



Aktuality ze CMDh

MUDr. Jitka Vokrouhlická
Ředitelka odboru koordinace a regulace

Obsah

- 👁 Nové nastavení MRP prodloužení
- 👁 Nový formulář “Request for MRP/RUP”
- 👁 Zero day procedure
- 👁 Aktualizace eAF na konci procedury, Dispatch list
- 👁 Nový přehled: „Overview of outcome of EU safety assessments“
- 👁 Risk Management Plan – co se připravuje
- 👁 Guidance document for Submission of Summary of the Pharmacovigilance System
- 👁 Výzva držitelům LP s obsahem estragolu
- 👁 Statistika MRP/DCP procedur

Nové nastavení MRP prodloužení

- 👁 Do března 2023 – tři různé typy procedur, podle právního základu registrace:
 - Complete renewal (Art 8(3), Art 10(3))
 - Renewal with reduced clinical documentation (Art 10a)
 - Shortened renewal (Art 10(1), MAs with previously granted unlimited validity in RMS, Art 10c, duplicates)
- 👁 Podle typu prodloužení se lišily požadavky na dokumentaci, nebylo možné paralelně vyřizovat změny
- 👁 Nyní nově pouze **2 typy prodloužení** a **2 sety dokumentace**
- 👁 „**standard**“ – platí pro všechny právní základy registrací (viz další slide)
- 👁 „**expanded**“ – pouze pokud:
 - V předchozím prodloužení bylo vyžádáno další prodloužení z farmakovigilančních důvodů
 - Bylo vyžádán RMS ve validaci z důvodu nutnosti přehodnotit poměr benefit/risk

„Standard renewal“

- 🕒 **30ti denní** harmonogram (*přestal se používat termín „shortened renewal“*)
- 🕒 Pouze **žádost (bez příloh)** + **cover letter** (*s prohlášením, že nejsou k dispozici žádné nové údaje, které by měnily poměr přínosů a rizika, že **informace o přípravku** jsou aktuální a že **kvalita LP** byla pravidelně aktualizována cestou změn s ohledem na technický a vědecký pokrok + že je v souladu s platnými pokyny CHMP pro jakost*)
- 🕒 Tam, kde to národní legislativa vyžaduje, si může členský stát ve validaci vyžádat kompletní dokumentaci – i tak ale poběží 30ti denní beztextový renewal.
- 🕒 V rámci prodloužení **nelze měnit registraci**, ani texty!
- 🕒 **Změny registrací** ale lze **paralelně** předkládat a vyřizovat
- 🕒 Nové nastavení platí od vydání aktualizovaných pokynů k prodloužením (2/2023), rozběhlá řízení se dokončují „po staru“
- 🕒 U předložených, ale nestratovaných žádostí se může RMS dohodnout s CMS již na 30ti denním harmonogramu

MRP prodloužení X Národní prodloužení

- 👁 Prodloužení platnosti registrace LP registrovaných MR/DC procedurami se řídí dokumentem CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/renewal.html>

- 👁 Uvedeny i požadavky na dokumentaci u případného „expanded renewal“ + jeho 90ti denní harmonogram.

X

- 👁 Pro žádosti o prodloužení platnosti registrace čistě **národně** registrovaných léčivých přípravků platí právně závazný pokyn **REG-89 verze 5** (platnost od 1.5.2023)

Prodloužení registrace čistě národně registrovaných LP

- 👁 Nevztahují se na ně pravidla MRP prodloužení, je třeba předložit **kompletní dokumentaci** pro prodloužení dle pokynu REG-89
- 👁 Již **není potřeba předkládat vzorek** (v souvislosti s novelou vyhlášky č. 460/2023 Sb., kterou se mění vyhláška č. 228/2008 Sb. došlo k odstranění povinnosti předkládat vzorek léčivého přípravku u prodloužení platnosti registrace)
- 👁 V nejbližší době bude vydána aktualizace pokynu REG-89

Nový formulář “Request for MRP/RUP”

- Nově se uplatňuje pro předkládání **žádostí o vzájemné uznávání registrací v RMS**
- Na webu CMDh od 1.9.2022 (nyní platí rev. 3), formulář je k dispozici národním autoritám, které si ho mohou upravit na základě zavedených pracovních postupů (jeho použití není povinné – vždy je třeba předem kontaktovat RMS)

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/rup.html>

- Formulář **kopíruje strukturu AR** a tvoří tak základ pro tvorbu hodnotící zprávy - zefektivnění práce posuzovatelů
- Vyplněný formulář od držitelů je následně použit pro přípravu aktualizované hodnotící zprávy RMS (*nadpis „Request for MRP/RUP“ změněn na → „Updated Assessment Report for Repeat Use Procedure“ + doplněno hodnocení*)

"Request for MRP/RUP" – upřesnění pro ČR I.

- ☞ Před předložením žádosti o vedení MRP/RUP s ČR jako RMS je třeba kontaktovat SÚKL na e-mailové adrese **mrp@sukl.cz** ohledně možnosti a termínu předložení žádosti (v případě procedury MRP-RMS zároveň zažádat o přidělení MRP čísla)
- ☞ Maximální kapacita žádostí o vedení MRP/RUP se SÚKL jako RMS jsou 3 žádosti měsíčně
- ☞ Po odsouhlasení možnosti a termínu předložení žádosti se předloží **vyplněný formulář Request for MRP/RUP (ve wordu) + kompletní dokumentace (včetně posledních schválených anglických textů ve wordu)** pouze na SÚKL, a to oficiální cestou, tj. CESPem, datovou schránkou nebo emailem s uznávaným elektronickým podpisem na posta@sukl.cz (dříve bylo vyžadováno předložení formuláře žádosti REG-78, který je však plně nahrazen výše uvedeným formulářem Request for MRP/RUP)

“Request for MRP/RUP” – upřesnění pro ČR II.

- ☞ Žádost o vedení MRP/RUP by měla být předložena v době, kdy neběží žádné správní řízení, tzn. všechny změny a prodloužení platnosti registrace jsou ukončené a žádost o prodloužení registrace není potřeba předložit v následujících měsících
- ☞ Předložením žádosti se zahajuje cca **90denní fáze pro přípravu/aktualizaci hodnotících zpráv** v RMS (SÚKL), kdy nejprve proběhne kontrola úplnosti a správnosti dokumentace, a teprve poté RMS začíná připravovat hodnotící zprávy
- ☞ Příprava/aktualizace hodnotících zpráv může trvat **déle než 90 dní**, především pokud dokumentace není aktuální a je třeba ji doplňovat formou změn registrace
- ☞ Ve chvíli, kdy jsou hodnotící zprávy připraveny, RMS informuje žadatele, který následně předkládá dokumentaci k MRP/RUP do zvolených CMS, tímto podáním se zahajuje validační fáze procedury v CMS

Zero day procedure

👁 Vydána nová „Procedural Advice on Zero day MR procedure“ (duben 2024)

Administrativní RUP (Repeat Use procedure) nebo **MRP** (Mutual Recognition Procedure), která může být použita pouze v naprosto **výjimečných případech**, se **souhlasem** dotčených členských států

- za účelem zmírnění dopadu výpadků LP na trhu konkrétního členského státu
- nebo problémů s dostupností kritických LP

👁 **Zero day procedure může iniciovat**

- Národní autorita (většinou)
- MAH (pokud má informaci, že je předmětný LP pro daný stát kritický z důvodu výpadků nebo problémů s jeho dostupností)

👁 V případě záměru předložit tento typ procedury je třeba se předem informovat o možnosti předložení na e-mailové adrese mrp@sukl.cz

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma/mrp/rup.html>

Zero day procedure – postup I.

- 🕒 Použití Zero day procedure navrhne držiteli **národní autorita (případně MAH)**
- 🕒 Žadatel si **potvrzuje přijetí** Zero day procedure od **RMS**
- 🕒 Členské státy mohou požádat o předložení žádosti na formuláři “Request for MRP/RUP”
- 🕒 RMS a CMS se vzájemně dohodnou **na datu zahájení** Zero day procedure (pokud možno by neměla být zahajována během probíhajících poregistračních procedur jako změn, prodloužení nebo převod registrace)
- 🕒 Žadatel si v případě MRP nechá od RMS schválit poslední texty **informací o přípravku v anglickém jazyce**
- 🕒 Žadatel v dohodnutý čas předkládá žádost (**aktualizovaný Modul 1 s annexy** a schválenými texty v angličtině) do CMS a RMS

Zero day procedure – postup – II.

- Následuje **14ti denní validace** ze strany **CMS** (měla by být použita šablona „*CMS Validation Checklist for Human Medicinal Products in MRP*“)
- RMS zasílá **Hodnotící zprávu** z původní procedury (pokud existuje) + hodnocení z dalších poregistračních procedur – tak, jak bylo dohodnuto s CMS – a poslední schválené **texty v anglickém jazyce**
- Po pozitivní validaci ze strany CMS (označeno v CTS) RMS **spouští** a **ukončuje** Zero day procedure v **TEN SAMÝ DEN**, aniž by čekal na vyjádření CMS (ten se může vyjádřit jen k navrhovanému názvu LP)
- RMS zasílá EoP, minimálně s uvedeným „common renewal date“
- Následuje 30ti denní národní fáze v CMS na kontrolu národních překladů informací o přípravku

Aktualizace eAF na konci procedury

- 🕒 12/2020 eAF označena za „leading document“, který musí být v průběhu procedury aktualizován pokaždé, když dojde k jakékoli změně ve výrobním řetězci
- 🕒 Informace v Modulu 1.2 a modulu 3 musí být v souladu
- 🕒 Bohužel nedošlo ke zlepšení a eAF stále obsahovala při EoP řadu chyb a nepřesností – chybějící výrobci, špatně uvedené funkce a role, nesprávné adresy
- 🕒 V okamžiku **EoP** se berou v úvahu **výhradně informace v Modulu 1.2 (eAF)** spolu s **přílohou 5.8**
- 🕒 V případě identifikace rozporu mezi Modulem 3 a Modulem 1.2 po EoP, bude muset MAH předložit odpovídající žádosti o změnu (tj. nelze napravit v „closing sequence“)

Aktualizace eAF na konci procedury

Note for Applicant: Manufacturing sites that are not included in Module 1.2 (eAF section 2.5) at the end of procedure (EoP) cannot be considered for issuing the MA decision. **If discrepancies between Module 3 and Module 1.2 are identified after the EoP, a variation application should be submitted according to the relevant category in the classification guideline including all relevant documentation. The variation application has to be submitted, even if the error relates solely to the function/role, name or address of the manufacturing sites.**

V tomto ohledu byly aktualizovány CMDh dokumenty:

- 🌀 *Applicant's response document in MRP/DCP*
- 🌀 *Module 1: Administrative information Application form – user guide*
- 🌀 *Joint response template* (přidán tick box, kde žadatel potvrzuje, že informace v modulu 1.2 a v modulu 3 byly synchronizovány)

Dispatch list

👁 V souladu s upravenými CMDh dokumenty již **není třeba**

- u změn
- prodloužení
- DC procedur

informovat formou **dispatch listu** RMS o předložení procedury v zúčastněných státech, protože tuto informace lze vyčíst z CESP podání

Overview of outcome of EU safety assessments

- 👁 K usnadnění základní povinnosti držitelů udržovat aktuální informace o přípravku, v souladu se současnými vědeckými poznatky, vytvořila pracovní skupina při CMDh (SOS WG) **přehled všech odkazů**, na kterých jsou **závěry evropských přehodnocení** vztahujících se zejména k **bezpečnosti** zveřejňovány a které musí držitelé pravidelně sledovat
- 👁 V navigačním menu pod názvem „PRODUCT INFORMATION“

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/product-information.html>

Overview of outcome of EU safety assessments

CMDh

[About CMDh](#)[Statistics](#)[Agendas and Minutes](#)[Press Releases](#)[COVID-19](#)[BREXIT](#)[Nitrosamine impurities](#)[Procedural Guidance](#)[CMDh-Referrals](#)**▼ Product Information**[Pharmacovigilance procedures outcome](#)[Referral Art. 30 and 31 \(non-pharmacovigilance\)](#)[CMDh Recommendations](#)

PRODUCT INFORMATION

The marketing authorisation holder (MAH) is responsible to keep its product information updated in line with current scientific knowledge or recommendations.

The MAH is responsible for regularly monitoring relevant sources of new information and recommendations

On this website you will find links where to find recommendations and outcome resulting in amendment of the product information.

Pharmacovigilance procedures outcome

Referral Art. 30 and 31 (non-pharmacovigilance)

CMDh Recommendations

Core SmPC/PL

Paediatric work sharing procedures

MRI Product Index

Risk Management Plan – co se připravuje

👁 V současné době jsou schválené „**safety concerns**“ v rámci registračních procedur (nové registrace/změny) zasílány držiteli na CMDh sekretariát → evidovány v excelové tabulce na webu CMDh

Zasíláno v tabulce, obsahující:

- 👁 List of Safety concerns (LoSC)
- 👁 Additional Pharmacovigilance (aPhVM)
- 👁 Risk minimisation measures (aRMM)

„as per identified risk, potential risk or missing information“

- Statistics - Agendas and Minutes - Press Releases - COVID-19 - BREXIT - Procedural Guidance - CMDh-Referrals - Product Information - Advice from CMDh - Templates - CMD Working Parties / Working Groups - Paediatric Regulation ▼ Pharmacovigilance - General Information - Referrals - PSUR - RMP - HaRP Assessment Reports	RISK MANAGEMENT PLANS • Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (April 2021) [Track version] • Annex 1: Form for providing list of safety concerns for approved RMPs/updates to list • Annex 2: HaRP (Harmonisation of RMP Project) - methodology of harmonising RMPs (April 2021) [Track version] • List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (September 2022) (If you experience any difficulties to open the documents, please check the local security options in your local system/PC and/or within your browser (see also the browser option "open with") - The update of the CMDh List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product is currently delayed. • Flow chart on the assessment and procedure for adoption by CMDh of HaRP Assessment reports prepared by the HaRP Peer Review Group (February 2021)
--	---

Risk Management Plan – co se připravuje

- 👁 Excelová tabulka bude nahrazena konvenční **databází LoSC**, resp. webovou aplikací na stránkách CMDh
- 👁 **Držitelé budou nahrávat data** (v proceduře schválená) **přes webový formulář**, následovat bude validace dat referenčním státem a jejich zveřejnění
- 👁 Data vložená do existující excelové tabulky budou migrována do nové databáze, včetně schválených LoSC v rámci projektu HaRP (viz dále)
- 👁 Nyní probíhá testování

Harmonisation of RMP Project (HaRP)

- 👁️ Projekt pro harmonizaci RMP (safety concerns) s cílem sjednotit „safety concerns“ u stejných účinných látek a tím zjednodušit tvorbu a hodnocení RMP
- 👁️ Již zhodnocené účinné látky v rámci projektu HaRP:

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/pharmacovigilance/rmp/harp-assessment-reports.html>

- 👁️ Aktualizována šablona „**HaRP Assessment Report Template**“ - na základě četných dotazů, na jakých principech hodnocení LoSC probíhá + na základě nabytých zkušeností od počátku projektu

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/rmp.html>

Guidance document for Submission of Summary of the Pharmacovigilance System

🕒 Harmonogram pro změnu budoucího držitele byl harmonizován s harmonogramem v CMDh „BPG on the compilation of the dossier for new applications submitted in MRP/DCP“

🕒 Budoucího držitele lze změnit

- v rámci MRP procedury pouze **do dne 40** (dříve do dne 60)
- u DCP procedury **do dne 106 a 160**

🕒 sPhVS budoucího držitele musí být předložen v modulu **1.8.1**.

🕒 Aktualizovaný dokument (05/2023) zveřejněn na webových stránkách CMDh v části “Procedural Guidance > Application for MA”

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma.html>

LP s obsahem estragolu

- 👁 Výzva CMDh držitelům rozhodnutí o registraci (únor 2022, připomenutí 9/2023 a 4/2024), aby si zkontrolovali, zda jsou jejich registrace LP, které obsahují estragol jako pomocnou látku (případně účinnou látku), **v souladu s pokynem** zveřejněným na stránkách **HMPC**

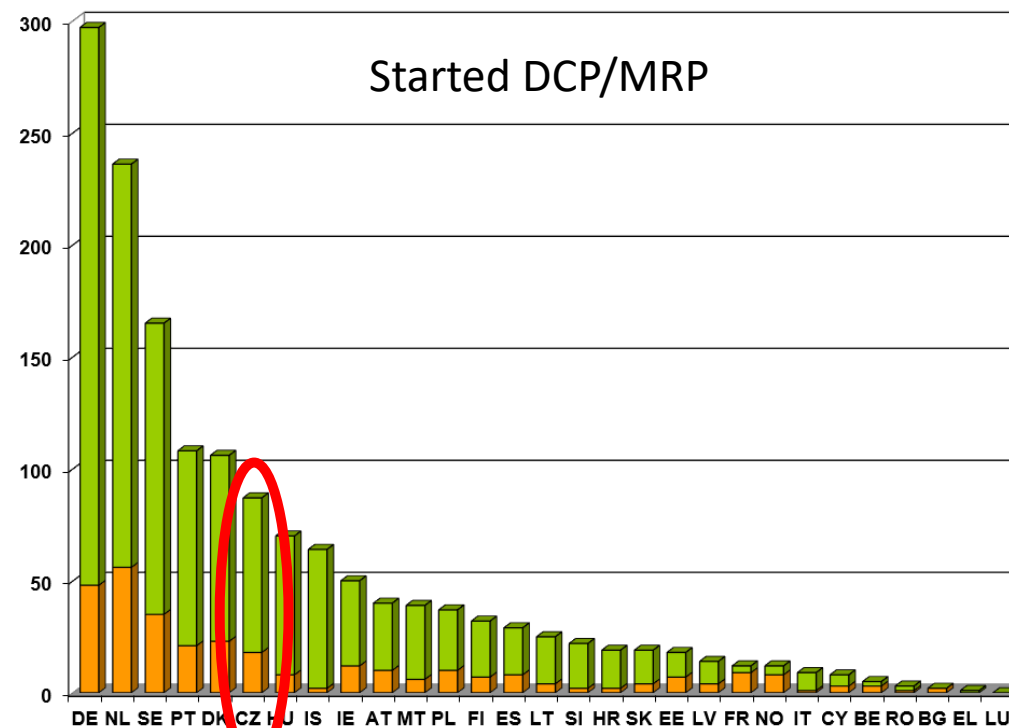
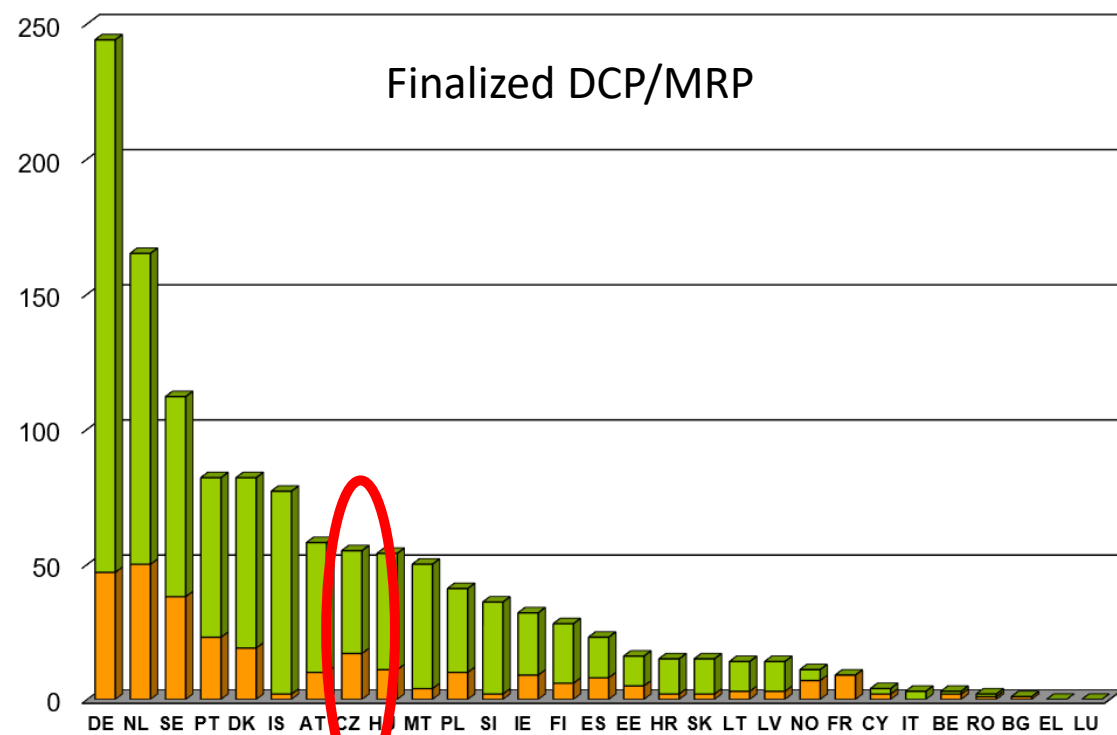
<https://www.ema.europa.eu/en/use-herbal-medicinal-products-containing-estragole-scientific-guideline>

- 👁 Termín CMDh:
do 2 let od zveřejnění -
březen 2024

Medicinal products containing estragole as active substance or excipient

As a follow-up to the CMDh press release of February 2022, the CMDh reminds marketing authorisation holders (MAHs) of medicinal products and registration holders (RHs) of (traditional) herbal medicinal products ((T)HMPs) containing plants or their preparations which contain estragole, either as active substance or excipient, to check whether their medicinal products comply with the guidance value published by HMPC (<https://www.ema.europa.eu/en/use-herbal-medicinal-products-containing-estragole>). All MAHs/RHs of medicinal products containing estragole are requested to actively inform the relevant NCAs that estragole levels have been assessed and to propose appropriate regulatory measures as necessary.

MRP/DCP monitoring: statistika za rok 2023



MRP DCP



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