

# „Świat to za mało”

## strategia i wyzwania globalnej rejestracji w Grupie Adamed

M. Mirakowski<sup>1</sup>, J. Matanowska<sup>2</sup>, K. Konopka<sup>3</sup>,  
M. Ptasińska<sup>4</sup>, J. Kwiatkowska<sup>5</sup>, K. Budek<sup>6</sup>

Grupa Adamed



Opracowanie i realizacja strategii globalnej rejestracji to ogromne wyzwanie i przedsięwzięcie dla niejednego Działu Rejestracji w firmach farmaceutycznych posiadających przedstawicielstwa na wszystkich kontynentach i w najważniejszych regionach na całym świecie oraz prowadzących sprzedaż dossier innym podmiotom odpowiedzialnym. Narodowe wymagania rejestracyjne są charakterystyczne dla konkretnych rynków, bardzo szczegółowo definiowane i w wielu wypadkach zdecydowanie różniące się od wytycznych Unii Europejskiej. Oczekiwania w stosunku do kompetencji pracowników pracujących w Działach Rejestracji o globalnej specyfice są bardzo wysokie.

Dział Rejestracji w Grupie Adamed od kilku lat prowadzi zaawansowaną politykę rozwijania kompetencji w kierunku gromadzenia i zarządzania wymaganiami rejestracyjnymi, które umożliwiają skutecznie i sprawne prowadzenie procedur rejestracyjnych produktów leczniczych, suplementów diety, kosmetyków itp. na rynkach międzynarodowych. Grupa Adamed swoją działalność eksportową rozpoczęła już w 2003 roku składając pierwsze aplikacje rejestracyjne w krajach byłego Związku Radzieckiego, m.in. na Ukrainie dla Grupy Adamed jako podmiotu odpowiedzialnego.

Kolejnym krokiem było przygotowywanie dokumentacji dla licencjobiorców, którzy samodzielnie prowadzili procesy rejestracyjne. Nowe, nieznane wcześniej rynki, stanowiły ogromne wyzwanie dla całej organizacji, która musiała dostosować proces opracowania projektu oraz przygotowywania dossier pod kątem globalnych rejestracji i sprostać wielu nieznanym dotąd wymaganiom. Dotyczyło to zarówno części jakościowej, klinicznej i nieklinicznej dokumentacji, a zwłaszcza kwestii administracyjnych, których znajomość niejednokrotnie mogła przyspieszyć i z sukcesem zakończyć proces rejestracji.



Bezcenna wiedza zdobyta podczas weryfikacji wymagań narodowych, przygotowywania dokumentacji, jej rejestracji i współpracy z licencjobiorcą na wielu rynkach poza UE wymagała wiele czasu, wytrwałości i zaangażowania w długotrwałe procesy.

Obecnie produkty **Grupy Adamed** są dostępne na 60 rynkach świata, m.in.: Europy, Ameryki Południowej, Afryki, Australii, Nowej Zelandii, Azji oraz Bliskiego Wschodu, gdzie dzięki spełnianiu najwyższych standardów marka firmy jest wysoce ceniona i rozpoznawalna. Posiadamy również przedstawicielstwa zagraniczne działające na rynkach Hiszpanii, Rosji, Ukrainy oraz Kazachstanu. Poniżej przedstawiono mapę z obszarami, na których zaznaczono ukończone lub trwające procesy rejestracyjne prowadzone przez **Grupę Adamed**.

Dzięki współpracy z licencjobiorcami, budowaniu relacji oraz zdobywaniu nowych kompetencji rozpoczęliśmy pracę nad przygotowaniem bazy rejestracyjnej wymagań narodowych, które są podstawą tworzenia dokumentacji pod dany region świata lub konkretny kraj. Narzędzie to w ogromnym stopniu ułatwi codzienną pracę i podejmowanie strategicznych decyzji zarówno w Dziale Rejestracji, jak i w całym R&D. Naszym partnerom biznesowym zapewniamy dzięki temu dokumentację rejestracyjną sporządzoną w formacie CTD lub eCTD spełniają-

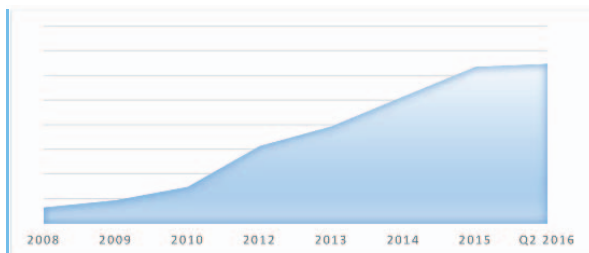


Rysunek 1. Mapa świata - procesy rejestracyjne prowadzone przez Grupę Adamed.

ca najbardziej rygorystyczne wymogi GMP oraz agencji rejestracyjnych poszczególnych krajów świata.

Obecnie posiadamy ponad 1200 pozwoleń dla produktów leczniczych, w tym ponad 600 pozwoleń dla licencjobiorców, z którymi współpracujemy na co dzień w celu utrzymania rejestracji na danym rynku i zach-





Rysunek 2. Ilość zarejestrowanych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w Q2 2016.

wania aktualności zarejestrowanej dokumentacji (patrz Tabela nr. 1).

### Wyzwania rejestracyjne w krajach CIS

Tak jak już wspomniano, pierwsze aplikacje rejestracyjne zostały zgłoszone przez Grupę Adamed w krajach byłego Związku Radzieckiego - Wspólnota Niepodległych Państw, CIS (ang. *Commonwealth of Independent States, CIS*) i poniżej przedstawiono doświadczenia z nimi związane.

Wspólnota Niepodległych Państw to stowarzyszenie regionalne, które zrzesza większość byłych republik Związku Radzieckiego. Zajmuje się m.in. współpracą polityczną, gospodarczą i problemami bezpieczeństwa międzynarodowego. Nie posiada jednak wspólnej polityki lekowej i chcąc wprowadzić produkt leczniczy na danym rynku podmiot odpowiedzialny musi spełnić szereg wymagań narodowych. Ogólne wymagania przedstawia tabela 1<sup>(1)</sup>.

Wymaganie rejestracyjne państw CIS nie są ujednolicone, jak to ma miejsce w przypadku Państw grupy ASEAN (Stowarzyszenie krajów Azji Południowo-Wschodniej, ang. *Association of South-East Asian Nations*) czy GCC (Rada Współpracy Zatoki ang. *Gulf Cooperation Council*). Zharmonizowanie wymagań pozwoliłoby na zaoszczędzenie czasu, nakładu pracy oraz wydatków przeznaczonych na ten proces przez co cena produktu leczniczego również mogłaby zostać obniżona.

Przewiduje się, iż w ciągu kolejnych 5 lat rosyjski rynek farmaceutyczny znajdzie się wśród pięciu głównych zainteresowań przemysłu i będzie ważnym kierunkiem globalnego rozwoju. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyzwania z jakimi spotkaliśmy się podczas rejestracji produktów leczniczych w Rosji.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydaje Ministerstwo Zdrowia Federacji Rosyjskiej za pośrednictwem Departamentu Rejestracji Leków Federalnej Służby ds. Zdrowia. Wymaganie rejestracyjne różnią się zarówno od wymagań rejestracyjnych europejskich, jak i Stanów Zjednoczonych. Inny jest też format dokumentacji, która w całości powinna być przygotowana w języku rosyjskim.

Niezależnie czy podmiot odpowiedzialny, który prowadzi proces rejestracji proponowanego produktu po-

Wymagania rejestracyjne	Państwa CIS
Strona rejestrująca	Tak
Audyt GMP	Wymagany, przeprowadzony przez członka CIS
Strefa badań stabilności	Strefa I i II
Wymagania dla badań stabilności	25°C±2°C, 60%±5%RH
Liczba serii do badań stabilności	3 serie, z których przynajmniej dwie są w skali pilotażowej
Wymagania do badań stabilności	ICH
Badania biorównoważności	Zgodnie z narodowymi wymaganiami
Główne trudności	Odrębne wymagania rejestracyjne, tłumaczenie dokumentacji na język narodowy, koszty rejestracji, różnorodność dokumentacji administracyjnej, czas rejestracji i jego wydłużanie
Format dokumentacji	Zgodnie z narodowymi wymaganiami
Czas trwania procesu	6-24 miesięcy Rosja 18 miesięcy Białoruś 180 dni roboczych

Tabela 1. Wymaganie rejestracyjne w krajach CIS.

chodzi z Rosji czy z zagranicy etapy rejestracji są takie same. Proces składa się z czterech etapów:

1. Przygotowanie dokumentacji rejestracyjnej (łącznie z dokumentacją niezbędną do rozpoczęcia badań klinicznych) i złożenie do Ministerstwa Zdrowia Federacji Rosyjskiej.
2. Uzyskanie zgody na przeprowadzenie badań klinicznych w Rosji.
3. Ocena jakości produktu i ocena stosunku korzyści stosowania produktu leczniczego do ryzyka po przeanalizowaniu wyników badań klinicznych.  
Ten proces odbywa się w dwóch etapach:
  - a. Ocena jakości produktu oraz zatwierdzenie dokumentów normatywnych (specyfikacji i metod badań produktu leczniczego), po uzyskaniu licencji importowej na próbki i wzorce,
  - b. Ocena stosunku korzyści do ryzyka użycia produktu oraz zaakceptowanie druków informacyjnych.
4. Wydanie decyzji na dopuszczenie do obrotu przez Ministra Zdrowia Federacji Rosyjskiej.

Dla każdego produktu należy wykonać badania kliniczne w Rosji nawet jeśli podmiot odpowiedzialny ubiega się o rejestrację produktu generycznego, wyjątkiem są produkty zarejestrowane na tym rynku dłużej niż 20 lat i takie, dla których nie można wykazać biorównoważności. W każdym innym przypadku badania kliniczne są niezbędne, a ich rodzaj zależy od wielu czynników np. czy produkt leczniczy jest produktem innowacyjnym czy generycznym, od postaci farmaceutycznej, drogi podania, a także rodzaju badań klinicznych wyko-

nanych poza terytorium Rosji. Badania te trwają zwykle od 10 do 18 miesięcy, czas ten nie jest wliczany do całkowitego okresu rejestracji.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydawane jest na 5 lat. Kolejne pozwolenie jest bezterminowe. Jednak dla produktów rejestrowanych w Rosji po raz pierwszy konieczne jest monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego i przedstawianie raportów PSUR (Okresowy raport o bezpieczeństwie, ang. *periodic safety update report*).

Po zarejestrowaniu produktu na rynku możliwe jest dokonywanie zmian w dokumentacji. Zmiany porejstracyjne dzielą się na dwie grupy: zmiany typu I i zmiany typu II. Różnice między tymi typami zmian przedstawia tabela 2<sup>(2)(3)</sup>.

Od pierwszego stycznia 2016 kraje należące do Unii Celnej (Rosja, Białoruś, Kazachstan, Kirgistan i Armenia) podpisały porozumienie w sprawie ujednoczenia zadań rejestracji produktów leczniczych. Niestety do tej pory porozumienie nie jest realizowane.

Kolejnym regionem Świata, na który Grupa Adamed zdobywała swoje doświadczenia rejestracyjne był ASEAN.

### Wyzwania rejestracyjne w krajach ASEAN

Stowarzyszenie krajów Azji Południowo-Wschodniej (ASEAN) zostało powołane do życia w 1967 roku i aktualnie obejmuje dziesięć krajów (Brunei, Filipiny, Indonezja, Kambodża, Laos, Malezja, Myanmar, Singapur, Tajlandia, Wietnam). Jednym z celów organizacji, która, gdyby traktować ją jako jedno państwo, byłaby siódmą największą gospodarką na świecie, jest promowanie aktywnej współpracy i wzajemnej pomocy na polu ekonomicznym oraz przemysłowym<sup>(4)</sup>.

Populacja wielkości 625 milionów ludzi i wysoki wzrost gospodarczy notowany z roku na rok sprawiają, że rejon ten stanowi interesujący obszar inwestycyjny dla firm farmaceutycznych. Wychodząc temu naprzeciw, ASEAN powołał specjalną grupę roboczą (ASEAN PPWG – *Pharmaceutical Working Group*), której celem jest harmonizacja wymagań rejestracyjnych w krajach członkowskich – usunięcie barier technicznych przy jednoczesnym braku kompromisów co do jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych<sup>(5)</sup>. Główne aktywności grupy skupiają się na dyskusjach nad istniejącymi wymaganiami rejestracyjnymi i wytycznymi oraz ujednoczaniu ich w całym regionie (ASEAN Common Technical Requirements).

Najważniejszym zagadnieniem, o którym trzeba pamiętać przy rejestracji produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi, jest unikalny format dokumentacji – tzw. ACTD (ASEAN Common Technical Document). Format jest podobny do stosowanego powszechnie CTD, z tą różnicą, że dokumentacja jest podzielona na cztery części (a nie pięć):

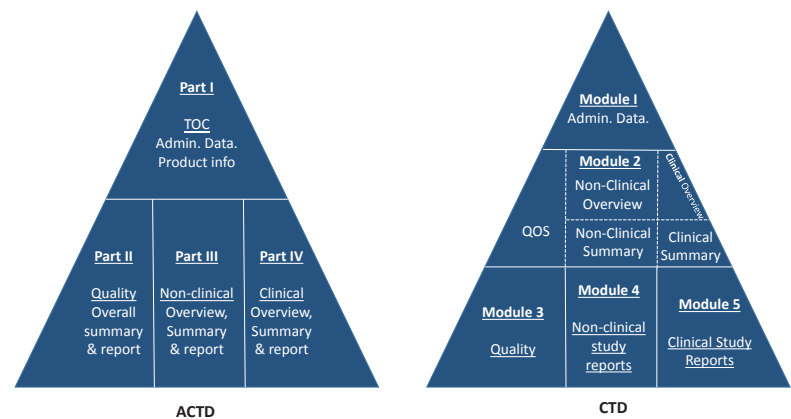
1. Spis treści, informacje o produkcie i dane administracyjne;
2. Dokumentacja jakościowa;

Typ zmiany	Klasyfikacja	Przykłady	Czas trwania
Zmiany typu I	Nie wymagające oceny jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa	Zmiana nazwy wytwórcy, zmiana podmiotu odpowiedzialnego, zmiana wyglądu opakowania	90 dni roboczych
Zmiany typu II	Wymagające oceny jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa	Zmiana miejsca wytwarzania, zmiana w składzie produktu, zmiana dawkowania	180 dni roboczych

Tabela 2. Typy i czas trwania zmian porejstracyjnych w Rosji.

3. Dane nie-kliniczne;
4. Dokumentacja z badań klinicznych.

Jest to spowodowane tym, że w krajach ASEAN zazwyczaj składana jest dokumentacja referencyjna, czyli taka, która została zatwierdzona wcześniej w innym miejscu na świecie (np. w Unii Europejskiej albo USA)



Rysunek 3. Porównanie formatu dokumentacji CTD i ACTD.

i dokonywana jest ocena części opartych głównie na przeglądach i podsumowaniach<sup>(6)</sup>.

Równie ważne jest posiadanie lokalnego przedstawicielstwa na terenie kraju, w którym składana jest aplikacja. Może być to filia firmy z Polski lub lokalna firma pełniąca rolę dystrybutora. Należy przy okazji wspomnieć, że w części krajów regionu, zamiast MAH-a (właściciela pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ang. *Marketing Authorisation Holder*), na opakowaniu leku widnieją dane dystrybutora. Jest tak na przykład w Wietnamie.

Ważne jest również dostarczenie CPP (Certyfikat Produktu Farmaceutycznego, ang. *Certificate of Pharmaceutical Product*) z kraju referencyjnego (kraj, w którym prowadzony jest proces wytwarzania produktu lub kraj o powszechnie poważanych procedurach rejestracyjnych, np. Wielka Brytania, Stany Zjednoczone czy Kanada). Jest on wymagany, ponieważ stwarza to podstawę do zaakceptowania leku – Agencje Rejestracyjne często nie mają możliwości, zdolności oraz specjalistycznej

wiedzy, aby dokonać pełnej oceny przedłożonej dokumentacji (zwłaszcza w odniesieniu do danych przedklinicznych i klinicznych) <sup>(7)</sup>. Bez względu na to, w którym kraju składana jest aplikacja, należy zawsze pamiętać, że dokument ten musi być zalegalizowany w ambasadzie (np. w ambasadzie Wietnamu w Polsce) – bez takiego poświadczenia nie zostanie przyjęty przez Agencję. Inną cechą wspólną jest to, że w załączniku do CPP należy podawać wytwórców ujętych w odpowiedniej sekcji dokumentacji (3.2.P.3.1).

Lokalnie mogą występować niewielkie różnice w wymaganiach dla zawartości CPP <sup>(8)</sup>. Przykładowo, w Malezji należy uwzględnić proponowaną nazwę handlową leku na lokalnym rynku. Natomiast na Filipinach i w Tajlandii wymagane jest podawanie pełnego ilościowego składu produktu. Z kolei w Wietnamie, należy pamiętać by adresy wytwórców podawane na CPP były identyczne z tymi widniejącymi na certyfikatach GMP.

Podczas planowania aplikacji w krajach ASEAN należy mieć na uwadze również konieczność przeprowadzenia badań stabilności dla określonej strefy - IVb, bardzo ciepła, o wysokiej wilgotności. Wymogiem jest również przedstawianie surowych danych (np. chromatogramów) z badań stabilności i uwalniania. Ponadto, należy pamiętać, że w wybranych przypadkach wymagane jest przeprowadzenie badań biorównoważności na lokalnej populacji <sup>(8)</sup>.

Jako, że region jest kulturowo różny od europejskiego, warto również zapoznać się z lokalnym kalendarzem świąt i dni wolnych. Pozwoli to na usprawnienie komunikacji z Agencją i rozplanowanie prac nad odpowiedziami na pytania zadawane przez organy rejestracyjne w trakcie procesu.

Podsumowując, kraje ASEAN wprowadzają w życie szereg działań, mających na celu ułatwienie rejestracji leków w regionie. Ujednolicanie wymagań oraz wytycznych znacznie usprawni procesy rejestracyjne, a procedury harmonizacyjne, które zachodzą w kolejnych krajach świadczą tylko o wysokim zaangażowaniu lokalnych Agencji Rejestracyjnych. Rozważając aplikację w regionie, należy pamiętać o specyficznym formacie dokumentacji, lokalnym przedstawicielstwie oraz koniecznych do wykonania badaniach (stabilności i biorównoważności). Równie istotnym czynnikiem jest poznanie lokalnej kultury, zwyczajów oraz świąt, co może znacznie ułatwić komunikację z Agencją.

## Wyzwania rejestracyjne w krajach GCC

Równolegle Grupa Adamed rozpoczęła i kontynuuje współpracę z Urzędami Rejestracji oraz partnerami z krajów GCC, czyli wspólnotą krajów: Arabii Saudyjskiej, Bahrajnu, Kataru, Kuwejtu, Omanu i Zjednoczonych Emiratów Arabskich). Są to jedne z najszybciej rosnących i rozwijających się rynków farmaceutycznych na świecie.

Na każdym z tych rynków można przeprowadzić narodową procedurę rejestracji, jednak istnieje również możliwość złożenia aplikacji w grupie krajów GCC (podobieństwo do procedury zdecentralizowanej w UE).

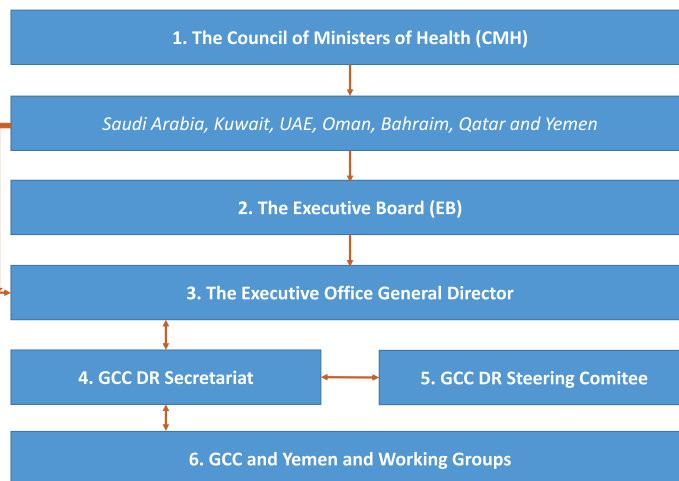


Rysunek 4. Kraje z grupy GCC <sup>(9)</sup>.

Centralnym krajem nadzorującym procedurę jest Arabia Saudyjska, dodatkowo każdy z krajów posiada dwóch reprezentantów w komisji wydającej ostateczną opinię. Ocena dokumentacji jest wykonywana przez dwa wybrane kraje spośród całej grupy. Ogromną zaletą procedury prowadzonej w GCC jest jeden proces dla kilku rynków naraz, jednakże proces ten jest żmudny, dlatego wiele międzynarodowych firm decyduje się jednak na narodowe rejestracje na poszczególnych rynkach, dzięki którym pozwolenie może być uzyskane w szybszym czasie (struktura GCC przedstawiona na poniższym rysunku).

Pierwsze rozpoczęte rejestracje Grupy Adamed dotyczyły Arabii Saudyjskiej, w której już na wstępie napotkaliśmy na szereg wyzwań.

Jednym z warunków jest konieczność posiadania partnera na wybranym rynku, który ma bezpośredni kontakt z Urzędem, zna lokalny język i wymagania. Wy-



Rysunek 5. GCC Struktura organizacyjna <sup>(10)</sup>.



branie dobrego partnera jest jednym z najbardziej kluczowych momentów całego procesu ustalania strategii dla danego produktu i rynku oraz rejestracji. Kontakty z Urzędami w tym regionie są mile widziane i odpowiedzialny Agent powinien cały czas monitorować stan toczących się procesów, informować na bieżąco przyszły podmiot odpowiedzialny o możliwych zagrożeniach. Lokalny partner powinien stale przekazywać informacje o zmianach w prawie lub wymaganiach, które mogą wpływać na toczące się i nowe procesy rejestracyjne.

Posiadanie zalegalizowanego CPP (*ang. Certificate of Pharmaceutical Product*) z kraju pochodzenia, czyli wytwarzania produktu, który potwierdza iż produkt jest dostępny w sprzedaży na macierzystym rynku co najmniej rok (wymaga np. GCC) lub dwa (wymaga np. Oman). Legalizacja CPP w wybranej Ambasadzie może być czasochłonnym procesem, zwłaszcza jeśli ambasada danego kraju nie ma w Polsce. W tym wypadku konieczna jest weryfikacja czy inna ambasada (np. z grupy GCC) będzie mogła zalegalizować dany dokument i czy będzie on akceptowalny w Urzędzie danego kraju bądź należy rozważyć współpracę z ambasadą ale w innym kraju (np. w Niemczech). Należy również zwrócić uwagę na obowiązki dostępności produktu na rynku, co wydłuża czas rozpoczęcia rejestracji w tych krajach.

Oprócz „standardowej” procedury rejestracji dokumentacji wybranego produktu należy zarejestrować linię produkcyjną, na której wytwarzany jest produkt. Pierwszy etap to ocena dokumentacji przygotowanej zgodnie z wymaganiami danego rynku lub GCC. Dopiero po akceptacji dokumentów administracyjnych następuje decyzja o dacie przeprowadzenia inspekcji u poszczególnych wytwórców. Koszt inspekcji (koszty administracyjne oraz koszty przebywania inspektorów w naszym kraju) ponosi przyszły podmiot odpowiedzialny. Proces rejestracji linii produkcyjnych, w zależności od kraju, jest prowadzony przed lub równoległe z trwającym procesem rejestracji produktu:

- przed procesem rejestracji produktu: Bahrajn, Oman,
- równoległe z procesem rejestracji produktu: Kuwejt, Katar, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Arabia Saudyjska, GCC.

Warto zauważyć iż dużo szybciej i łatwiej rejestracja linii produkcyjnych jest prowadzona dla wytwórców z tzw. krajów referencyjnych: Stanów Zjednoczonych lub zachodnich krajów Unii Europejskiej: Niemcy, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Portugalia itp.

Dane starzeniowe produktu leczniczego wymagane są dla trzech serii i wykonywane w strefie IVa - 30°C/65% RH. Posiadanie powyższych danych jest niezbędne dla pełnego proponowanego okresu ważności, aby uruchomić proces rejestracji i wykazać, iż nasz produkt będzie spełniał wymagania jakościowe na poszczególnych rynkach w okresie swojej przydatności. Należy podkreślić, iż prowadzenie badań dla dodatkowej strefy (oprócz standardowej strefy w UE - II)



5.000 L - 10.000 L



## INDYWIDUALNE ROZWIĄZANIA

z zakresu techniki mieszania i homogenizowania dla farmacji, przemysłu kosmetycznego oraz spożywczego

### Hebold Systems GmbH

Peter-Henlein-Straße 12

D-27472 Cuxhaven

tel. +49 (0) 4721 6018-38

fax.+49 (0) 4721 6018-50

sales@hebold.com

[www.hebold.com](http://www.hebold.com)

### Nasz partner w Polsce:

Pan Dr. W. Katner

tel/fax.+48 22 673 5700

eurotrade.poland@wp.pl

[www.eurotrade-poland.com](http://www.eurotrade-poland.com)

jest czasochłonne, kosztowne i wymaga zaangażowania wielu obszarów w firmie.

Specjalne wymagania dotyczące różnicowania dawek produktu gotowego np. nadruk lub grawer na wszystkich dawkach produktu ma ogromne znaczenie już podczas projektowania dokumentacji rejestracyjnej. Jednym z wymagań, które może przesądzić o możliwości rejestracji danego produktu na rynkach GCC, dlatego tak ważna jest znajomość wymagań i zarządzanie takim typem informacji wewnątrz w firmie.

Dodatkowe deklaracje dotyczące braku obecności w produkcie: alkoholu oraz wieprzowiny wynikają z kwestii kulturowych, o których nie należy zapominać. Deklaracje powinny być umieszczone w pierwotnym dossier składanym do Urzędu.

Ustalenie ceny produktu, jeden z najważniejszych i najbardziej czasochłonnych procesów musi być przeprowadzony rzetelnie i w bliskiej współpracy z naszym lokalnym Agentem. Cena produktu jest całkowicie uzależniona od danego rynku.

Współpraca z krajami GCC w ramach rejestracji produktów dotychczas przebiegała z powodzeniem, dlatego mamy nadzieję, że pojawią się kolejne do niej okazje.

## Wyzwania rejestracyjne w krajach Ameryki Łacińskiej

Grupa Adamed zdobywa doświadczenia w rejestracji produktów leczniczych w tym regionie od 2013 roku. Względy ekonomiczne i biznesowe skłaniają nas oraz naszych partnerów do aplikowania o kolejne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w najbliższej przyszłości.

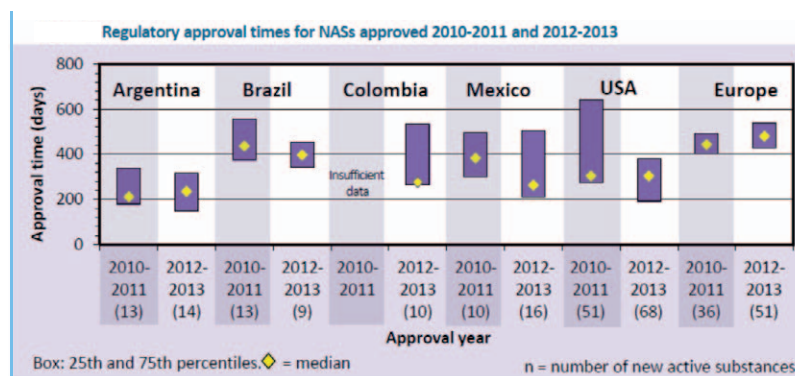
Region Ameryki Łacińskiej składa się z dziewiętnastu krajów, gdzie najczęściej stosowanymi językami są hiszpański i portugalski (zwłaszcza w Brazylii). Różnicowanie kulturowe oraz różnice ekonomiczne mają znaczący wpływ na czynniki socjoekonomiczne i demograficzne, na podstawie których kształtuje się system zdrowia publicznego. Równie istotnym czynnikiem wpływającym na ekonomię są nawiedzające ten region choroby tropikalne, oprócz innych chorób występujących szeroko na świecie. Cytując publikację: „Ameryka Łacińska doświadcza obecnie zmian w głównych trendach ryzyka zdrowotnego – odchodząc od chorób zakaźnych, a coraz częściej można zaobserwować choroby tzw. świata zachodniego: nadciśnienie, otyłość, nowotwory, choroby niedokrwienne serca i cukrzyca. Znaczące zmiany w strukturach demograficznych, schematach chorób, ekonomii i rozmiarach rynku stwarzają nowe wyzwania dla lokalnych oraz międzynarodowych firm farmaceutycznych działających w regionie.”<sup>(11)</sup>

Rejestracja produktu leczniczego w Ameryce Łacińskiej może być utrudniona dla firm spoza regionu, ponieważ, w przeciwieństwie do Unii Europejskiej czy krajów ASEAN, procesy rejestracyjne nie zostały do tej pory zharmonizowane.<sup>(11)</sup> Ponadto, w regionie stosowane są dodatkowe, unikalne wymagania.

Kolejną istotną barierą, na którą można natrafić podczas rejestracji, jest język – cała dokumentacja wymagana w procesie rejestracji powinna być złożona w języku hiszpańskim lub portugalskim. Konsekwencją tego jest fakt występowania stron Agencji rejestracyjnych jedynie w językach narodowych.

Także kwestie administracyjne, takie jak odpowiednie przygotowanie CPP, audyty miejsc wytwarzania i wymóg posiadania lokalnego przedstawicielstwa potrafią wpłynąć na przedłużenie procedury. Średni czas niezbędny do zakończenia procesu rejestracyjnego w regionie to od 200 do 400 dni roboczych, co przedstawia rysunek poniżej<sup>(12)</sup>.

Jest jednak kilka strategii, które mogą przyspieszyć cały proces – przykładowo, jednym ze sposobów jest wybór kraju referencyjnego (skatalogowanego w systemie narodowych Agencji Rejestracyjnych). Ten system,



Rysunek 6. Czas trwania rejestracji w krajach Ameryki Łacińskiej.

opracowany przez Panamerykańską Organizację Zdrowia - PAHO (ang. *Pan American Health Organization*)<sup>(13)</sup>, pozwala na określenie, który z lokalnych organów jest najbardziej kompetentny i skuteczny do prowadzenia procesów. Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kraju referencyjnym, w pozostałych krajach Ameryki Łacińskiej proces rejestracji ulega znacznemu skróceniu. Kraje referencyjne to Argentyna, Brazylia, Kuba, Kolumbia i Meksyk<sup>(14)</sup>.

Przed całym regionem w dalszym ciągu stoją wyzwania, z których najważniejsze to implementacja procedur analogicznych do europejskiego MRP (ang. *Mutual Recognition Procedure*), w krajach, które nie są krajami referencyjnymi. Powołana m.in. w tym celu organizacja PANDRH (ang. *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization*) dba również o stwarzanie nowych możliwości do współpracy dla Agencji z regionu. Ma to na celu wypracowanie i adaptację nowych systemów rejestracyjnych, wymagań i wytycznych.

Przy gwarancji współpracy między agencjami, możliwa w przyszłości będzie implementacja dokumentacji zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *International Council on Harmonisation*) dotyczącymi CTD i formatów elektronicz-

nych we wszystkich krajach regionu.<sup>(12)</sup> To z pewnością ulepszy procedury rejestracyjne pod względem przewidywalności, przejrzystości, jakości i ram czasowych, jednocześnie stając się bardzo atrakcyjnym rynkiem dla nowych firm z całego świata, w tym także polskich.

### Wyzwania rejestracyjne w Australii

Australia jest dwunastą największą gospodarką świata. Choć jej polityka zagraniczna skoncentrowana jest głównie na regionie Azji i Pacyfiku, to z ogromnym zainteresowaniem przystępuje do współpracy z Unią Europejską. Rozważając ekspansję na tym rynku, należy zwrócić uwagę, że czynniki utrudniające dostęp do lokalnego rynku to nie tylko oczywista znacząca odległość geograficzna ale również specyfika odizolowania od reszty świata.

Niezbędnym do wprowadzenia produktu do obrotu na terenie Australii jest posiadanie sponsora, czyli lokalnego przedstawiciela. Może nim być przedstawiciel firmy z Polski rezydujący w Australii bądź lokalna firma, która będzie pełniła funkcję dystrybutora. Co ważne, to dane dystrybutora znajdują się na pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu - MA (*ang. Marketing Authorisation*) oraz na opakowaniu. Aplikację odpowiednią dla typu produktu składa się do Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG) w Therapeutic Good Administration (TGA).

System definiuje 2 kategorie produktów:

1. wyższego ryzyka – to produkty, które muszą przejść pełną procedurę rejestracji (oceniana jest jakość, skuteczność i bezpieczeństwo). Należą do nich:
  - a) wszystkie leki wydawane z przepisu lekarza;
  - b) szczepionki;
  - c) większość produktów OTC (*‘over-the-counter’* - leki wydawane bez recepty);
  - d) niektóre z kategorii *complementary medicines* (znane również jako *‘leki tradycyjne’* bądź *‘kuracje alternatywne’*, również witaminy, składniki mineralne, zioła, produkty homeopatyczne i do aromaterapii)

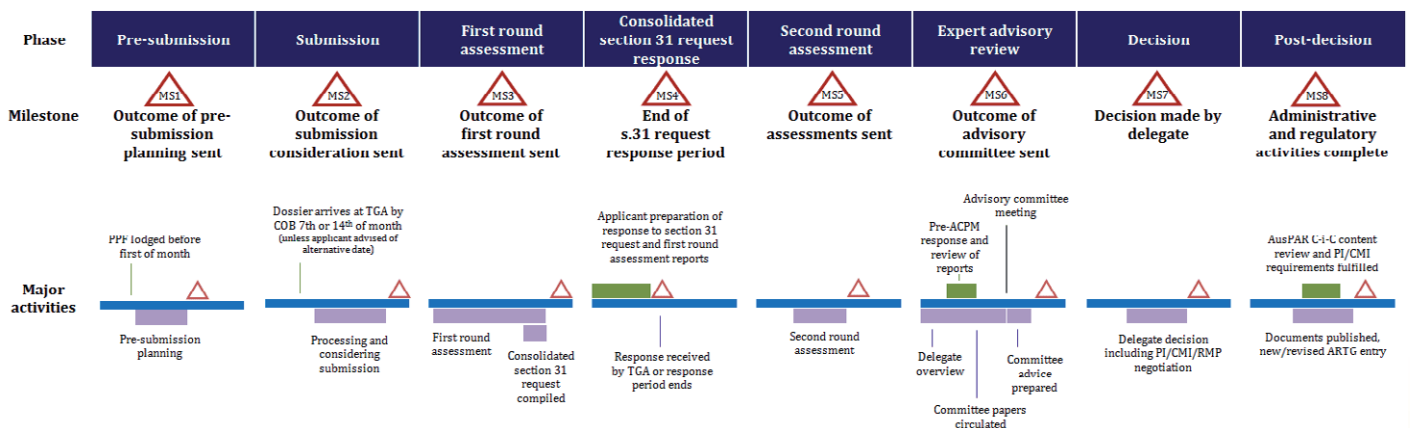
Wszystkie produkty z tej kategorii zawierają na swym opakowaniu numer **AUST R**.

2. niższego ryzyka – produkty, które muszą zostać zgłoszone przed wprowadzeniem do obrotu. Należą do nich:
  - a) niektóre produkty OTC;
3. większość *complementary medicines*.
4. Mimo, że oceniane są wyłącznie pod względem bezpieczeństwa i jakości, nie oznacza to, że nie wykazują skuteczności. Zgodnie z *Therapeutic Goods Act 1989*, sponsor zobowiązuje się do przechowywania informacji potwierdzających wszystkie deklarowane oświadczenia oraz okazania ich na wezwanie TGA.
5. Produkty tej kategorii posiadają na opakowaniach numer AUST R L.

Dobrze wiedzieć, że UE podpisała z Australią umowę o wzajemnym uznawaniu w zakresie dobrej praktyki wytwarzania (*ang. Good Manufacturing Practice*) będącym zestawem standardów stosownych w produkcji przemysłowej, zapewniającym m.in. wysoką jakość produktu w przemyśle farmaceutycznym.

Format dossier rejestracyjnego zależy od rodzaju produktu terapeutycznego, jednak tam gdzie to możliwe, TGA zachęca do składania dokumentacji przygotowanej zgodnie z formatem CTD (*ang. Common Technical Document*). Moduł 1 nieznacznie różni się od wersji znanej nam w UE i zawiera specyficzne dla Australii wymagania. Dodatkowo, dla produktów OTC oraz Rx, dokumentacja powinna być przygotowana w formacie eCTD (*electronic Common Technical Document*) bądź NeeS (*Non-eCTD Electronic Submission*). Wersja papierowa (1 egzemplarz) wymagana jest wyłącznie w przypadku, gdy aplikant nie ma możliwości złożenia jej w wersji elektronicznej.

Od aplikantów oczekuje się dokumentacji w języku angielskim, bądź w języku oryginalnym wraz z tłumaczeniem. Szczegółowe dane dotyczące wymogów technicznych (format, wielkość czcionki, użyte w dokumentacji jednostki, nomenklatura plików i folderów; rozmiary plików i e-maili, w przypadku wysyłania odpowiedzi w tej formie) można odnaleźć na stronie internetowej TGA.





Therapeutic Good Administration zakłada, że proces rejestracji trwa nie dłużej niż 12-ście miesięcy, jednak w rzeczywistości jego długość zależy od ilości kwestii do wyjaśnienia. Niezwykle ważne jest by pamiętać, że procedura nie przewiduje clock stop`ów (czasowego zawieszenia toku procedury) ani możliwości wydłużenia czasu na odpowiedź. Po wydaniu decyzji (nie więcej niż 30 dni po wydaniu MA, bądź w przypadku odrzucenia aplikacji – uwzględniając okres na złożenie apelacji, nie wcześniej niż po 90 dniach), na stronie TGA publikowany jest AusPAR (*Australian Public Assessment Report*), będący podsumowaniem procesu rejestracji.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydawane są bezterminowo. To sponsor decyduje o skróceniu jego ważności.

Warto wspomnieć, iż 31 sierpnia 2016r., w życie wchodzi nowe wymagania dotyczące opakowań produktów leczniczych.

Dotyczą one następujących kwestii:

- Nazwa substancji czynnej ma być widoczna i łatwa do znalezienia;
- Opakowania powinny zawierać informacje o substancjach mogących wywołać reakcje alergiczne (skorupiaki, ryby, jajka, soja, mleko, orzechy);
- Pojawienia się przestrzeni na której można zapisać dane pacjenta i instrukcje przyjmowania produktu.

Na wprowadzenie powyższych zmian sponsorzy mają czteroletni okres przejściowy.

Dobrą informacją dla firm planujących rejestrację swoich produktów w Australii jest fakt, że strona internetowa Therapeutic Good Administration jest aktualizowana na bieżąco oraz zawiera szczegółowe informacje, wskazówki oraz prezentacje zarówno dla pacjentów, przedstawicieli branży medycznej jak i przemysłu. <sup>(15)(16)(17)</sup>

## Podsumowanie

Uczestnictwo Działu Rejestracji i Pionu Medycznego w budowaniu strategii globalnej rejestracji wymaga od całego zespołu wysokich i specjalistycznych kompetencji, wiedzy oraz doświadczenia.

Należy jednak pamiętać iż wszystkie powyższe wymagania są możliwe do zdobycia dzięki:

- Zaawansowanej współpracy z licencjodawcami, lokalnymi partnerami oraz Agencjami rejestracyjnymi na danym rynku. Aby współpraca była owocna i przynosiła oczekiwane rezultaty należy poświęcić czas na budowanie relacji, zapoznanie się z daną kulturą i społecznością.
- Zaangażowaniu, nieustępliwości i wytrwałości w zdobywaniu informacji co przynosi rezultaty i satysfakcję z osiągniętych celów.
- Elastyczności i otwartości na standardy rejestracyjne danego rynku lub regionu świata.

- Nieustającej weryfikacji dostępnych informacji np. na stronach internetowych, konferencjach, szkoleniach.

Wszystkie te czynniki są niezmiernie istotne aby opracowana i wdrożona strategia rejestracyjna zakończyła się sukcesem.

1. Maciej Mirakowski, Dyrektor Pionu Medycznego w Grupie Adamed
2. Joanna Matanowska, Kierownik zespołu rejestracji – out-license w Grupie Adamed.
3. Kinga Konopka, Młodszy Specjalista ds. Rejestracji w Grupie Adamed
4. Małgorzata Ptasieńska, Specjalista ds. Rejestracji w Grupie Adamed
5. Justyna Kwiatkowska, Młodszy Specjalista ds. Rejestracji w Grupie Adamed
6. Kacper Budek, Młodszy Specjalista dział rejestracji w Grupie Adamed

## Bibliografia

1. Kumar, Badjatya Jitendra and Rohit, Saraswat. Requirements of Drug Product Registration in Russia. *International of Innovative Science and Technology*. 2016, Vol. 1, 1, pp. 8-15.
2. Pharmabiz.com. Registration of pharmaceuticals in Russia. [Online] Luty 2016. <http://www.pharmabiz.com/Service/ExportImport/Countries/Russia.aspx>.
3. State registration of medicinal products in Russia. [Online] 02 01, 2016. [http://www.msp.ua/registration medicinal-products-russia.html](http://www.msp.ua/registration%20medicinal%20products%20russia.html).
4. ASEAN. [Online] [Cited: sierpień 11, 2016.] [www.asean.org](http://www.asean.org).
5. ASEAN: ICH. [Online] [Cited: sierpień 11, 2016.] <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup/asean.html>.
6. Achin, Jain, Venkatesh , M.P. and Pramod, Kumar. ACTD: BRIDGE BETWEEN REGULATORY REQUIREMENTS OF DEVELOPED AND DEVELOPING COUNTRIES. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. 2013, Vol. 1, 4, pp. 1-11.
7. Jitendra. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. 2013, Vol. 1, 2, pp. 1-6.
8. Overcoming key challenges with product registration in the ASEAN region. Kozłowska-Krupa, Magdalena. Berlin : s.n., 2015.
9. pl.wikipedia.org. [Online]
10. [www.sgh.org.sa/en-us/home.aspx](http://www.sgh.org.sa/en-us/home.aspx). [Online]
11. LATIN AMERICAN PHARMACEUTICAL REGULATORY ENVIRONMENT - REVIEW. M. Lokesh Reddy, B. Vamseedhar Naik, et. al. 122-131, *Andra Pradesh : International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 2014, Vol. 3(2). ISSN: 2319-9563.
12. Magdalena Bujar, Prisha Patel, et. Al. The changing regulatory environment in Latin America, Focus on good review practices. London : Centre for Innovation in Regulatory Science, Ltd (CIRS), 2015.
13. PAHO. V PAN AMERICAN CONFERENCE ON DRUG REGULATORY HARMONIZATION. Buenos Aires (Argentina) : World Health Organization, 17/11/2008.
14. Organization, Panamerican Health. [www.paho.org](http://www.paho.org). [Online] World Health Organization, 08 09, 2016. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=en).
15. Paper, White. How to register medicines in Australia. s.l. : PharmOut Pty Ltd, 2008.
16. Administration, Therapeutic Goods of. Therapeutic Goods Administration. [Online] [Cited: 08 30, 2016.] <http://www.tga.gov.au/>.
17. Reviewing the regulatory framework and strategies for successful product registration in Australia. Simone, Granchi. Berlin : Global Pharmaceutical Regulatory Affairs Summit, 2015.