīniskā prakse \(angļu valodā\)](#)

- **Svarīgi - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* norādītā prasība – individuāli pētījuma zāļu iepakojumi**

# Bioekvivalences pētījumi = apliecinājums ģenērisko zāļu līdzvērtīgai efektivitātei un drošumam (II)

*In vitro* šķīšanas tests starp atsauces un ģenēriskajām zālēm:

- Vides: pH 1,2; 4,5; 6,8 + kvalitātes kontroles vide
- Šķīšanas testa limits rutīnas kontrolei tiek noteikts atbilstoši BE pētījumā izmantotās sērijas šķīšanas testa datiem (izņēmumi jāpamato)
- *Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017)
- Ja >85% vielas izšķīst 15 min laikā, līdzība uzskatāma par pierādītu bez F2 faktora aprēķināšanas
- BE pētījums prevalē, ja līdzība *in vitro* šķīšanas testos (visās vidēs) netiek pierādīta

# Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma papildu stiprumiem (I)

- Vispārīgie nosacījumi - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* (12. lpp.):
  - Identisks ražošanas process
  - Identisks kvalitatīvais sastāvs
  - Kvantitatīvi proporcionāls sastāvs dažādiem stiprumiem
  - Atbilstoši *in vitro* šķīšanas testu dati
- Svarīgi - atbilstošs apraksts arī 2.7. modulī:
  - Par katru *biowaiver* kritēriju

# Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma papildu stiprumiem (II)

Līdzība ar *in vitro* šķīšanas testu jāpierāda:

- starp BE pētījumā izmantoto sēriju un visiem papildus stiprumiem
- pH 1,2; 4,5; 6,8
- Ja >85% vielas izšķīst 15 min laikā līdzība uzskatāma par pierādītu bez F2 faktora aprēķināšanas
- Atšķirību gadījumā jāpierāda, ka tās ir saistītas ar aktīvo vielu, nevis formulāciju

# Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma papildu stiprumiem: aktīvās vielas ar lineāru FK

- **Pietiekama BE pierādīšana tikai vienam stiprumam (parasti augstākajam)**
- **Iespējama ar mazāku stiprumu, ja tas ir pamatoti:**
  - Aktīvā viela ir ar augstu šķīdību
  - Drošuma/panesamības riski ar augstāko stiprumu
- **Iespējama ar lielāku stiprumu (vairākas augstākā stipruma tabletes/deva lielāka par augstāko terapeitisko devu, ja pamatoti)**
  - Analītiskās metodes jutīgums

# Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma papildu stiprumiem: aktīvās vielas ar nelineāru FK

- AUC pieaugums lielāks nekā proporcionāls:
  - BE pētījums ar lielāko stiprumu (pieļaujami atsevišķi izņēmumi)
- AUC pieaugums mazāks nekā proporcionāls:
  - 2 BE pētījumi ar lielāko un mazāko stiprumu (vai stiprumu, kas iekļaujas lineārā diapazonā)
- Izņēmums:
  - Nelinearitātes iemesls ir fizioloģisks, bet ne saistīts ar ierobežotu šķīdību
  - Testa un atsauces zāles nesatur GI motilitāti vai transporta proteīnus ietekmējošas palīgvielas
- Tad BE var pierādīt tikai ar mazāko stiprumu (vai stiprumu, kas iekļaujas lineārā diapazonā)



# Bracketing pieeja

- **Ja BE jānovērtē vairāk nekā 2 stiprumiem (piem., deviācijas no proporcionāla sastāva):**
  - **2 BE pētījumi ar galējiem stiprumiem (lielākais un mazākais stiprums vai stiprumi, kas savstarpēji visvairāk atšķiras sastāva ziņā)**
- **Ja BE jānovērtē gan tukšā dūšā, gan sāta stāvoklī un ar diviem stiprumiem (nelineāra FK vai deviācijas no proporcionāla sastāva):**
  - **BE pētījumus tukšā dūšā un sāta stāvoklī var veikt ar vienu devu**
  - **Pārējiem stiprumiem var pieprasīt atbrīvojumu no BE pētījuma tukšā dūšā vai sāta stāvoklī**
    - Iepriekšējas zināšanas
    - FK dati no pētījumiem ar stiprumu, kurš pārbaudīts gan tukšā dūšā, gan sāta stāvoklī
  - **BE pētījuma apstākļu izvēle pārējiem stiprumiem (tukšā dūšā vai sāta stāvoklī):**
    - Visjutīgākie apstākļi atšķirību noteikšanai



Zāļu valsts aģentūra

**Ineta Popēna**

Zāļu reģistrācijas departamenta vadītāja

Tālr.: +371 26955812, [Ineta.Popena@zva.gov.lv](mailto:Ineta.Popena@zva.gov.lv)

19.06.2023., Rīga