

# Leki generyczne w procedurach rejestracyjnych

**WALDEMAR ZIELIŃSKI**  
AWAFARM s.c.

# Kategorie produktów leczniczych

---

- **Leki posiadające pełną dokumentację**
  1. Własne badania (leki oryginalne, referencyjne)
  2. Bibliografia (wniosek literaturowy)
  3. Dane mieszane
  
- **Odpowiedniki - generyki (wnioski skrócone)**

**Years**

**Cost £M**

11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1  
0

500  
400  
300  
200  
100

**1 medicine to market**

**Marketing  
Authorisation**

**Phase IV**

**Phase III**

**Phase II**

**Phase I**

**20 into man**

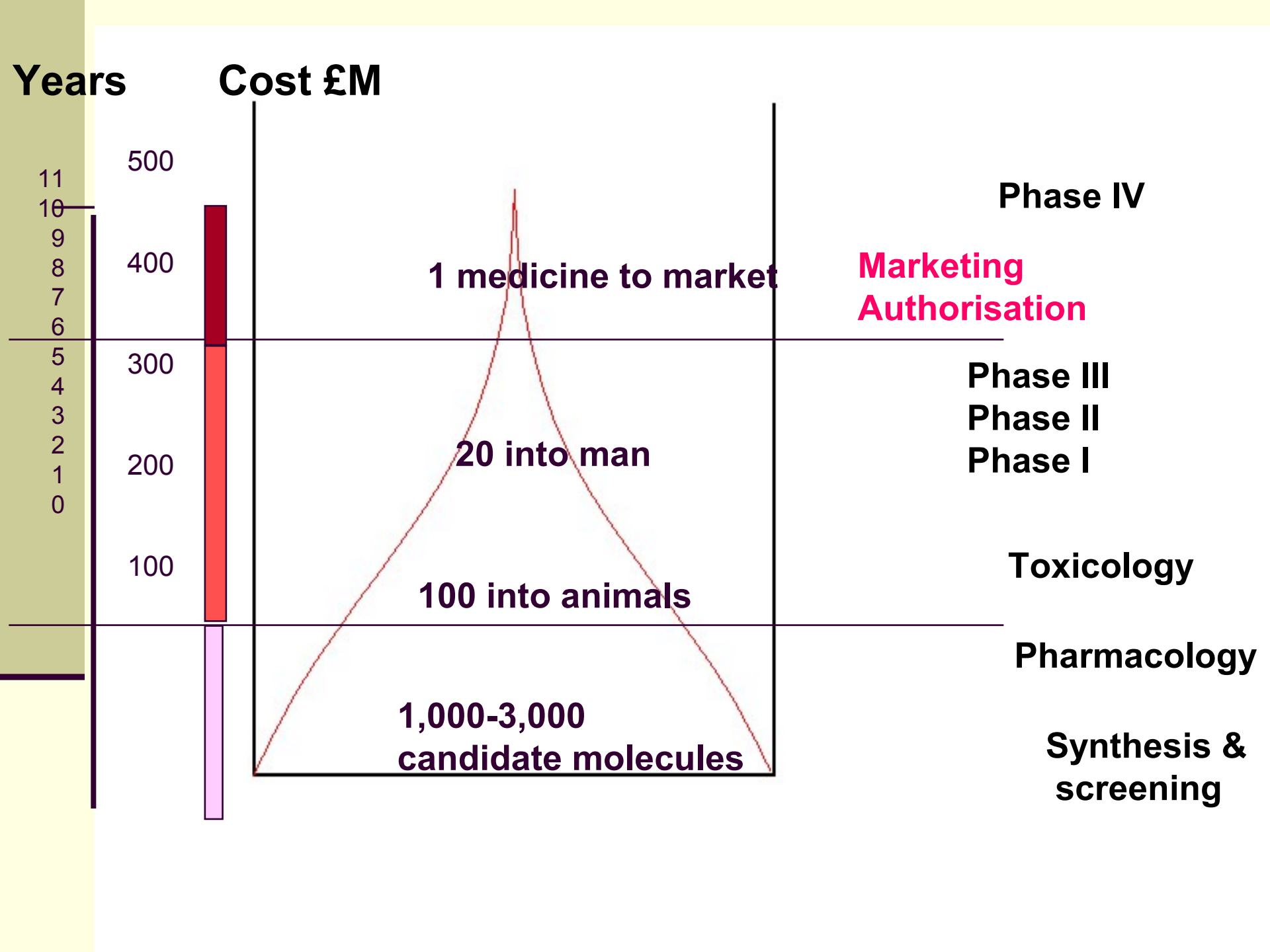
**Toxicology**

**100 into animals**

**Pharmacology**

**1,000-3,000  
candidate molecules**

**Synthesis &  
screening**



## Wnioski skrócone

---

- 1) **Wniosek dotyczący odpowiednika produktu oryginalnego zawiera wyniki badań:**
  - a) **fizyko-chemicznych, biologicznych i mikrobiologicznych**

Wyników badań farmakologiczno- toksykologicznych i klinicznych (poza równoważnością biologiczną) nie przedstawia się.

**Odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego jest produkt leczniczy posiadający**

- **taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych,**
- **taką samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy,**
- **biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego potwierdzoną odpowiednimi badaniami biodostępności.**

- **Sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za taką samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności. W takich przypadkach podmiot odpowiedzialny dołącza dokumentację potwierdzającą bezpieczeństwo lub skuteczność soli, estrów, eterów, izomerów, mieszanin izomerów, kompleksów lub pochodnych dopuszczonej do obrotu substancji czynnej.**

---

**Różne postacie farmaceutyczne doustne o natychmiastowym uwalnianiu uważa się za tę samą postać farmaceutyczną.**

**Nie wymaga się przeprowadzenia badań biodostępności, jeżeli podmiot odpowiedzialny wykaże, że odpowiednik referencyjnego produktu leczniczego spełnia kryteria określone w wytycznych Unii Europejskiej.**

~~Do czasu upływu praw z patentu na terytorium RP dla wskazań leczniczych lub postaci farmaceutycznych podmiot odpowiedzialny, który składa wniosek o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, nie jest obowiązany do przedstawienia w ChPL tego produktu części ChPL referencyjnego produktu leczniczego, odnoszących się do wskazań leczniczych lub postaci, które będą objęte ochroną patentową na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu wprowadzenia do obrotu odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego.~~



# **Polskie Prawo Farmaceutyczne**

## **Art. 15.1**

**Niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów ustawy z dnia 30 czerwca 2000 r. - Prawo własności przemysłowej (Dz. U. z 2003 r. Nr 119, poz. 1117, z późn. zm.11)) podmiot odpowiedzialny nie jest obowiązany do przedstawienia wyników badań nieklinicznych lub klinicznych, jeżeli wykaże, że:**

**1) produkt leczniczy jest odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego, który został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej, lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, i podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego wyraził zgodę na wykorzystanie do oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu tego odpowiednika wyników badań nieklinicznych i klinicznych zawartych w dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego, albo**

2) produkt leczniczy jest odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego, który jest lub był dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej, lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, a od dnia wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego w którymkolwiek z tych państw do dnia złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej upłynął okres co najmniej **8 lat (wyłącznie danych)**.

2. Niezależnie od wydanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednik referencyjnego produktu leczniczego nie może zostać wprowadzony do obrotu przez podmiot odpowiedzialny przed upływem **10 lat** od dnia wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym **(wyłącznieść rynkowa)**.

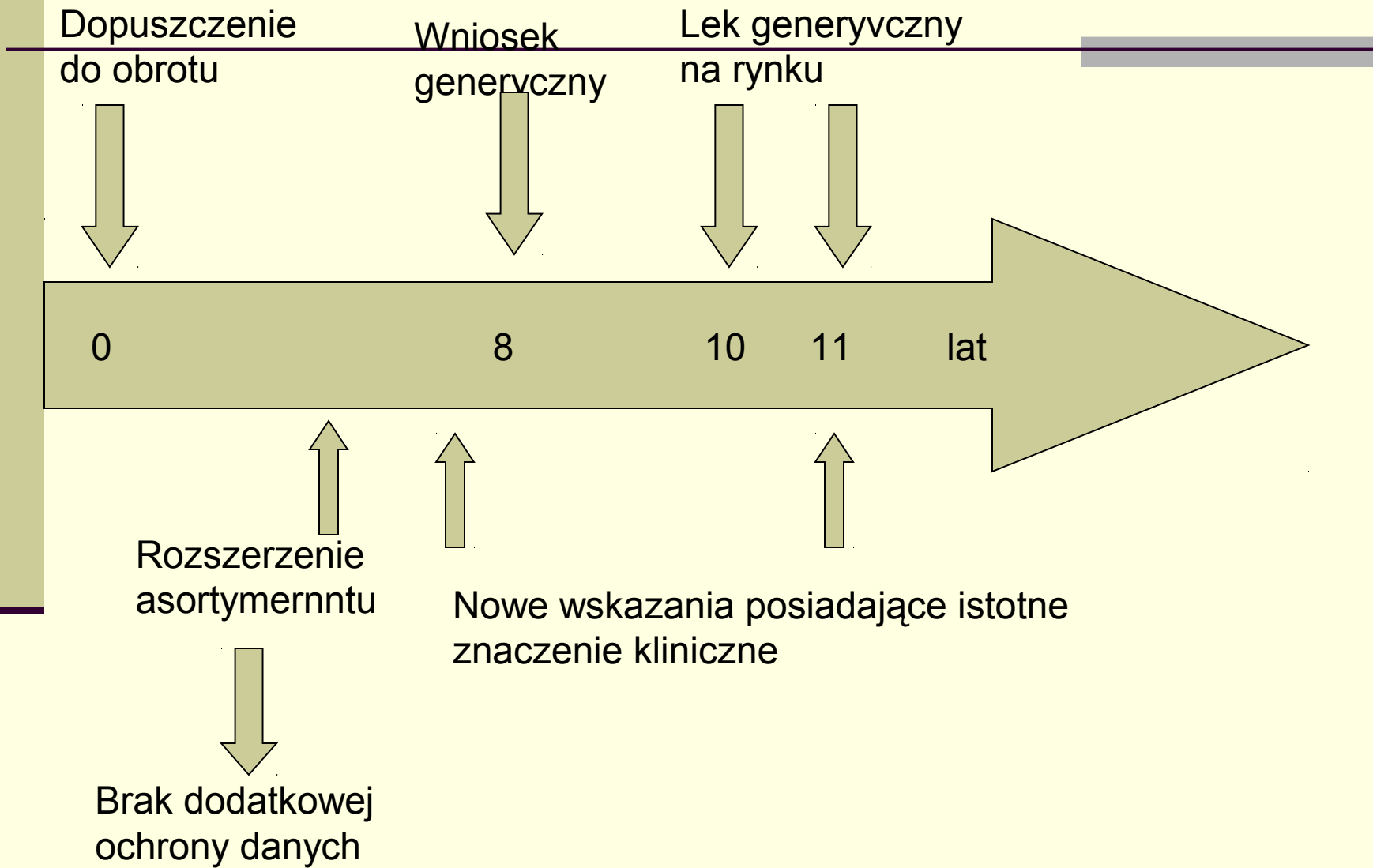
- **3. W przypadku gdy w okresie 8 lat od dnia wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego, o którym mowa w ust. 1, zostanie wydana decyzja o dodaniu nowego wskazania lub wskazań, które w ocenie Prezesa Urzędu przeprowadzonej przed wydaniem tej decyzji, stanowią znaczące korzyści kliniczne, okres 10 lat, o którym mowa w ust. 2, ulega wydłużeniu na okres nieprzekraczający 12 miesięcy. Termin przedłużenia dziesięcioletniego okresu, o którym mowa w ust. 2, określa decyzja wydana na podstawie art. 31.**

## **Reguła 8+2+1**

---

- **8 lat wyłączności danych – niedozwolone składanie wniosku od puszczenie do obrotu generyków**
- **10 lat ochrony rynkowej**
- **1 rok ochrony dla nowych wskazań**
- **Zasada dotyczy wniosków złożonych po 1.11.2005.**

# Wyłączność danych



---

**PRODUKT REFERENCYJNY (PR) i EUROPEJSKI  
PRODUKT REFERENCYJNY (EPR)**



- 4. Jeżeli referencyjny produkt leczniczy **nie jest lub nie był dopuszczony do obrotu** na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, podmiot odpowiedzialny wskazuje we wniosku państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stroną umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, w którym referencyjny produkt leczniczy jest lub był dopuszczony do obrotu. Prezes Urzędu zwraca się do odpowiedniego organu tego państwa o potwierdzenie, że referencyjny produkt leczniczy jest lub był dopuszczony do obrotu w tym państwie, i o przekazanie informacji co najmniej o pełnym składzie jakościowym i ilościowym tego produktu oraz, jeżeli jest to niezbędne, stosownej dokumentacji, umożliwiającej wydanie decyzji w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego.

# Europejski Produkt Referencyjny

---

- **Wycofania „strategiczne” leków oryginalnych**
- **Inicjatywa krajów CADREAC oraz PERF**
  - **10 nowych państw**
  - **Wielu leków referencyjnych brak na rynkach**
  - **Obecność leków generycznych byłaby niezgodna z prawem UE**

- Coloskowia UE
- Przyznajacy w 2007
- Przeobrażony standard

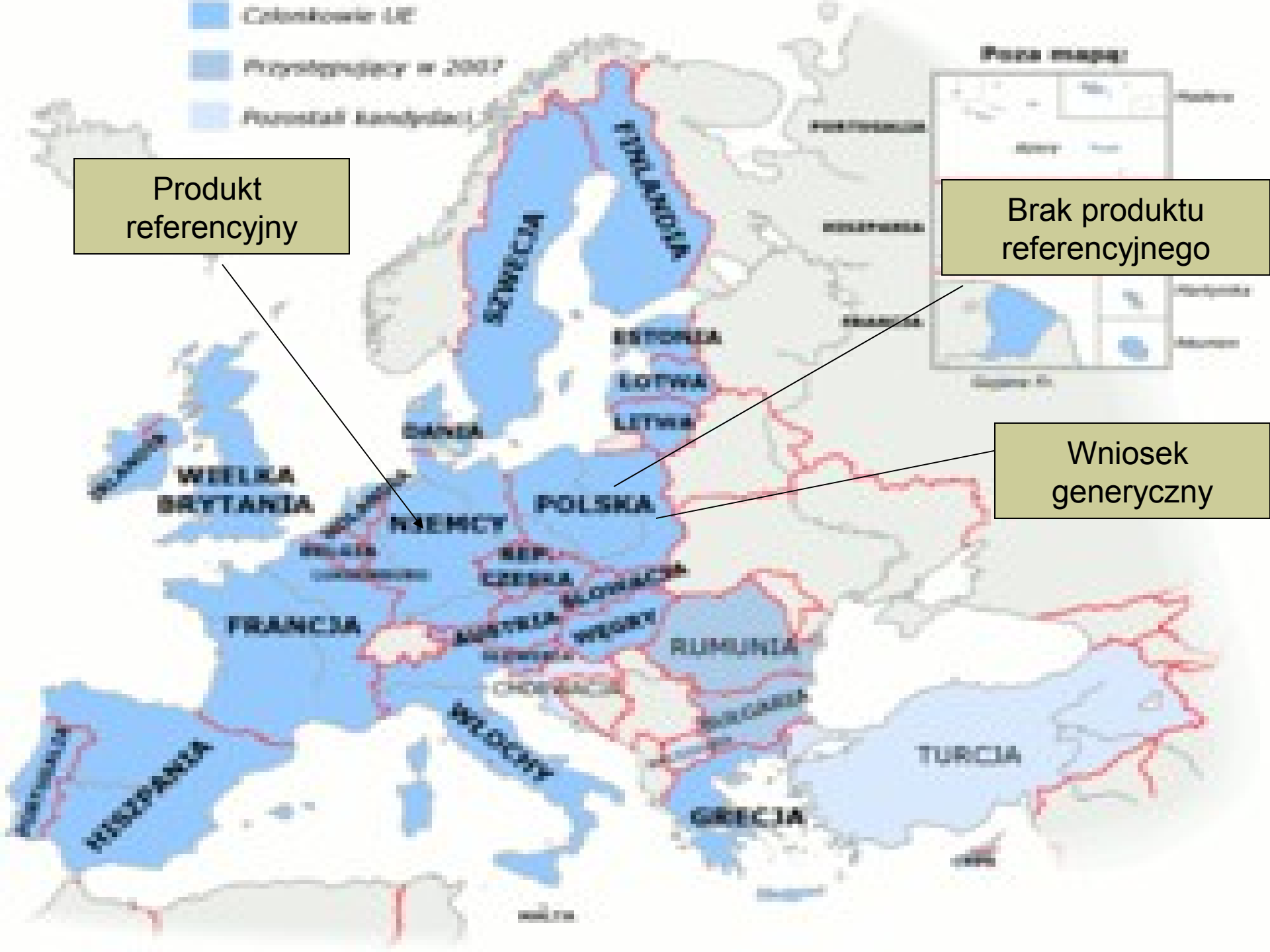
Para mapy:



Produkt referencyjny

Brak produktu referencyjnego

Wniosek generyczny



- 
- **Produktem Referencyjnym** jest produkt leczniczy, który jest lub był dopuszczony do obrotu w Polsce zgodnie z polskim prawem i do którego odwołuje się wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu generycznego
  - **Europejskim Produktem Referencyjnym** jest referencyjny produkt leczniczy, który jest lub był dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim (poza Polską)

# Lek generyczny w nowym prawie farmaceutycznym UE

**Definicja leku generycznego**

**Okres wyłączności  
8+2+1**

**Europejski Produkt Referencyjny**

**Poprawka Bolara**

**8 lat  
wyłączności danych**

**1 dodatkowy  
rok wyłączności dla  
nowych wskazań**

**2 lata wyłączności  
rynkowej**

**Produkt referencyjny  
dopuszczony w  
dowolnym kraju UE**

**Dotyczy produktów referencyjnych wprowadzonych do obrotu po wejściu zmian prawa w życie**

**Lek generyczny w nowym  
prawie farmaceutycznym UE  
cd.**

**Produkt  
biopodobny**

**Możliwe usunięcie z ChPL  
wskazań i postaci  
chronionych patenetem??**

**Nie ma wyłączności  
danych dla  
„line extension”**



**Dodatkowa moc, postać,  
droga podania, opakowania,  
zmiany włączane do  
pierwotnie wydanego  
pozwolenia**

# Dane wymagane dla odpowiedników

---

- **Podstawy prawne**
- **Dokumentacja chemiczno-farmaceutyczna**
- **ChPL, ulotka**
  - **Te same podstawowe dane kliniczne jakie posiada lek referencyjny**
  - **Wskazania chronione patentami**
- **Badanie biorównoważności**
- **Inne badania (rozszerzenie asortymentu, tolerancja miejscowa)**

# PRZYCZYNY RÓŻNORODNOŚCI LEKÓW ODTWÓRCZYCH

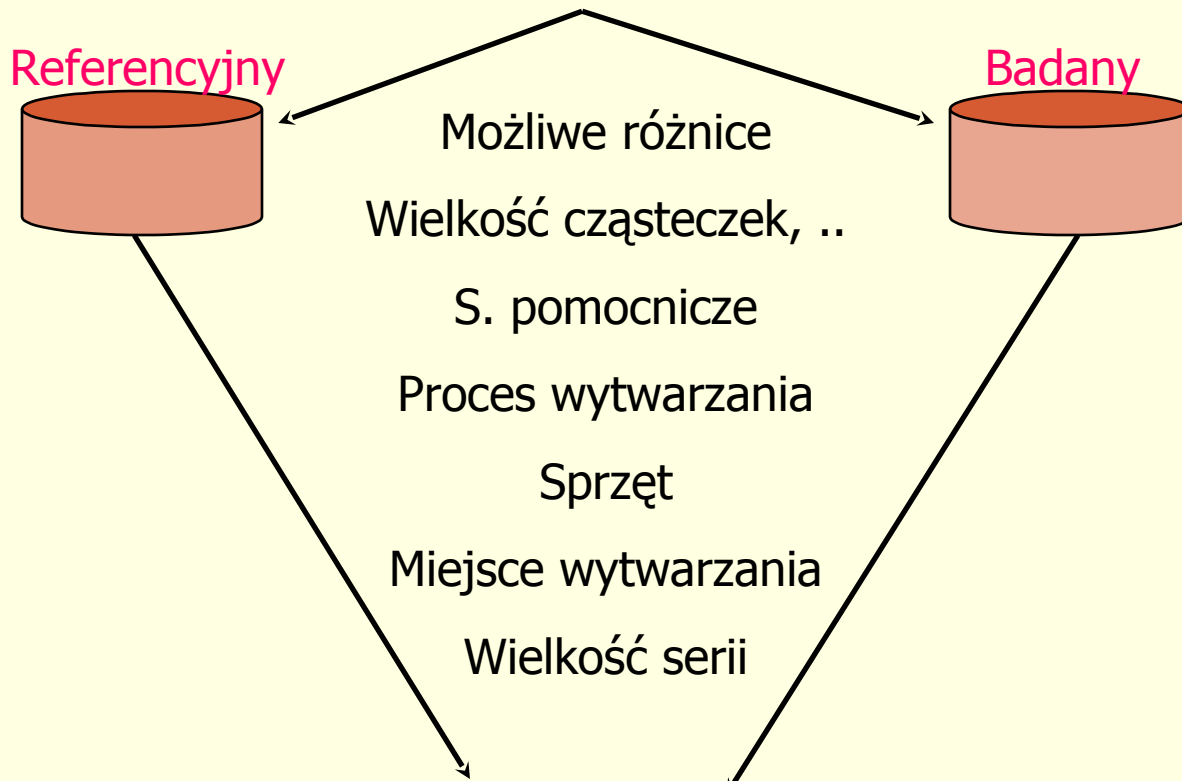
---

- **Właściwości fizykochemiczne substancji czynnej**
  - Wpływ miejsca wytwarzania
  - Wielkość cząstek (mikronizacja)
  - Postać s. czynnej (bezpostaciowa, krystaliczna, stopień uwodnienia)
- **Formulacja leku**
  - Substancje pomocnicze
  - Stosunek s. czynnej do substancji pomocniczych
- **Proces wytwarzania**
  - Granulacja
  - Kompresja
  - Sekwencja i czas mieszania



# Biorównoważność: produkty o niezmodyfikowanym uwalnianiu

## Równoważniki farmaceutyczne



**Udowodniona biorównoważność  
= terapeutyczna równoważność  
Podobny profil uwalniania in vitro**

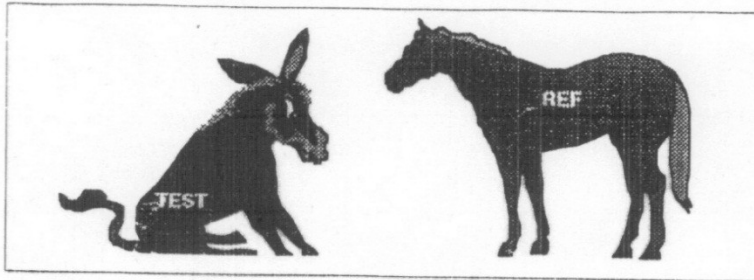


Fig. 1: Not Bioequivalent

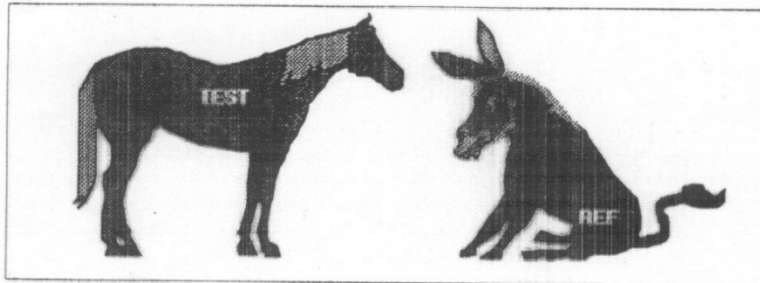


Fig. 2: Not Bioequivalent

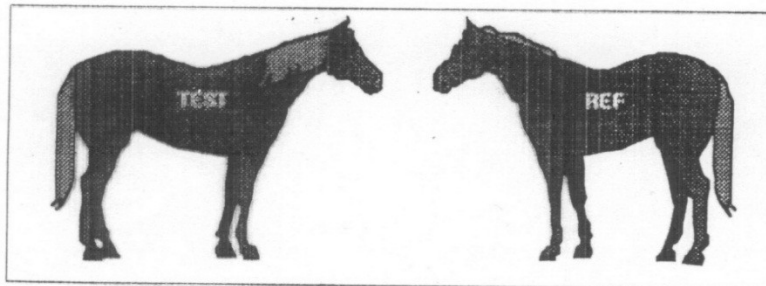


Fig. 3: Bioequivalent

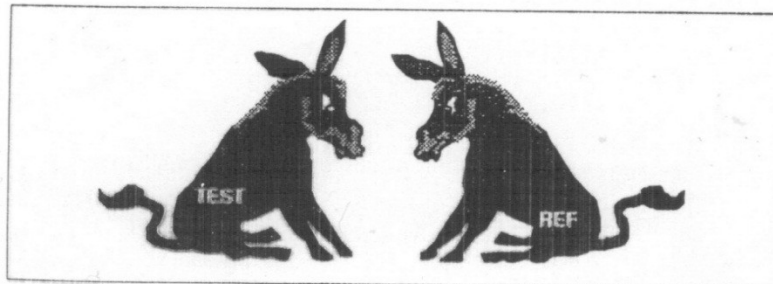
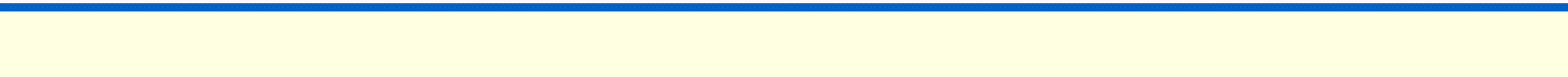
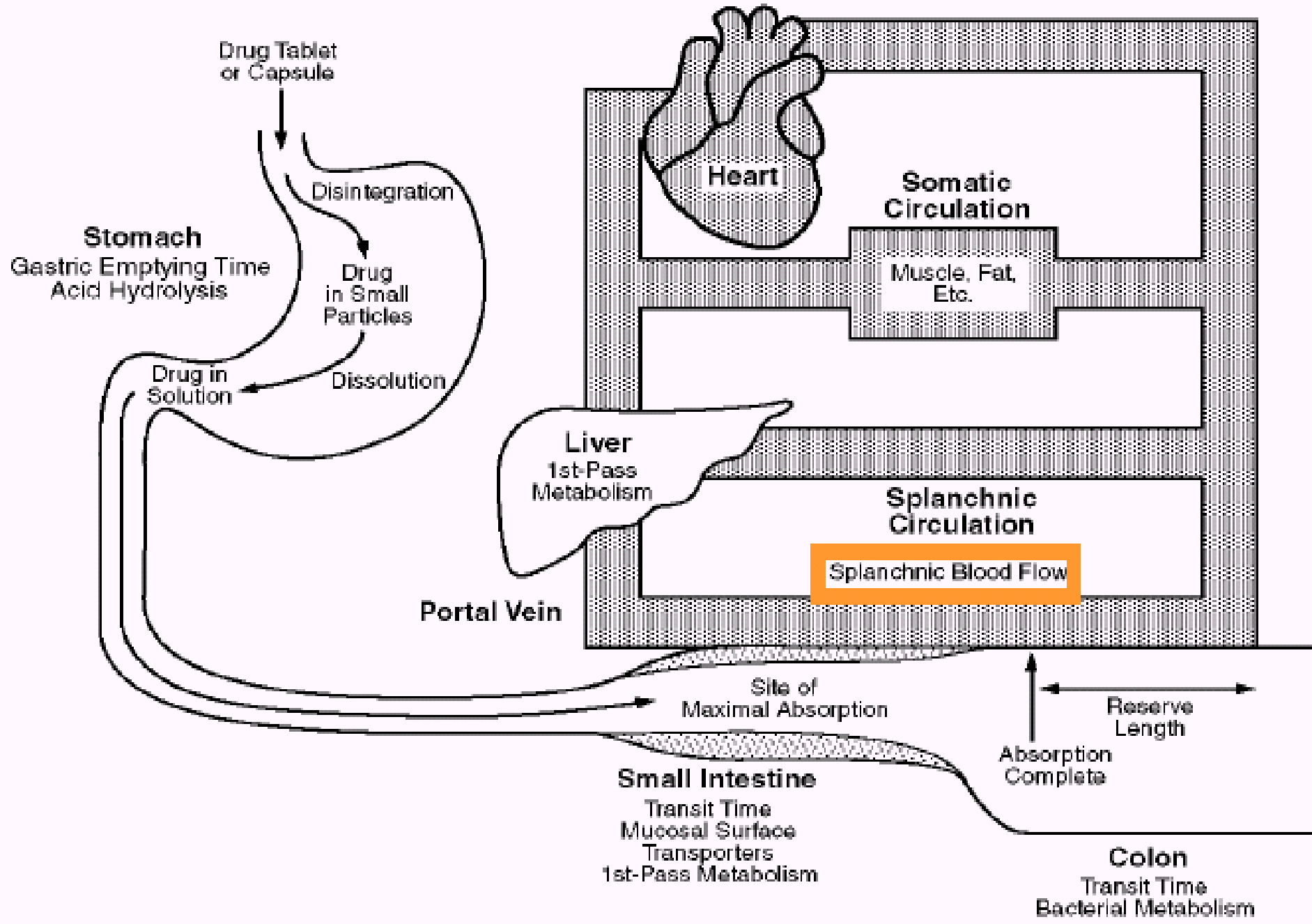
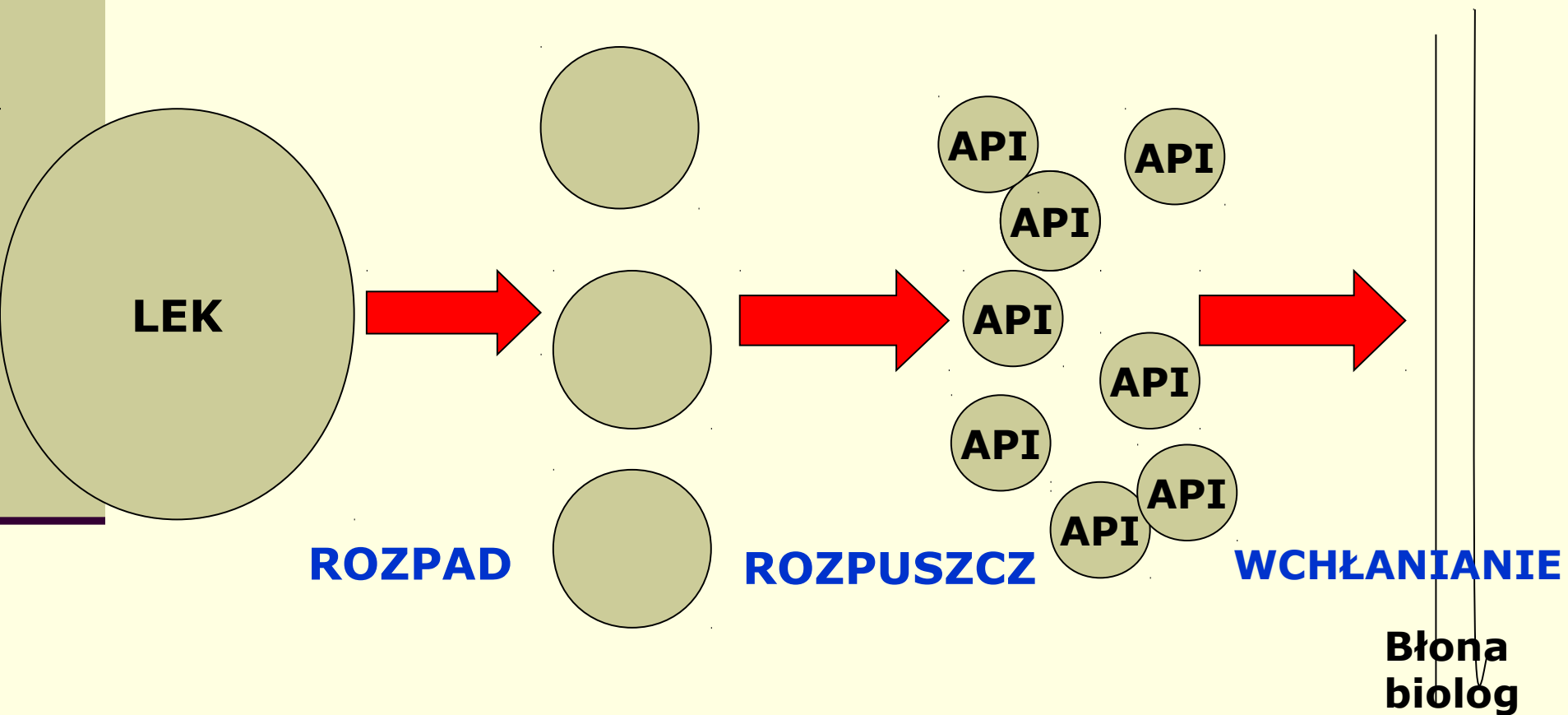


Fig. 4: Bioequivalent?



# BIODOSTĘPNOŚĆ



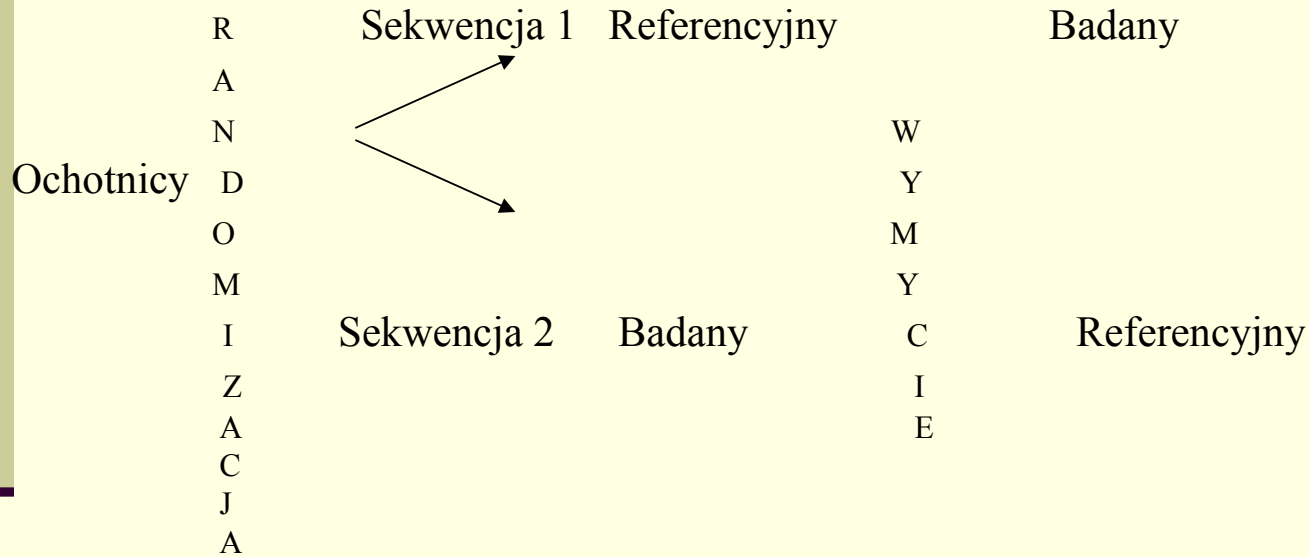
# Równoważność biologiczna leków

Dwa produkty lecznicze są równoważne biologicznie, jeśli są równoważnikami farmaceutycznymi lub zamiennikami farmaceutycznymi i ich dostępność biologiczna po podaniu tej samej dawki molowej jest podobna w takim stopniu, że ich działanie, zarówno w odniesieniu do skuteczności jak i bezpieczeństwa działania, będzie zasadniczo podobne.

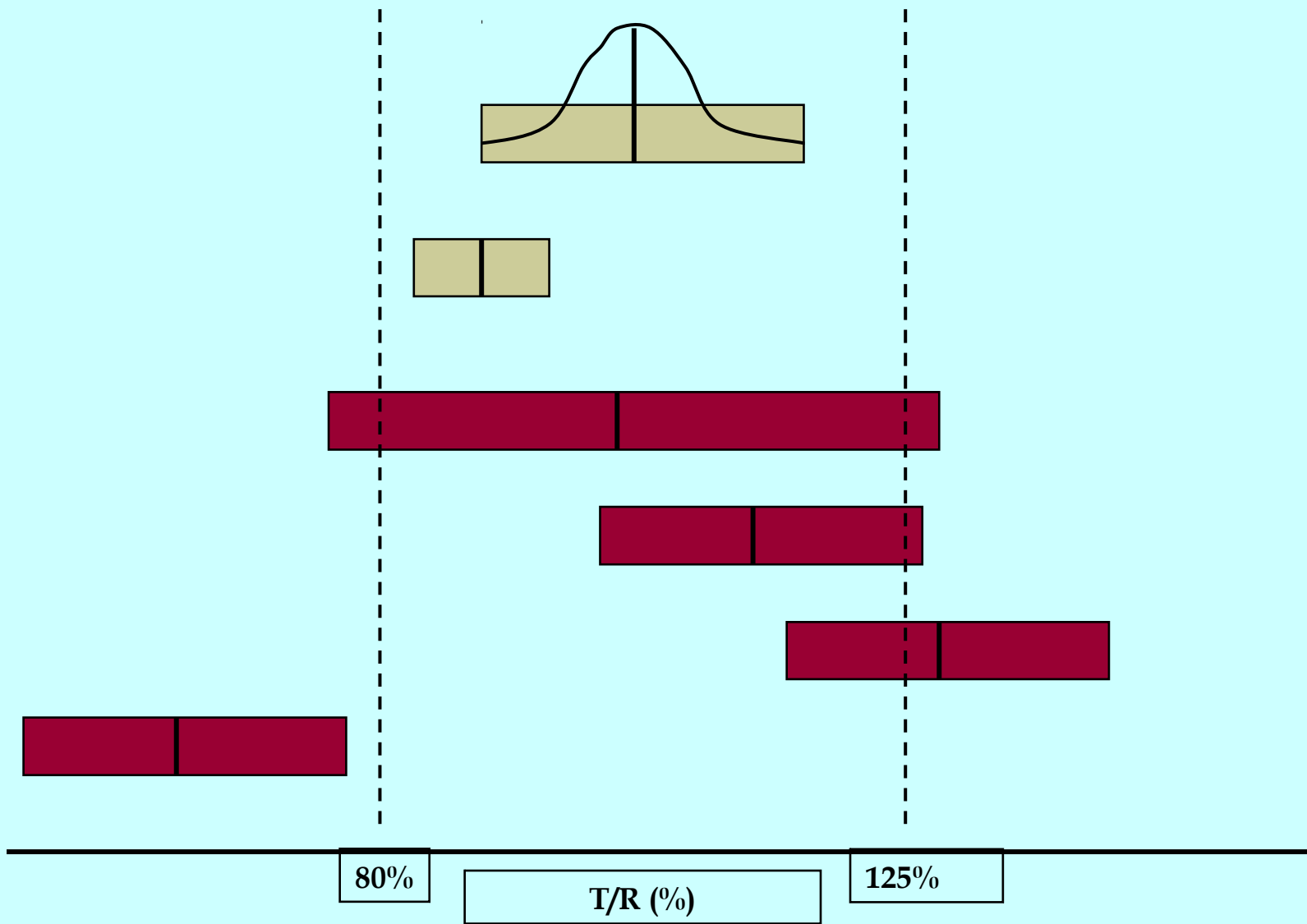
**Badanie równoważności biologicznej jest to badanie kliniczne z nieklinicznymi punktami końcowymi**

Podanie

I \_\_\_\_\_ II



Badania równoważności biologicznej w układzie podwójnie skrzyżowanym  
(Chow.S., Liu J.; *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. Ed. Marcel Dekker, New York, (1992).



# Procedury dopuszczania do obrotu produktów leczniczych w UE

## ■ **Procedura scentralizowana**

**Wniosek składany bezpośrednio do Europejskiej Agencji Leków (EMA), pozwolenie wydawane przez Komisję Europejską na drodze decyzji obowiązującej w całej UE**

## ■ **Procedura wzajemnego uznawania/zdecentralizowana**

**Wniosek składany do wybranego przez wnioskodawcę Państwa Członkowskiego, wydanie pozwolenia oparte na wzajemnym uznaniu pozwolenia wydanego na poziomie narodowym**



# MRP i DP

---

## KATEGORIE PRODUKTÓW

- leki nie podlegające procedurze scentralizowanej
- leki generyczne (odpowiedniki)
- leki oryginalne
- ugruntowane zastosowanie medyczne (WEU)
- zmiany porejestracyjne

## ■ **Aneks**

**Procedura scentralizowana jest obowiązkowa dla następujących kategorii produktów leczniczych:**

### **I. Produkty biotechnologiczne otrzymane za pomocą:**

- **Technologii rekombinacji DNA**
- **Kontrolowanej ekspresji genów kodujących białka w komórkach eukariotycznych i prokariotycznych**
- **Metod wykorzystujących przeciwciała monoklonalne**

### **II. *Biosimilar* - leki biopodobne**

## Przykłady:

- Produkty do terapii genowej
- ~~Szczepionki otrzymane za pomocą szczepów uzyskanych w wyniku rekombinacji DNA~~
- Produkty dla których na dowolnym etapie wytwarzania zastosowano przeciwciała monoklonalne
- Produkty do terapii komórkowej

## **II. Produkty weterynaryjne**

- **Stymulatory wzrostu zwierząt w weterynarii**

## **III. Terapie zaawansowane**

---

## **IV. Produkty zawierające nowe substancje czynne przeznaczone do leczenia**

- **chorób nowotworowych**
- **AIDS**
- **Cukrzycy**
- **chorób neurodegeneracyjnych**
- **chorób autoimmunologicznych i innych chorób immunologicznych**
- **chorób wirusowych**

## **IV. Leki sieroce**

## Leki generyczne

Generyczny produkt leczniczy referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego przez Wspólnotę może być dopuszczony przez właściwe władze Państw Członkowskich zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE i dyrektywą 2001/82/WE zgodnie z następującymi warunkami:

- a) wniosek o pozwolenie jest złożony zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 13 dyrektywy 2001/82/WE;
- b) charakterystyka produktu jest pod wszystkimi odpowiednimi względami zgodna z charakterystyką produktu leczniczego dopuszczonego przez Wspólnotę z wyjątkiem tych części charakterystyki produktu odnoszących się do wskazań lub form dawkowania, które były chronione prawem z patentu w czasie, kiedy lek generyczny był wprowadzany do obrotu; oraz

c) generyczny produkt leczniczy jest dopuszczony pod tą samą nazwą we wszystkich Państwach Członkowskich, w których został złożony wniosek.

---

Wnioski dotyczące generycznych produktów leczniczych w stosunku do produktów referencyjnych dopuszczonych w procedurze scentralizowanej mogą być składane w procedurze:

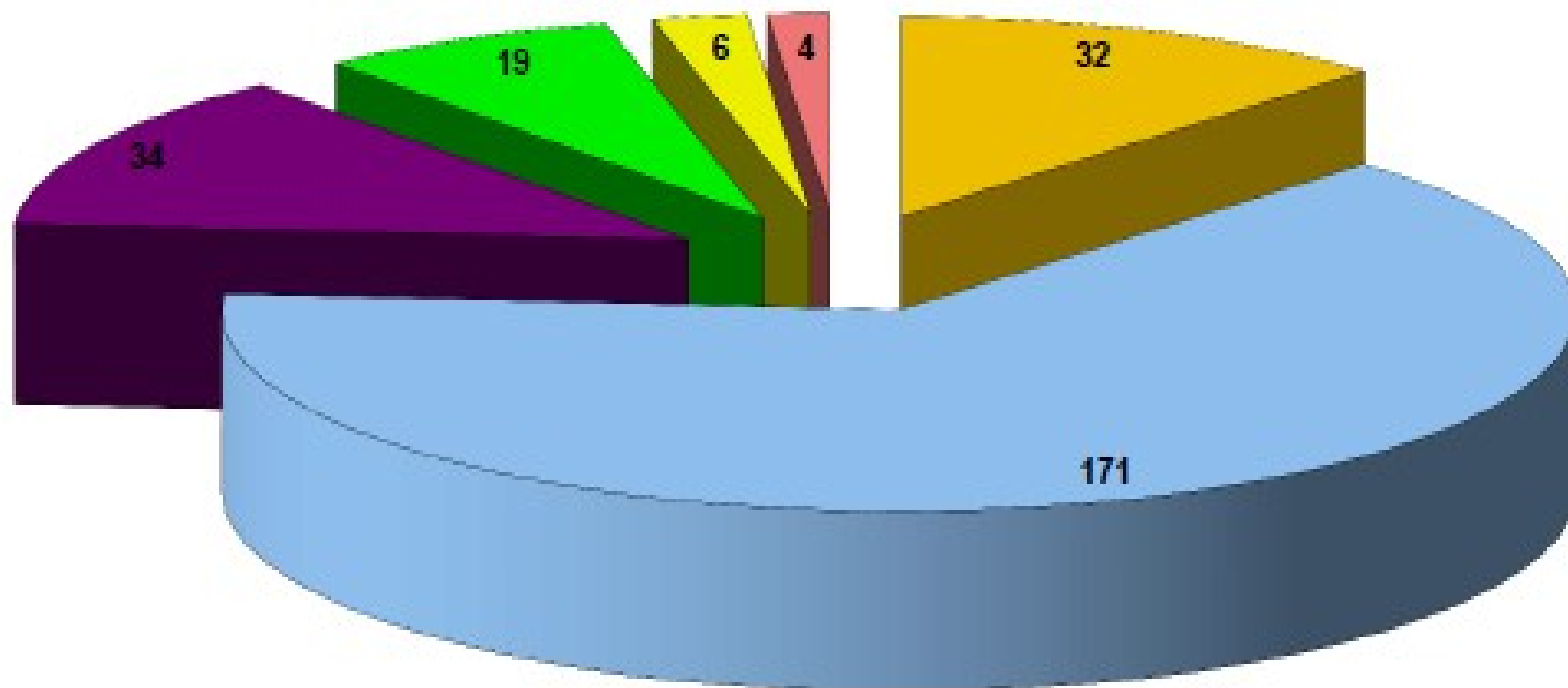
- scentralizowanej
- narodowej
- wzajemnego uznawania
- zdecentralizowanej

- **Leki biopodobne (*biosimilar*)**
- Otrzymane za pomocą jednej z metod wymienionych w Aneksie muszą być dopuszczane do obrotu w procedurze scentralizowanej

# MRP/DCP New applications 1<sup>st</sup> January to 31<sup>st</sup> December 2012

## **FINALISED Procedures - MRP per legal basis**

Total: 266 MRP (regarding 517 products)

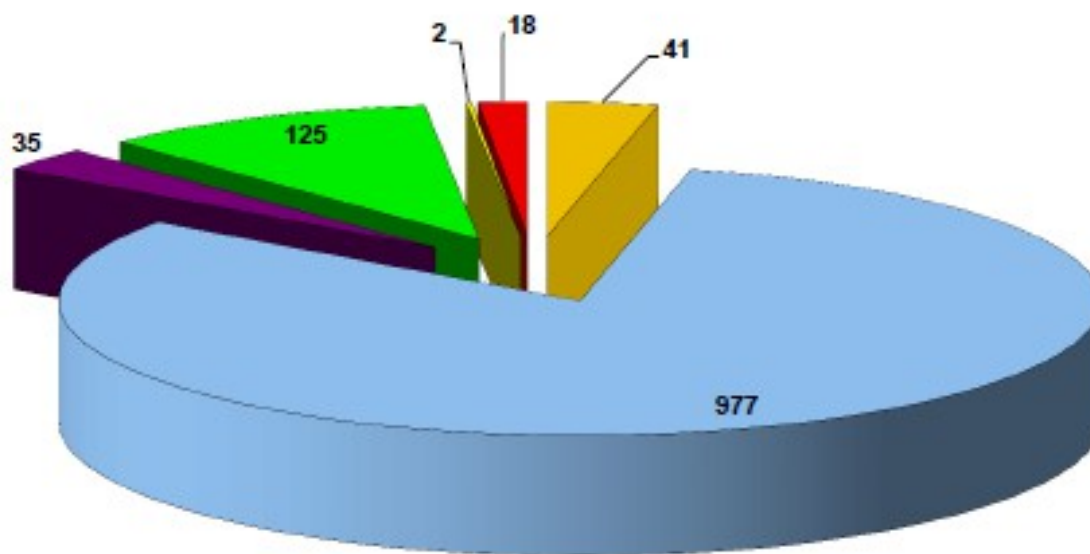




## MRP/DCP New applications 1<sup>st</sup> January to 31<sup>st</sup> December 2012

### **FINALISED Procedures - DCP per legal basis**

Total: 1198 DCP (regarding 2354 products)



■ Full dossier   ■ Generic   ■ Well established use   ■ Hybrid   ■ Informed consent   ■ Fixed combination

# MRP/DCP New applications 1<sup>st</sup> January to 31<sup>st</sup> December 2012

## FINALISED Procedures – MRP/DCP per RMS

