



Změny registrací: co je nového a co nás čeká

Ing. Pavla Trejbalová
Koordinátor odboru koordinace a regulace

Obsah

- 👁️ Obecné „novinky“
- 👁️ BPG – Chapter 6 (grouping)
- 👁️ BPG – Chapter 7 (worksharing)
- 👁️ Q/A on Variations: otázka 3.30
- 👁️ Aktualizace Nařízení 1234/2008 (Delegovaný Akt) + klasifikační pokyn

Obecné „novinky“

👁 Úprava modulu 3-5 v rámci procedury a synchronizace s eAF



Upraven dokument „**CMDh Best Practice Guide for Variations**“

Chapter 4 (změny typu IB), 5 (změny typu II), 7 (worksharing) a 9 (fast track pro chřipkové vakcíny)

- *Pokud dojde během řízení ke změně informací v modulu 3-5, které mají vliv na žádost o změnu, je třeba **žádost aktualizovat**.*

The applicant should keep data synchronisation between modules 3-5 and module 1.2 during the procedure.

In this respect, the applicant should submit an updated application form, each time the dossier information is modified in the context of response submissions.

Obecné „novinky“

Předkládání změn RMP



Upraven dokument „**Q&A - Pharmacovigilance Legislation**“

Otázka 2 „How should I submit a new RMP or an updated RMP to update my dossier?“

- *Pokud je předložena změna RMP, je potřeba předložit RMP jak v clean, **tak track verzi***
- *Dokument by měl být poskytnut jak ve formátu pdf v modulu 1, tak ve stávajícím formátu **Word (docx)** ve složce **working documents***

For RMP updates a clean and a tracked version (as a working document in word format) should be submitted to facilitate the assesement.

Obecné „novinky“

eAF a informace o harmonizaci textů a předkládání stejných změn



Úprava dokumentu „EMA/CMDh explanatory notes on variation application form (Human medicinal products only)“

Sekce „Declaration of the Applicant/Signature“

- V aktualizaci bylo upřesněno, která předchází **harmonizace textů** musí být žadatelem uvedena ve **formuláři žádosti**

2. If the product information of the concerned MA(s) has/have been (partially) harmonised by an Article 30 or 31 referral or that harmonisation of a section / some sections of the product information has been achieved through a ~~dedicated type II variation~~ worksharing ~~variation~~ procedure. The latter concerns both worksharing variations dedicated to (partially) harmonise previously disharmonised product information (as detailed in Q4.21 of the CMDh Q&A on variations), as well as worksharing variations aimed to add new information in a harmonised way.

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

☒ **No**

☐ **Yes**

Information on harmonisation of product information for MRP/DCP/purely nationally authorised products:

1) Has/have the concerned MA(s) been harmonised or partially harmonised, by an Article 30 or 31(1) referral?

☒ **No**

☐ **Yes**

2) Has harmonisation of a section/some sections of the SmPC/PIL/labelling been achieved through a variation worksharing?

☒ **No**

☐ **Yes**

BPG – Chapter 6 (grouping)

Informace k supergroupingu



Upraven dokument „Chapter 6 - CMDh Best Practice Guide for the processing of grouped applications in the Mutual Recognition Procedure“

Sekce „1. Introduction“

- Supergrouping povolen u změn klasifikace “B” a “A”
- Upřesnění, že **všechny změny** v Supergroupingu se musí vztahovat **na všechny LP** v proceduře
- Všechny změny by mělo být možné posoudit pro všechny LP v proceduře **bez** nutnosti **separátního posouzení**

One MAH could have more marketing authorisations with different RMSs for which the same type IA variation or the same set of type IA variations needs to be submitted. If the MAH wishes to submit these as grouped applications, i.e. as a group containing more than one MA, it is also possible to combine marketing authorisations of more than one RMS in one grouped application. However, there are special rules concerning this procedure mentioned below that have to be considered **before** submission of such an application. This procedure is restricted to purely-administrative and quality changes, e.g. all type IA and other IAIN variations listed in section A and B of type IA/IAIN that do not contain any the variation classification guideline. The proposed changes have to be identical for all procedures included in the grouped application and no product-specific information changes are allowed. Furthermore, the flowchart in Annex II of this chapter has to be considered.

BPG – Chapter 6 (grouping)

Informace k supergroupingu



Upraven dokument „Chapter 6 - CMDh Best Practice Guide for the processing of grouped applications in the Mutual Recognition Procedure“

Sekce „2. Application“

- předložení supergroupingu schvaluje *již pouze RMS* a ne RMS i CMS.

In case an applicant intends to submit a grouped application with variations of type IA or IAIN or a grouped variation of type IA/IAIN for a group of products with different RMS he has to contact the RMS chosen as "Lead-"RMS for this grouped application by using the CMDh template, <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/variations.html>, and to request his acceptance to act as this. If the chosen RMS accepts to act as "Lead-"RMS he informs the applicant and issues a variation procedure number according to the principles as laid down in Chapter 1 with his own initials in the country code. ~~The Lead-RMS then sends an email to all member states concerned in the grouped application via the MRVE mailbox to inform them about the intended submission including the proposed variations, the acceptance of the "Lead" RMS and the variation procedure number. The heading of these emails should contain the wording "IA supergroup". Member states may comment, if necessary, within one week on this announcement. If member states, which are RMS in one of these procedures, cannot agree they have to inform the "Lead" RMS accordingly stating their reasons for their refusal. The "Lead" RMS as well as the applicant have to consider these reasons and must not integrate these procedures in the grouped application. The applicant has to send separate applications per RMS in all cases where the RMS does not accept to participate as concerned member state in a "Lead" RMS procedure. Purely national MAs are excluded from this possibility, they can only be grouped within one member state.~~

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 WS zahrnující pouze IB změny kvality (samostatná změna IB nebo grouping s nejvyšší změnou IB)



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“
Sekce „6. The Procedure“

- U IB změn kvality ve WS *není nutné psát AR*

As foreseen in legislation for a worksharing procedure, an assessment report will always be prepared by the reference authority and circulated to the concerned Member States for comments. In case of worksharing procedures in which only quality changes (Chapter B of the classification guideline) of type IB or groupings with type IB as the highest type of change are applied for, the assessment report can be reduced to the minimum necessary information. In these cases it is also possible not to use the type II AR template at all but to just include the relevant information in an email. For the assessment of changes to the ASMF the specific ASMF assessment template still has to be completed.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 WS zahrnující pouze IB změny kvality (samostatná změna IB nebo grouping s nejvyšší změnou IB)



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“
Sekce „6. The Procedure“

- U IB změn kvality se harmonogram řídí *harmonogramem změny IB*

In general, worksharing procedures will follow a 60-day³ evaluation timetable. This period may however be reduced by the reference authority having regard to the urgency of the matter, particularly for safety issues, or may be extended by the reference authority to 90 days for Type II variations concerning changes to or additions of the therapeutic indication or grouped applications in case the variations concerned do not fall under the cases listed in Annex III of Commission Regulation (EC) No 1234/2008, as amended. [For quality changes of type IB only or groupings with type IB as the highest type of change applied the timetable for type IB variations can be followed \(see below\) however, in specific cases the reference authority can extend this to 60 days if needed.](#)

The 30, 60 and 90 days procedures will follow the same timelines as applicable for type II variations (see Chapter 5 of this Best Practice Guide). [The shortened timetable for quality changes of type IB only or groupings with type IB as the highest change will follow the timetable of type IB variations \(see Chapter 4 of the Best Practice Guide\).](#)

BPG – Chapter 7 (worksharing)

Implementace beztextových II změn



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“

Sekce „8. End of the procedure“

- Upřesnění, kdy může být *implementována beztextová změna typu II*

Type II variations may be implemented by the MAH ~~30 days~~immediately following receipt of the finalisation letter of the reference authority ~~under the condition that the documents necessary for the amendment to the marketing authorisation have been provided to the Member States concerned, and,~~ unless a CMDh referral has been initiated and if SmPC, labelling or package leaflet are not affected. If a change to the SmPC, labelling or package leaflet was part of the worksharing application, the MAH should submit within 7 days after circulation of the finalisation letter high quality translations (in all relevant community languages) of the information texts to all member states concerned. These translations may be implemented within 30 days after submission unless any comments of the respective competent authorities have been received. ~~All other changes can be implemented immediately following receipt of the finalisation letter of the reference authority, unless a CMDh referral has been initiated.~~

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 1



Upraven dokument „Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing“
Sekce „2. Scope“

- Aby měl WS smysl, očekává se, že se **stejná změna (stejné změny) bude vztahovat na všechny dotčené léčivé přípravky**, přičemž posouzení dopadu na konkrétní přípravek bude buď žádné, nebo jen minimální. Pokud tedy stejná změna (stejné změny) různých registrací **vyžaduje předložení individuálních podpůrných dat** pro každý dotčený léčivý přípravek, z nichž každý vyžaduje samostatné posouzení, nebudou tyto změny těžit z WS a RMS může **žádost invalidovat** nebo žádost po **zahájení hodnocení zamítnout**.

In order to benefit from a worksharing procedure, it is expected that the same change(s) will apply to the different medicinal products concerned, with either no or limited need for assessment of a potential product-specific impact. Therefore, where the 'same' change(s) to different marketing authorisations require the submission of individual supportive data sets for each medicinal product concerned which each require a separate product-specific assessment, such changes will not benefit from worksharing and the reference authority may refuse to ~~process the submission~~ validate the application or to further assess and process the application after the procedure start.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 1



Upraven dokument „Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing“
Sekce „2. Scope“

- **Není potřeba**, aby před předložením WS byl **dossier** či **texty všech přípravků ve WS harmonizovány**
- V žádosti (present/proposed tabulka) má být jasně uveden původní a navrhovaný text (present status a proposed status) pro všechny přípravky ve WS. „Present“ status se může pro LP lišit (je možné napsat i třeba pouze – viz schválené texty), „**proposed**“ status by však měl být pro **všechny přípravky** ve WS **stejný**.
- U **neharmonizovaných textů** je **zodpovědností držitele** ujistit se, jak jsou „**proposed**“ informace do textů **implementovány**.

Harmonisation of the complete initial dossier or SmPC, PL and labelling is not a prerequisite for a worksharing procedure. The variation application form must reflect the 'present' and 'proposed' situation applicable to all marketing authorisations included in the worksharing procedure. While the present status can differ in the marketing authorisations included in the worksharing, the proposal and outcome must be the same for all products involved in the procedure.

It is the obligation of the MAH to ensure that the proposed change fits into the product information of each product included in the worksharing. In case of a worksharing with a non-harmonised "present" status of the PI the CMS involved in the procedure should carefully check the PI for their products and any discrepancies should be raised within CMS comments.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 2



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“
Sekce „6. The Procedure“

- *V případě, že bude v průběhu hodnocení zjištěna nezbytnost „specific assessment“, budou muset být tyto **změny/LP** držitelem rozhodnutí o registraci **staženy** z žádosti nebo budou **zamítnuty RMS**.*
- *Další navrhované změny nebo změny pro některé LP mohou být schváleny – tedy dojde k tzv. „**partial approval**“.*

In case issues are identified by the reference authority or Member States concerned which prevent the approval of the procedure, the reference authority will send a request for supplementary information (RSI) together with a timetable stating the date by which the MAH should submit the requested data. The clock will be stopped. In case product-specific changes are identified during the procedure these changes will have to be withdrawn from the application by the MAH or will be refused by the reference authority. Other proposed changes in the application might still be approved so that the outcome may result in a partial approval of the changes applied for.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 2



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“

Sekce „6. The Procedure“

- V případě, že držitel rozhodnutí o registraci na žádost referenčního orgánu *stáhne některé léčivé přípravky z postupu WS z důvodu „specific assessment“*, měl by být *aktualizován scope žádosti*, kde by LP byly označeny jako stažené (nikoliv v seznamu LP v eAF).

The applicant should keep data synchronisation between modules 3-5 and module 1.2 during the procedure.

In this respect, the applicant should submit an updated application form in module 1.2, each time the dossier information is modified in the context of response submissions. In case some medicinal products are withdrawn by the MAH from the WS procedure on request of the reference authority due to the need of product specific assessment these should be marked as withdrawn in the updated scope of the eAF.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 2



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“
Sekce „6. The Procedure“

- U *WS s čistě vnitrostátními registracemi*, může držitel rozhodnutí o registraci *stáhnout* žádost *pouze v některých členských státech* v průběhu řízení *pouze* z důvodu „*specific assessment*“. V případě, že si držitel rozhodnutí o registraci přeje vzít svou žádost zpět z *jiného důvodu*, musí stáhnout žádost *ve všech členských státech* (včetně referenční authority), kde byl WS podán.

For worksharing procedures including purely national marketing authorisations, the MAH is ~~not~~only allowed to withdraw the application in some Member States during the procedure- if product-specific changes are identified by the reference authority. In case the MAH wishes to withdraw their application, for another reason, they need to withdraw in **all** Member States (including the reference authority) where the worksharing application has been submitted. In case during the assessment product-specific changes for part of the marketing authorisations included are identified these may be excluded from the procedure by the reference authority leading to a partial approval of the original application.

BPG – Chapter 7 (worksharing)

👁 Specific assessment – part 3



Upraven dokument „**Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing**“

Sekce „4. Pre-submission activities“

- V Lol nově nutno potvrdit, že se dle držitele *nejedná o „specific assessment“*

In order to facilitate the planning of the procedure, marketing authorisation holders are advised to announce an upcoming worksharing procedure to the preferred reference authority using the specified email addresses as published in the list of CMDh contact points at least 2 weeks before the planned submission, using the template for the letter of intent for the submission of a worksharing procedure (see <http://www.hma.eu/265.html>). Such pre-submission information should contain the following information:

- List of concerned marketing authorisations.
- Explanation as to why all concerned marketing authorisations are considered to belong to the same holder².
- ~~Description of the variation.~~
- Description of the variation with a confirmation that no product-specific assessment will be required. MAHs should carefully review the current product information of all MAs involved to ensure that the scope of the proposed worksharing fulfil this requirement for all products.

Q/A on Variations

👁 Otázka 3.30 – part 1



Upraven dokument „ **Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008**“

Otázka „3.30. How do I keep the product information of my generic/hybrid product updated if the MA of the reference product in the initial MA application has ceased to be valid?“

- *Q&A se týká situací, kdy zanikla registrace referenčního léčivého přípravku (RefMP) v jednom nebo několika členských státech nebo v celé EU*
- **Původní RefMP uvedený v žádosti o registraci nikdy nelze změnit**
- *Po zániku RefMP lze použít jiný léčivý přípravek registrovaný v EU/EHP ze stejné souhrnné registrace (GMA) pro účely aktualizace textů – ta se ale může týkat **pouze nových bezpečnostních informací***
- *Jakékoli další změny, jako je **úprava/přidání indikací nebo dávkování**....musí být předloženy jako samostatné **změny typu II C.I.4/C.I.6** spolu s nezbytnou dokumentací na podporu navrhované změny*
- Východisko je úroveň harmonizace textů zvoleného LP ze stejné GMA

Ref. LP ze stejné
GMA + texty
harmonizované

C.I.2a typu IB

potvrzení od MAHa
a generického LP



Všechny změny
harmonizace textů
předkládány jako
změny IB

Ref. LP ze stejné GMA
+ texty nejsou
harmonizované

C.I.2b typu II

možné předložit s
omezenou
dokumentací



Všechny změny
harmonizace textů
předkládány jako
změny II

LP mimo GMA
ref. LP

C.I.4 typu II

nutné řádně doložit
daty pro jednotlivé
změny

Možné použít pouze na přidání nově schválených bezpečnostních informací u
zvoleného LP

Změny týkající se přidání/úpravy indikace nebo dávkování (mimo bezpečnostní
změny) nutno předložit jako samostatné změny C.I.6/ C.I.4 typu II

Q/A on Variations

👁 Otázka 3.30 – Part 2



Upraven dokument „ **Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008**“

otázka „3.30. How do I keep the product information of my generic/hybrid product updated if the MA of the reference product in the initial MA application has ceased to be valid?“

- *V případě MRP změny lze použít změnu typu IB C.I.2a pouze v případě, kdy je tento zvolený LP harmonizován ve všech státech z procedury (tedy MRP změny) a nebo je potvrzena harmonizace tohoto LP v jiných státech EU*
- *Zodpovědnost za průkaz harmonizace textů zvoleného LP je na žadateli a musí tak konat při každé další změně – pak bude možné předložit změnu typu IB*
- *Pokud texty zvoleného LP ve státech, kde je předložena změna, nejsou harmonizované, musí se pokaždé předložit změna typu II C.I.2a*
- ***Tyto změny typu II lze podložit omezeným souborem dat - aktualizované Clinical Overview s řádným odůvodněním všech navrhovaných změn včetně vysvětlení, proč byl pro konkrétní změnu vybrán určitý referenční text + případně literární reference, vždy bude posuzováno „case by case“ dle konkrétní změny***
- *Jako obecné pravidlo by měla být zvolena **nejvyšší úroveň bezpečnostních informací***

Q/A on Variations

Otázka 3.30

3.30. How do I keep the product information of my generic/hybrid product updated if the MA of the reference product in the initial MA application has ceased to be valid?

Answer:

This Q/A covers situations where MA of the reference medicinal product (RefMP) has ceased to be valid in one or several MSs as well as situations where the RefMP has ceased to be valid in the whole EU.

It is not possible to change the RefMP of the initial MA application (usually linked to the generic/hybrid through demonstration of bioequivalence). However, reference can be made to another EU/EEA medicinal product (please see the principles below) in the exceptional case where the RefMP has ceased to be valid. The update of the product information (PI) in these cases may only concern new safety-relevant information following a change in the product information of the medicinal product that is referred to. Withdrawal of the marketing authorisation of the RefMP in a particular member state is not a valid argument to fully align the product information with that of another member state.

When the MA of the RefMP ceased to be valid reference can be made to another EU/EEA medicinal product within the same GMA as the RefMP for the purposes of an update of the product information (PI). In MRP/DCP, if the RefMP is still approved in one or more concerned member states, one of these products should be the primary choice as a basis for an update of the product information with recently approved information.

Q/A on Variations

Otázka 3.30

The following classification of variation should be chosen by the MAH:

- if the MAH chooses to update the PI with that of a medicinal product from the same GMA as the RefMP and the PI of the chosen product is harmonised among the participating Member States in the procedure or the Member States of the EU/EEA, a variation **C.I.2a type IB** could be submitted, if applicable as a grouped variation.
- if the MAH chooses to adapt the PI to the recently approved changes for medicinal product from the same GMA as the RefMP and the PI of the chosen product is not harmonised among the participating Member States in the procedure or the Member States of the EU/EEA, a variation **C.I.2b type II** has to be submitted, if applicable as a grouped variation.

These type II variations could be submitted with a limited data package. An update of the overview and a sound justification for all proposed changes should be provided including an explanation why a certain reference text has been selected for a specific change with a possible support in the literature references). As a general rule, the highest level of safety information should be chosen.

It is the responsibility of the MAH of the generic/hybrid product **to check the GMA and confirm the harmonisation**. This check has to be done within **every future variation** submission, as the product adapted to can never be considered as a new RefMP (therefore if the PI is not harmonised variation C.I.2b type II will always need to be submitted).

Q/A on Variations

Otázka 3.30

Changes like non-safety related modifications in indications or posology (e.g. addition, extension,) have to be submitted as stand-alone type II variations C.I.4/C.I.6 together with the necessary documentation to support the proposed change.

If no medicinal product is available from the same GMA as the RefMP (i.e. the RefMP has been withdrawn in whole EU), the MAH can choose to update the PI with a different medicinal product not being from the same GMA as the RefMP. In these cases, a type II variation C.I.4 has to be submitted, if applicable as a grouped variation, in case amendments of different SmPC/PL sections are proposed, each to be justified by the relevant data set.

MAHs are reminded of their legal obligation to keep the PI of their medicinal product up to date. Often safety updates of the PI are linked to recommendations by PRAC or CMDh and can be implemented via type IA/IB variations since these updates have been discussed and agreed at European level and they are publicly available. Moreover, bibliographic reviews should be performed.

Note: A similar approach applies if the RefMP in the initial MA application was from UK (please see Question 39 in the CMDh document Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP)

Nařízení 1234/2008 – Delegovaný Akt

Hlavní změny:

- Odstraněny veškeré informace týkající se veterinárních přípravků
- Zavedení supergroupingu také pro čistě národní LP a přípravky registrované centralizovaně
- Zavedení povinného annual reportu změn typu IA
- Zavedení povinného WS, úprava harmonogramu WS
- Úpravy týkající se vakcín
- Zavedení změn typu IA a typu II v Annexu II pro zdravotnické prostředky

Termíny:

- Dne 11.3.2024 zveřejnila Evropská komise na svých webových stránkách konečný návrh úprav Nařízení 1234/2008.
- Návrh je **nyní předložen k posouzení Evropskému parlamentu a Radě.**
- Pokud bude návrh přijat, **měl by být platný od 1.1.2025**

Klasifikační pokyn EK

Pokyny pro různé kategorie změn, pro provádění postupů stanovených v kapitolách II, IIa, III a IV nařízení Komise (ES) č. 1234/2008

Hlavní změny:

- Odstranění specifických změn pro veterinární přípravky
- Zavedení změn klasifikovaných v rámci Art. 5
- Zrušení povinnosti podávat všechny změny ve výrobě biologických přípravků jako typu II
- Odstranění nadbytečných klasifikací
- Upřesnění nových postupů stanovených Delegovaným aktem (supergrouping, annual report, výjimky pro samostatné IA změny, povinný WS,)

Termíny:

- | | |
|---|------------------------|
| • Zahájení konzultací se zúčastněnými stranami (stakeholder consultation): | začátek června |
| • Předpokládaná doba přijetí a zveřejnění revidovaných pokynů ke změnám Komisí: | konec roku 2024 |
| • Předpokládaná platnost: | Q2 2025 |



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz