



# Úprava „ZMĚNOVÉHO NAŘÍZENÍ“ 1234/2008

Garant semináře:

- MUDr. Jitka Vokrouhlická

ředitelka odboru koordinace a regulace

Přednášející:

- Ing. Pavla Trejbalová
- Mgr. Tereza Havelková

koordinátor odboru koordinace a regulace

ředitelka odboru administrativní a procesní podpory

## Obsah

- 👁 Změnové Nařízení – jeho historie, aktuální úpravy platné od 1.1.2025
- 👁 Supergrouping
- 👁 Změny typu IA a povinný annual update
- 👁 Povinný worksharing



# Změnové Nařízení - jeho historie, aktuální úpravy platné od 1.1.2025

## Čím se řídí změny v registraci

- 👁 Nařízení 1234/2008
  - **dále jen Změnové nařízení (ZN)**
  
- 👁 Pokyny pro různé kategorie změn, pro provádění postupů stanovených v kapitolách IIIa, III a IV nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků, jakož i pro dokumentaci, která se má na základě těchto postupů předkládat
  - **dále jen Klasifikační pokyn (KP)**
  
- 👁 Pokyny CMDh (BPG, Q/A a další), pokyny EMA, pokyny k eAF, NtA Volume 2A

## „Bylo, nebylo....aneb historie úprav ZN a KP

👁 V roce 2008 bylo vydáno tzv. **Změnové nařízení** – Nařízení č. **1234/2008**:

- pro CAPs a MRP LP
- pro human i vet LP
- vydán klasifikační pokyn

👁 ZN bylo aktualizováno v roce 2012:

- pro CAPs, MRP LP i **čistě NAR LP**
- pro human i vet LP
- úprava klasifikačního pokynu

👁 V roce 2022 vydáno separátní Nařízení pro veterinární LP

## „Bylo, nebylo....aneb historie úprav ZN a KP

### 👁 29.08.2023 - Call for evidence

- vytvoření regulačního rámce pro humánní léčivé přípravky, který obstojí i v budoucnu
- efektivní řízení life-cycle managementu s ohledem na digitalizaci
- zlepšení z hlediska flexibility a udržení kroku s vědeckým a technologickým pokrokem
- odstranění odkazů na veterinární léčivé přípravky
  
- návrhy na revizi obecné farmaceutické legislativy z dubna 2023 sice obsahovaly několik dalších nápadů/úprav týkajících se změn, tyto návrhy však nebylo možné nyní do nařízení zahrnout
- **po vstupu revidované obecné farmaceutické legislativy v platnost bude pravděpodobně potřeba znovu nařízení aktualizovat**

## „Bylo, nebylo...aneb historie úprav ZN a KP

### 👁 11.3.2024 schválen update ZN

- new Delegated Regulation (EU) 2024/1701 amending Regulation (EC) No 1234/2008, in force 1 January 2025 (zveřejněno v „official Journal“ 17.6.2024)

### 👁 Mimo oblast ZN zůstává:

- převod držitele,
- změny PL a obalu, které nesouvisají s SmPC = změny dle Art. 61.3 Směrnice 2001/83 (změny typu „P“)
- změny v registrovaných homeopatických a tradičních rostlinných léčivých přípravcích

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 2:

vkládá se bod 6a, který zní:

„6a) „referenčním orgánem“:

- a) agentura, pokud je alespoň jedna z dotčených registrací centralizovanou registrací;
- b) příslušný orgán členského státu zvolený držitelem, pokud s tím tento orgán souhlasí, nebo v ostatních případech zvolený koordinační skupinou uvedenou v článku 27 směrnice 2001/83/ES, pokud žádný z příslušných orgánů členských států není ochoten působit jako referenční orgán;“

»»» Definice Referenčního orgánu – členský stát/EMA který WS nebo SG procedur vede (rovněž používané zkratky LMS, RMS)



## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 4:

v odstavci 2 se doplňuje druhý a třetí pododstavec, které znějí:

„Agentura ve spolupráci s příslušnými orgány členských států každoročně předkládá Komisi zprávu obsahující doporučení pro změny, jejichž klasifikace není určena, podle článku 5, která vedou k nové klasifikaci změn, a informace o potřebných aktualizacích pokynů uvedených v odstavci 1.

Komise bez zbytečného prodlení tuto zprávu posoudí a začlení do pokynů novou klasifikaci změn a potřebné aktualizace.“;

doplňuje se odstavec 3, který zní:

„3. Komise může zveřejnit elektronickou verzi pokynů na svých internetových stránkách. Tato elektronická verze může zahrnovat novou klasifikaci změn a nezbytné aktualizace pokynů před pravidelnou aktualizací podle odstavce 2.“

»» Pravidelná aktualizace KP (mimo „official Journal“)

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

👁 Článek 5:

👁 Upraven postup pro určení klasifikace, která není určena KP

Doporučení musí být v souladu s pokyny uvedenými v čl. 4 odst. 1. Toto doporučení musí být vydáno do 60 dnů od obdržení žádosti a zasláno držiteli, agentuře a koordinační skupině.“

»» Zkrácen harmonogram z 90 na 60 dní

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 6a:

*„Článek 6a*

#### **Dodatečné regulační nástroje**

V případě některých změn chemických, farmaceutických a biologických informací o léčivém přípravku se držitel může po dohodě s příslušným orgánem a při dodržení podmínek uvedených v přílohách a pokynů uvedených v čl. 4 odst. 1, které se týkají konkrétního regulačního nástroje, opírat o celou řadu parametrů procesu, atributů kvality, protokolů nebo souhrnných dokumentů.“;

»» Zavedení v rámci ICH Q12, PACMP (post approval change management protocol)

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 7:

v čl. 7 odst. 2 se písmeno a) nahrazuje tímto:

„a) pokud jsou současně oznámeny malé změny typu IA týkající se stejné registrace, může se na všechny tyto změny vztahovat jediné oznámení podle článku 8 nebo 14;“;

»» Grouping změn typu IA pro MRP LP nyní možný pouze pro jednu registraci (1LP, 1 MRP číslo)

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁️ Článek 7a:

*„Článek 7a*

#### **Superseskupování změn**

1. Odchylně od článků 7 a 13d může držitel předložit jediné oznámení o změnách více než jedné registrace podle kapitol II, IIa a III téhož držitele, pokud se současně oznamují tytéž změny nebo několik malých změn typu IA uvedené v článku 8, 13a nebo 14, které spadají do jednoho z případů superseskupování změn v pokynech uvedených v čl. 4 odst. 1 (tzv. „superseskupování“).
2. Jediné oznámení podle odstavce 1 se překládá současně referenčnímu orgánu a všem příslušným orgánům.“

»» Zavedení procedury Supergroupingu

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 8 (v souvislosti s čl. 13a a 14)

v článku 8 se odstavec 1 nahrazuje tímto:

„1. Pokud dojde k malé změně typu IA, držitel současně předloží všem příslušným orgánům oznámení, v němž jsou obsaženy náležitosti uvedené v příloze IV. Toto oznámení se předloží do dvanácti měsíců od provedení změny v rámci každoroční aktualizace týkající se všech malých změn typu IA, nebo jako součást seskupení změn v souladu s čl. 7 odst. 2 prvním pododstavcem písm. b) a c), nebo jako součást superseskupení změn v souladu s článkem 7a.

V případě malých změn, které vyžadují okamžité oznámení kvůli průběžnému dozoru nad daným léčivým přípravkem, se oznámení předloží neprodleně po provedení změny.

Odchylně od prvního pododstavce může příslušný orgán referenčního členského státu v odůvodněných případech přijmout oznámení předložené neprodleně po provedení změny.“

- »» Povinný annual update (pokud není změna předložena v rámci G s navazující vyšší změnou typu IB či II nebo jako supergrouping)
- »» Možnost požádat o výjimku z annual updatu

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 20:

v odstavci 1 se návěťi nahrazuje tímto:

„Odchylně od čl. 7 odst. 1 a článků 9, 10, 13b, 13c, 13d, 15 a 16 zvolí držitel postup dělby práce stanovený v odstavcích 3 až 9 tohoto článku v těchto případech:“;

odstavce 4 a 5 se nahrazují tímto:

„4. Referenční orgán vydá stanovisko k platné žádosti podle odstavce 3 ve lhůtě, která odpovídá období pro zhodnocení nejvyššího typu zahrnutých změn po potvrzení přijetí platné žádosti v případě malých změn typu IB nebo velkých změn typu II.“;

5. Referenční orgán může zkrátit lhůtu uvedenou v odstavci 4 s ohledem na naléhavost věci, nebo ji prodloužit na 90 dnů pro změny uvedené v příloze V nebo pro seskupování změn v souladu s čl. 7 odst. 2 prvním pododstavcem písm. c) nebo čl. 13d odst. 2 prvním pododstavcem písm. c).“

»» Worksharing je od 1.1.2025 povinný

»» Harmonogram worksharingu se nově řídí nejvyšším typem změny

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### 👁 Článek 20:

doplňuje se odstavec 11, který zní:

„11. V odůvodněných případech a v souladu s pokyny uvedenými v čl. 4 odst. 1 si po dohodě příslušných orgánů členských států a agentury může držitel zvolit postup dělby práce stanovený v odstavcích 3 až 9 u registrací uvedených v kapitolách II, IIa a III, jestliže se malá změna typu IB, velká změna typu II nebo skupina změn, v níž alespoň jedna změna představuje malou změnu typu IB nebo velkou změnu typu II, která neobsahuje žádné rozšíření, týká několika registrací několika držitelů ve více než jednom členském státě.“

»» Možnost předložit Worksharing pro více držitelů v rámci „konsorcia“ (např. pro PAES/PASS)



## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

👁 Annex II:

👁 **Bod 1 (změny typu IA):**

doplňuje se nové písmeno g), které zní:

„g) změny týkající se zdravotnického prostředku, jenž je nedílnou součástí léčivého přípravku nebo je určen pro výhradní použití s léčivým přípravkem, které nemají dopad na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku.“;

»» V klasifikaci zavedení změn typu IA pro zdravotnické prostředky, které jsou nedílnou součástí LP

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

### Annex II:

#### Bod 2 (změny typu II):

i) písmeno e) se zrušuje;

ii) písmeno f) se nahrazuje tímto:

„f) změny týkající se zavedení nového rozsahu hodnot parametru (design space), pokud byl rozsah hodnot parametru vyvinut v souladu s příslušnými evropskými a mezinárodními vědeckými pokyny;“;

iii) za písmeno f) se vkládá nové písmeno fa), které zní:

„fa) změny týkající se zavedení protokolu řízení změn po schválení, pokud byl protokol vyvinut v souladu s příslušnými evropskými a mezinárodními vědeckými pokyny;“;

»» Změny související se změnami ve výrobě LP nebo LL pro biologické léčivý přípravek již nemusí být automaticky změny typu II

»» Zavedení změn typu II pro design space, post approval change management protocol

## Aktualizace ZN a jeho hlavní změny

👁 Annex II:

👁 **Bod 2 (změny typu II):** doplňuje se písmeno n)

n) změny týkající se zdravotnického prostředku, jenž je nedílnou součástí léčivého přípravku nebo je určen pro výhradní použití s léčivým přípravkem, které mohou mít významný dopad na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku.“;

»»» V klasifikaci zavedení změn typu II pro zdravotnické prostředky, které jsou nedílnou součástí LP

## Aktualizace KP a jeho hlavní změny

termín:	Akce:
prosinec 2023	Komise pověřila EMA/CMDh, aby do poloviny července 2024 předložila návrh na revizi KP
leden 2024	vytvořena skupina se členy z CMDh/WRVP, EMA a QWP/BWP, která připravila návrh KP
březen 2024	EK schválila návrh ZN
květen 2024	schválení návrhu KP v rámci "Network consultation"
17. červen až 23. srpen 2024	"stakeholders consultation"
září-říjen 2024	analýza a úprava návrhu KP v souvislosti s "stakeholders consultation"
12. září 2024	IP Meeting s EK k připomínkám vzneseným v rámci "stakeholders consultation"
29. listopadu 2024	Finální verze za EMA/CMDh zaslána na EK
Q2 2025	schválení a zveřejnění finálního návrhu KP EK
????	vstup KP v platnost

## Aktualizace KP a jeho hlavní změny

- 👁 Odstranění odkazu na veterinární léčivé přípravky
  
- 👁 Přizpůsobení procesní části novému nařízení
  
- 👁 Klasifikace:
  - tam, kde je to možné, zahrnutí určení klasifikace podle článku 5
  - redukce klasifikací, vypuštění nebo kombinace jednotlivých kategorií
  - downgrade změn pro biologické látky
  - aktualizace týkající se MDR/IVDR
  - aktualizace týkající se PACMP a Design Space (ICH Q12)

## Od kdy je třeba se řídit ZN a KP

### 👁 Změnové Nařízení:

- nařízení – není potřeba úpravy vnitrostátní legislativy - **platné od 01.01.2025**

### 👁 Klasifikační pokyn:

- KP aktualizován po veřejné konzultaci, předán EK 29. listopadu 2024
- EK rozhodne, zda bude nutná 2. veřejná konzultace
- **zveřejnění (+ implementace???) pravděpodobně ve 2. čtvrtletí 2025**

### 👁 EMA/CMDh dokumenty:

- byly aktualizovány pokyny CMDh a EMA – **zveřejněny 31. října**
- implementace aktualizovaných pokynů od 01.01.2025
- IP Meeting se CMDh – 20.11.2024

## Od kdy je třeba se řídit ZN a KP

### 👁️ CMDh dokumenty:

👁️ Aktualizováno 16 CMDh dokumentů

### 👁️ Hlavní změny v dokumentech:

- Q/A on variations,
- kapitola 3 BPG (změny typu IA),
- kapitola 6 (grouping změn)
- kapitola 7 (worksharing)

👁️ Harmonizované s EMA dokumenty, které byly také zveřejněny

👁️ <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation/amended-variation-regulation.html>

## Od kdy je třeba se řídit ZN a KP - shrnutí

- 👁️ ZN v platnosti od 1.1.2025
- 👁️ KP v platnosti od Q2/2025, **ALE** KP propojen s ZN, od 1.1.2025 by tedy měly být respektovány pokyny pro povinný annual update, povinný WS a pravidla pro supergrouping, vše zahrnuto do CMDh a EMA BPG
- 👁️ Po vstupu KP v platnost další „úprava“ systému

Co nás tedy od 1.1.2025 čeká?



## Od kdy je třeba se řídit ZN a KP - shrnutí

### Od 1.1.2025

- 👁 Článek 2 (definice)
- 👁 Článek 5 (určení klasifikace)
- 👁 Článek 7 a 7a (Supergrouping)
- 👁 Článek 8, 13a, 14 (změny typu IA)
- 👁 Článek 20 (WS)

### Od vstupu KP v platnost

- 👁 */Článek 4 (aktualizace KP)/*
- 👁 Článek 6a (Additional regulatory tool)
- 👁 Annex II



# Supergrouping

## Supergrouping - definice

👁 V ZN nově čl. 7a:

*„Článek 7a*

### **Superseskupování změn**

1. Odchylně od článků 7 a 13d může držitel předložit jediné oznámení o změnách více než jedné registrace podle kapitol II, IIa a III téhož držitele, pokud se současně oznamují tytéž změny nebo několik malých změn typu IA uvedené v článku 8, 13a nebo 14, které spadají do jednoho z případů superseskupování změn v pokynech uvedených v čl. 4 odst. 1 (tzv. „superseskupování“).
2. Jediné oznámení podle odstavce 1 se překládá současně referenčnímu orgánu a všem příslušným orgánům.“

## Supergrouping - definice

### 👁️ CMDh BPG:

- 👁️ *One or several variations of type IA and/or type IAIN to the terms of several marketing authorisations of the same holder may be submitted as a single notification in a super-grouping application according to Art. 7a.*

*A super-grouping covering several MAs in MRP/DCP, a combination of MRP/DCP and purely national procedures, or purely national procedures in several member states, can be submitted for any single type IA variation or group of type IA variations under chapter A and B of the Annex to the variations guideline, as long as the same change(s) apply to all MAs included in the super-grouping. A super-grouping covering only MAs in MRP/DCP with the same RMS can also include type IA variations under chapter C of the variations guideline, as long as the same change(s) apply to all MAs included in the super-grouping.*

- Možnost podat na jedné žádosti změny typu IA klasifikace „A“ a „B“ pro více MRP LP, kombinaci MRP a NAR LP, NAR LP ve více státech.
- Změny klasifikace „C“ možné zařadit pouze pro více MRP LP s jedním RMS (platí i pro G s „B“ či „A“ změnami)

## Supergrouping - definice

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 6):

- 👁️ *Please note that currently it is not operationally possible to have supergrouping of type IA variations including simultaneously marketing authorisations approved via the centralised procedure and non-centralised procedure. Additional cases taking into account the experience acquired may be identified in the future and appropriate operational guidance will be provided in Agency and CMDh websites accordingly.*

- »» Zatím není možné kombinovat MRP/čistě NAR LP s CAPs
- »» Pravidla se budou postupně měnit, dle nabytých zkušeností

## Supergrouping - shrnutí

- 👁️ Supergrouping není povinný
- 👁️ Změny typu IA spolu nemusí souviset, pouze musí platit, že všechny změny se musí vztahovat na všechny LP v SG
- 👁️ Musí být dodržena pravidla pro implementaci změn typu IA/IAIN:
  - Změny typu IA: 0-12 měsíců
  - Změny typu IAIN: neprodleně (do přibližně 14 dní od implementace)

## Supergrouping - průběh

- 👁️ Průběh Supergroupingu:
- 👁️ **Nutno určení „Reference Authority“**
  - odpověď zvolené autority do 7 dní
- 👁️ Podání žádosti
  - **všechny LP nutné uvést v eAF, není možné použít annex**
- 👁️ Start - harmonogram 30 dní
  - MSs mají možnost se vyjádřit do dne 30
  - není AR, nečeká se na vyjádření Reference Authority před připomínkami CMS
- 👁️ **Ukončení**
  - approval/refusal
  - partial approval

## Supergrouping - určení Reference Authority

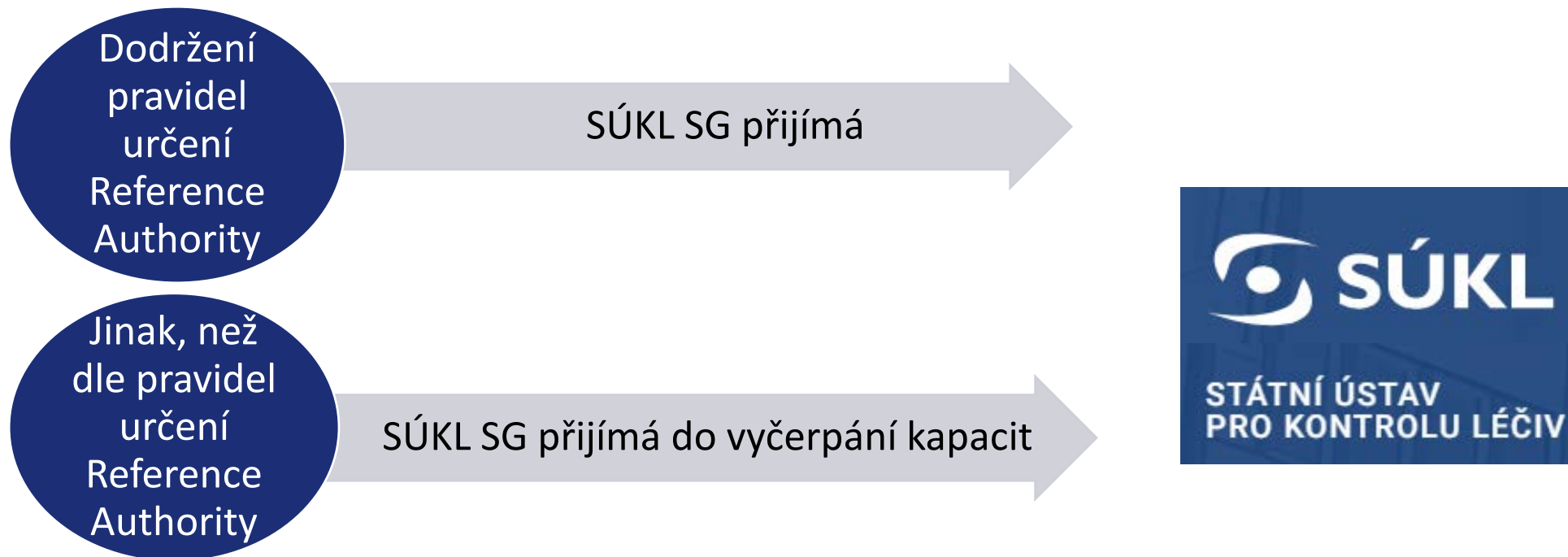
- 🕒 Určení „Reference Authority“
- 🕒 CMDh BPG (Chapter 6)
- 🕒 *For the handling of a super-grouping a reference authority needs to be chosen by the holder and accepted by that competent authority, or it will be chosen by the CMDh in case none of the competent authorities agrees to act as reference authority.*
- 🕒 *In case an applicant intends to submit a super-grouped application with one or several variations of type IA or IAIN for a group of products he has to contact the MS chosen as reference authority for this grouped application by using the **CMDh template** and to request his acceptance to act as this.*

»» Volba „Reference Authority“ je vždy na držiteli

»» Pravidla nejsou plně stanovena, doporučujeme řídit se pravidly určenými u WS



## Supergrouping - určení Reference Authority



## Supergrouping - ukončení

- U SG častěji může přicházet v úvahu tzv. partial approval
  - pokud nebude změna typu IA přijatelná pro jeden LP, bude SG schválen pro všechny ostatní LP a pro tento jeden LP bude SG zamítnut
  - pokud z G změn bude změna typu IA nepřijatelná pro všechny LP v SG, bude SG schválen pro ostatní změny typu IA a tato jedna změna typu IA bude zamítnuta pro všechny LP v SG
  - pokud jedna změna typu IA z G nebude přijatelná pro jeden LP, bude SG schválen pro všechny ostatní LP, pro tento jeden LP budou schváleny ostatní změny typu IA, tato jedna bude pro tento LP zamítnuta

- »» Informace budou jasně popsány v EoP letter, bude uvedeno zdůvodnění zamítnutí
- »» Postup stejný jako u G/WS, kde je partial approval využíván již nyní



# Změny typu IA a povinný annual update

## Změny typu IA a povinný annual update - definice

### 👁️ Článek 8 (v souvislosti s čl. 13a a 14):

v článku 8 se odstavec 1 nahrazuje tímto:

„1. Pokud dojde k malé změně typu IA, držitel současně předloží všem příslušným orgánům oznámení, v němž jsou obsaženy náležitosti uvedené v příloze IV. Toto oznámení se předloží do dvanácti měsíců od provedení změny v rámci každoroční aktualizace týkající se všech malých změn typu IA, nebo jako součást seskupení změn v souladu s čl. 7 odst. 2 prvním pododstavcem písm. b) a c), nebo jako součást superseskupení změn v souladu s článkem 7a.

V případě malých změn, které vyžadují okamžité oznámení kvůli průběžnému dozoru nad daným léčivým přípravkem, se oznámení předloží neprodleně po provedení změny.

Odchylně od prvního pododstavce může příslušný orgán referenčního členského státu v odůvodněných případech přijmout oznámení předložené neprodleně po provedení změny.“

## Změny typu IA a povinný annual update - možnosti podání změny typu IA po 1.1.2025

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 6) – změny typu IA lze předložit jako:

- **Grouping of type IA variations concerning 1 MA (= 1 MRP číslo, 1 reg. číslo)**
  - = Annual update (viz dále)
  - dříve také annual report
- **Grouping of variations concerning 1 MA, where at least 1 variation is type IB, II or extension**
  - změny musí být navazující
  - musí odpovídat pravidlům pro grouping změn
    - Annex III ZN,
    - dokument CMDh „Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products“
- **Super-grouping of type IA variation(s) concerning more than 1 MA – viz výše**

## Změny typu IA a povinný annual update - možnosti podání změny typu IA po 1.1.2025

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 6):

#### 👁️ Grouping of type IA variations concerning 1 MA:

- 👁️ *In case the same holder applies for several variations of type IA to the terms of one marketing authorisation, these have to be submitted as one single notification, as pointed out in Article 8 of the Variation Regulation within a **maximum of 12 months** after implemented type IA variation applied for as an annual update. However, the annual update **should not be submitted earlier than 9 months** after the first implemented change. The type IA variations included in this grouping do not need to be related to each other.*

## Změny typu IA a povinný annual update - možnosti podání změny typu IA po 1.1.2025

- »»» Annual update je standardní grouping změn typu IA za posledních 9-12 měsíců
- »»» Nejedná se o předložení ve stanovené datum, nejedná se o předložení vždy v prosinci
- »»» 1 MA pro MRP LP = jedno MRP číslo (CZ/H/1000/001-003)
- »»» 1 MA pro NAR LP = jedno reg. číslo (76/986/76-C)
- »»» změny typu IA pro více NAR LP v jednom státě (pouze v ČR) = grouping podle čl. 13d)2

## Změny typu IA a povinný annual update - možnosti podání změny typu IA po 1.1.2025

### 👁 Nesprávně předložené annual updaty – pojmy:

- „early annual update“: annual update předložen **dříve než 9 měsíců** od implementace první změny typu IA
- „late annual update“: annual update předložen **později než 12 měsíců** od implementace první změny typu IA



## Změny typu IA a povinný annual update - výjimky

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 6):

- 👁️ *A single notification of type IA according to Articles 8 of the Variation Regulation has to be submitted in form of an annual update where all variations are minor variations of type IA. The annual update is due to be submitted 12 months after the implementation of the first type IA change applied for in this notification. **Individual applications for type IA variations may be accepted by the NCAs for the exceptional cases listed below.***

»» Možné požádat o výjimku z annual updatu


»» V CMDh BPG Chapter 6 uveden seznam schválených výjimek

## Změny typu IA a povinný annual update - výjimky

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 6): seznam výjimek

- *When the IA variation is needed to mitigate a shortage and regulatory flexibilities have been agreed with the MSSG (Executive steering group on shortages and safety of medicinal products)*
- *In the prevailing interest of a public health concern (e.g. an emerging or declared public health emergency) when the competent authority/ies deem(s) necessary the immediate update of the regulatory dossier through type IA variation(s)*
- *To update the regulatory dossier prior to a routine site inspection or MAH transfer*
- *In exceptional cases on request of the competent authority/ies (e.g. when a third country is requesting a CPP or authorization letter for a particular change intended to mitigate a shortage or a critical need in the third country)*
- *when a single type IA variation in an annual update was refused and the competent authority/ies ask(s) for an immediate resubmission*

## Změny typu IA a povinný annual update - výjimky

-  Přístup SÚKL k výjimkám z povinného annual updatu:
  - možné žádat přímo v rámci SŘ (scope žádosti)
  - možné žádat před předložením změny ([mrp@sukl.gov.cz](mailto:mrp@sukl.gov.cz) nebo [nar@sukl.gov.cz](mailto:nar@sukl.gov.cz) )
  - SÚKL se bude řídit seznamem výjimek stanovených CMDh
  - důvody je potřeba nejen uvést, ale případně i doložit

## Změny typu IA a povinný annual update – změny typu IAIN

### 👁 Odlišnosti pro změny typu IAIN :

- možné podat samostatně (tedy mimo annual update bez nutnosti žádat o výjimku)
- možné podat více IAIN změn v jednom groupingu
- možné podat v rámci groupingu s navazujícími změnami typu IB, II
- možné zahrnout do SG, pokud budou dodržena pravidla pro implementaci změny typu IAIN (SG předložen neprodleně po implementaci změny typu IAIN)
- možné podat v rámci annual updatu, pokud budou dodržena pravidla pro implementaci změny typu IAIN (annual update předložen neprodleně po implementaci změny typu IAIN)

»» Povinný annual update se na změny IAIN nevztahuje

»» Vždy potřeba dodržet pravidla pro implementaci IAIN změn

## Změny typu IA a povinný annual update – přechodné období

### 👁️ Přístup ke změnám implementovaným v roce 2024, ale s možností předložení v roce 2025:

- tyto změny se řídí „starými“ pravidly (tedy mohou být předloženy samostatně do 12 měsíců od implementace)
- tyto změny mohou být zahrnuty do annual updatu předloženého po 1. 1. 2025 pouze v případě, že by je bylo možné zahrnout do annual updatu obsahující změny typu IA implementované po 1.1.2025 a tento annual update byl předložen mezi říjnem a prosincem 2025



# Povinný worksharing

## Worksharing - opakování

### Čl. 20 Nařízení 1234/2008:

- změna typu IB pro více LP jednoho držitele ve více státech
- změna typu II pro více LP jednoho držitele ve více státech
- grouping změn (IA, IB, II podle pravidel možnosti seskupování změn) pro více LP jednoho držitele ve více státech
- nesmí obsahovat line-extension
  
- **CAPs, MRP/DCP, NAR LP a jakýkoliv mix**
- **mohou být různé LL, LF, síly, právní základ.....ALE! ne „specific assessment“**

## Worksharing - opakování

### 👁 Grouping:

- více změn pro jeden LP

### 👁 Horizontální grouping (Grouping podle čl. 13d)2c)):

- jedna nebo více změn pro více LP registrovaných čistě národně v jednom státě

### 👁 Supergrouping:

- jedna nebo více změn typu IA pro více LP jednoho držitele ve více státech



## Worksharing - opakování

- 👁 **Worksharing:** Jedna nebo více změn, kde alespoň jedna je min. typu IB pro více LP jednoho držitele ve více státech
- 👁 Možné kombinace LP ve WS:
  - more than one **purely national** marketing authorisation of the same holder in more than one Member State;
  - more than one **mutual recognition** marketing authorisation of the same holder;
  - more than one **centralised** marketing authorisation of the same holder;
  - one or several **purely national** marketing authorisation(s) and one or several **centralised** marketing authorisation(s) of the same holder;
  - one or several **purely national** marketing authorisation(s) and one or several **mutual recognition** marketing authorisation(s) of the same holder;
  - one or several **mutual recognition** marketing authorisation(s) and one or several **centralised** marketing authorisation(s) of the same holder;
  - one or several **purely national** marketing authorisation(s), one or several **mutual recognition** marketing authorisation(s) and one or several **centralised** marketing authorisation(s) of the same holder;

## Novinky pro worksharing - definice

### 👁 Článek 20:

v odstavci 1 se návětí nahrazuje tímto:

„Odchylně od čl. 7 odst. 1 a článků 9, 10, 13b, 13c, 13d, 15 a 16 zvolí držitel postup dělby práce stanovený v odstavcích 3 až 9 tohoto článku v těchto případech:“;

»» Worksharing je od 1.1.2025 povinný

## Novinky pro worksharing - definice

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 4 a 5):

- 👁️ *Where such variations are not submitted by way of the worksharing procedure but way of single purely national variations within single member states, the variation procedures will be invalidated and not started until they are replaced by the submission of a worksharing procedure.*

»» Po 1.1.2025 musí být změny podávány v rámci WS, pokud se vztahují na více než jeden LP jednoho držitele ve více státech, samostatně podané změny budou invalidovány

### 👁️ EMA/CMDh explanatory notes on variation application form - Declaration of the Applicant

- 👁️ *The MAH should also declare: The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (only applicable for Type IB and/or Type II variations)*

»» V žádosti bude žadatel potvrzovat, že samostatně podaná změna typu IB či II se nevztahuje na jiný LP

## Novinky pro worksharing – cover letter

### 👁️ CMDh BPG (Chapter 7):

- 👁️ *If a submission for a worksharing application does not include all marketing authorisations owned by the same holder affected by the proposed changes, the holder will be informed and requested to revise its application to include all affected marketing authorisations.*

»» Do WS by měly být zařazeny všechny přípravky, kterých se změna týká, v cover letteru k WS bude žadatel potvrzovat, že do WS byly zahrnuty všechny tyto LP

## Novinky pro worksharing - shrnutí

- 👁️ Pokud se zjistí, že změna byla předložena jinde a měla být předložena jako WS
  - 👁️ Pokud se zjistí, že do WS nebyly zahrnuty všechny LP, kterých se změna týká
- ve validační fázi bude žádost invalidována
  - v posuzovací fázi bude MAH požádán o stažení změny/WS a pře-podání změny jako WS nebo jako WS se všemi LP, kterých se změna týká
  - případně bude změna/WS zamítnut z důvodu nepravdivých informací v žádosti

»» Dodržet tyto podmínky je vždy zodpovědností držitele

## Novinky pro worksharing – harmonogram

### 👁 Článek 20:

odstavce 4 a 5 se nahrazují tímto:

„4. Referenční orgán vydá stanovisko k platné žádosti podle odstavce 3 ve lhůtě, která odpovídá období pro zhodnocení nejvyššího typu zahrnutých změn po potvrzení přijetí platné žádosti v případě malých změn typu IB nebo velkých změn typu II.“;

5. Referenční orgán může zkrátit lhůtu uvedenou v odstavci 4 s ohledem na naléhavost věci, nebo ji prodloužit na 90 dnů pro změny uvedené v příloze V nebo pro seskupování změn v souladu s čl. 7 odst. 2 prvním pododstavcem písm. c) nebo čl. 13d odst. 2 prvním pododstavcem písm. c).“

»» Harmonogram worksharingu se nově řídí nejvyšším typem změny

## Novinky pro worksharing – harmonogram

### 30-denní harmonogram změny typu IB:

Day 0	The reference authority starts the procedure after validation, completes the CTS record and sends an e-mail informing the MAH of the procedure start date. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.	Clock stop	Within 30 days of receipt of the request for supplementary information, the MAH submits an amended notification to the reference authority and CMS. Where applicable, national translations updated in accordance with requests for amendment raised in the request for supplementary information, have to be submitted in the amended notification.
Until Day 20	The reference authority notifies the CMS on its position in a reduced assessment report or minimum assessment via email		
Until Day 27	CMS notify the reference authority about their comments (CAVE: for quality changes of type IB usually there are no CMS comments foreseen, only in case of translation issues if SmPC changes are concerned)	New Day 0	The reference authority restarts the clock, updates CTS and sends an email informing the MAH that the procedure has restarted. The CMS are informed via CTS.
-Day 30	<p>If the variation cannot be accepted by the reference authority, taking into account the CMS comments the reference authority sends the request for supplementary information to the CMS and MAH and stops the clock.</p> <p>If the variation can be accepted by the reference authority, taking into account the CMS comments, the reference authority circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends. Where applicable, the MAH provided the RMS during the procedure highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. It is recommended to upload the clean documents to CTS for transfer to the MRI index.</p>	Until New Day 20	The reference authority notifies the CMS on its position.
		Until New Day 27	CMS notify the reference authority of their comments (if any despite the fact that for IB quality changes CMS comments are usually not foreseen).
		New Day 30	The reference authority circulates the final opinion to the CMSs and the MAH. If applicable, it is the responsibility of the applicant to provide the updated SmPC/PL/labelling (both annotated version in which all changes approved during the procedure have been marked, and clean versions) to the RMSs/MSs involved in the WS procedure. Where the product information is affected, for marketing authorisations granted via MRP/DCP the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.



## Novinky pro worksharing – harmonogram

### 60-denní harmonogram změny typu II

60-day procedure	
Day 0	Start of the procedure, the reference authority notifies the timetable to the CMSs by CTS and to the MAH by email
Day 40	Reference authority circulates the PVAR to the CMSs and to the MAH
Day 55	CMSs send the possible comments on the PVAR to the reference authority
Day 59	Reference authority sends the request for supplementary information to the MAH and the CMSs, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 60 + 60 days (60 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the reference authority to prepare the FVAR)

Day 60	Reference authority circulates the FVAR to the CMSs and to the MAH
Day 75	The possible break-out meeting
Day 80	CMSs send the possible comments on the FVAR to the reference authority
No later than day 90	If a CMS does not agree with the final opinion of the reference authority on grounds of potential serious risk to public health, the reference authority is requested to refer the application to CMDh.
Day 90	The reference authority circulates the final opinion to the CMSs and the MAH. If applicable, it is the responsibility of the applicant to provide the updated SmPC/PL/labelling (both annotated version in which all changes approved during the procedure have been marked, and clean versions) to the RMSs/MSs involved in the WS procedure. Where the product information is affected, for marketing authorisations granted via MRP/DCP the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.
Day 90	If not referred to CMDh, the final opinion is considered approved by CMS and changes not affecting PI may be immediately implemented.



## Novinky pro worksharing – harmonogram

### 30-denní harmonogram změny typu II

Recommended reduced (30-day) procedure	
Day 0	Start of the procedure, the reference authority notifies the timetable to the CMSs by CTS and to the MAH by email
Day 15	Reference authority circulates the PVAR to the CMSs and to the MAH
Day 20	CMSs send the possible comments on the PVAR to the reference authority
Day 21	Reference authority sends the request for supplementary information to the MAH and the CMSs, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 10 + 10 days (10 days for the MAH to provide the responses and 10 days for the reference authority to prepare the FVAR)
Day 22	Reference authority circulates the FVAR to the CMSs and to the MAH
Day 25	CMSs send the possible comments on the FVAR to the reference authority
No later than day 30	If a CMS does not agree with the final opinion of the reference authority on grounds of potential serious risk to public health, the reference authority is requested to refer the application to CMDh.
Day 30	The reference authority circulates the final opinion to the CMSs and the MAH. If applicable, it is the responsibility of the applicant to provide the updated SmPC/PL/labelling (both annotated version in which all changes approved during the procedure have been marked, and clean versions) to the RMSs/MSs involved in the WS procedure. Where the product information is affected, for marketing authorisations granted via MRP/DCP the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.
Day 30	If not referred to CMDh, the final opinion is considered approved by CMS and changes not affecting PI may be immediately implemented.

### 90-denní harmonogram změny typu II

90-day procedure	
Day 0	Start of the procedure, the reference authority notifies the timetable to the CMSs by CTS and to the MAH by email
Day 70	Reference authority circulates the PVAR to the CMSs and to the MAH
Day 85	CMSs send the possible comments on the PVAR to the reference authority
Day 89	Reference authority sends the request for supplementary information to the MAH and the CMSs, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 90 + 60 days (90 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the reference authority to prepare the FVAR)
Day 90	Reference authority circulates the FVAR to the CMSs and to the MAH
Day 105	The possible break-out meeting
Day 110	CMSs send the possible comments on the FVAR to the reference authority
No later than day 120	If a CMS does not agree with the final opinion of the reference authority on grounds of potential serious risk to public health, the reference authority is requested to refer the application to CMDh.
Day 120	The reference authority circulates the final opinion to the CMSs and the MAH. If applicable, it is the responsibility of the applicant to provide the updated SmPC/PL/labelling (both annotated version in which all changes approved during the procedure have been marked, and clean versions) to the RMSs/MSs involved in the WS procedure. Where the product information is affected, for marketing authorisations granted via MRP/DCP the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.
Day 120	If not referred to CMDh, the final opinion is considered approved by CMS and changes not affecting PI may be immediately implemented.

## Novinky pro worksharing – více držitelů

### 👁 Článek 20:

doplňuje se odstavec 11, který zní:

„11. V odůvodněných případech a v souladu s pokyny uvedenými v čl. 4 odst. 1 si po dohodě příslušných orgánů členských států a agentury může držitel zvolit postup dělby práce stanovený v odstavcích 3 až 9 u registrací uvedených v kapitolách II, IIa a III, jestliže se malá změna typu IB, velká změna typu II nebo skupina změn, v níž alespoň jedna změna představuje malou změnu typu IB nebo velkou změnu typu II, která neobsahuje žádné rozšíření, týká několika registrací několika držitelů ve více než jednom členském státě.“

»» Možnost předložit Worksharing pro více držitelů v rámci „konsorcia“ (např. pro PAES/PASS)

## Novinky pro worksharing – určení Reference Authority

- 👁 **Určení „Reference Authority“**
- 👁 **CMDh BPG (Chapter 7)**
- 👁 *Where at least one of the concerned marketing authorisations has been authorised via the centralised procedure, the European Medicines Agency will be the reference authority.*
- 👁 *In all other cases, the national competent authority of a Member State chosen by the holder and accepted by that competent authority or chosen by the Coordination Group referred to in Art. 27 of Directive 2011/83/EC, if none of the competent authorities of the Member States agrees to act as the reference authority, shall be the reference authority.*

- »» V případě, že je zahrnut CAP, je Reference Authority vždy EMA
- »» V ostatních případech je volba „Reference Authority“ na držiteli
- »» Pokud všechny navržené Reference Authorities odmítnout WS vést, určí ji CMDh

## Novinky pro worksharing – určení Reference Authority

### 🕒 CMDh BPG (Chapter 7)

- 🕒 *In case several national MAs will be adapted to an already updated dossier in another member state it is recommended to propose the NCA of the updated dossier as reference authority.*
- 🕒 *In case the worksharing procedure includes marketing authorisations granted via MRP/DCP it is recommended to propose the RMS of (most of) the procedure(s) as reference authority.*
- 🕒 *In case a chosen reference authority is RMS in most of the procedures or has approved most of the included national MAs it is expected to accept being the reference authority*

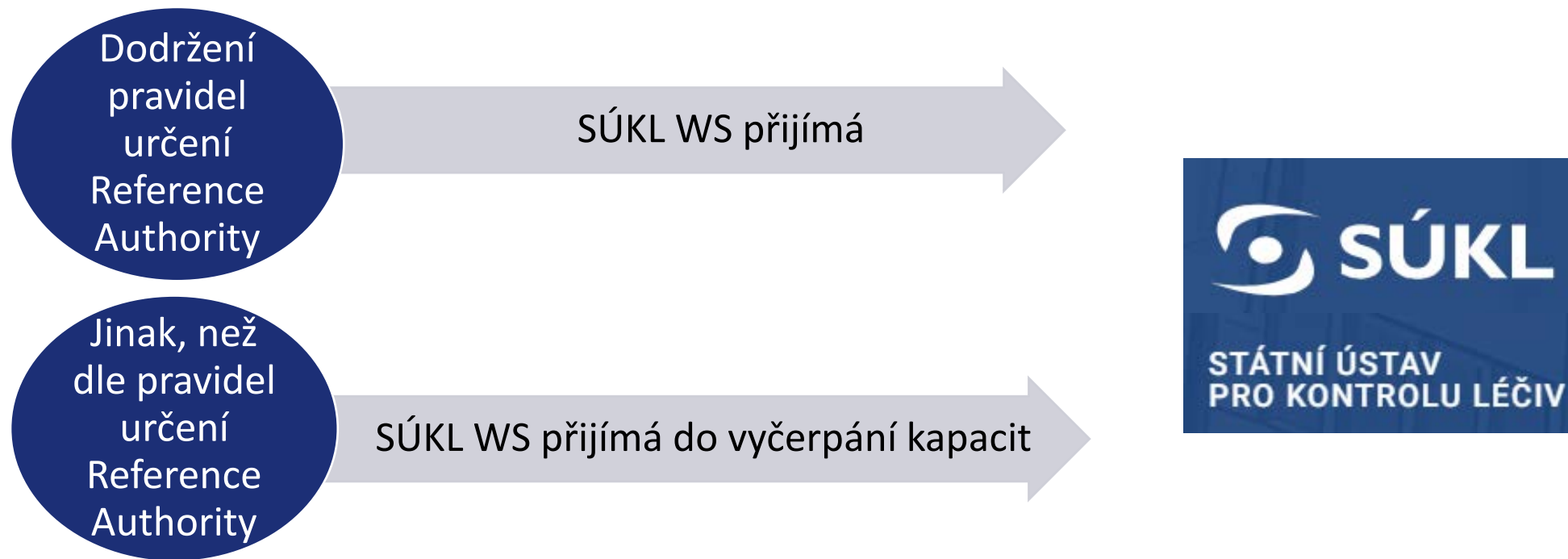
»» V případě, že je zahrnut MRP LP, WS by mělo vést RMS tohoto MRP LP

»» V případě, že je zahrnuto více MRP LP – RMS, který má nejvíce LP

»» Pokud ve WS pouze čistě NAR LP – Reference Authority ten, kdo již změnu má schválenou

»» Pokud ve WS pouze čistě NAR LP – NCA, která má nejvíce LP

## Novinky pro worksharing – určení Reference Authority



## Jak předkládat ve WS texty vs. present/proposed table

- ☉ Pokud jsou součástí WS MRP/DCP přípravky, je potřeba předložit common texty s navrženými změnami
  - u WS s nejvyšším typem změny IB se předkládají národní texty už v úvodním podání
  - U WS s nejvyšším typem změny II se národní texty předkládají až v národní fázi WS do 7 dnů od schválení
- ☉ Pokud jsou součástí WS národní přípravky, není třeba vytvářet common texty, ale měla by být předložena srovnávací tabulka, kde budou uvedeny části present/proposed včetně uvedení rozdílů v jednotlivých textech
- ☉ Předložení srovnávací tabulky je vhodné i pokud je ve WS kombinace MRP/DCP a národních přípravků nebo pokud jsou texty jednotlivých přípravků v upravovaných částech neharmonizované

## Platby za WS

- 👁️ Za žádost se hradí náhrady výdajů a správní poplatek – princip je stejný jako u ostatních typů změn
- 👁️ Pokud CZ WS vede, vztahují se na všechny přípravky ve WS platby stejné jako pro RMS změny (kódy R-023 – R-025)
- 👁️ pokud WS vede jiný stát či EMA, vztahují se na žádost platby jako pro CMS změny (kódy R-032 - R-034)
  - Platí se pouze za přípravky registrované v CZ
  - Správní poplatek (kód S-001) se platí pouze jeden za celou žádost
  - Více informací zde: <https://sukl.gov.cz/klinicke-hodnoceni-leciv/doplnujici-informace-cs/novela-nahradove-vyhlasky-ucinna-k-1-6-2019/>



## eCTD lifecycle ve WS:

- 👁 Ve WS zůstává zachován lifecycle každého přípravku, tj. pro každý přípravek se předkládá vlastní sekvence
- 👁 Všechny sekvence se předloží v rámci jednoho CESP podání do všech zúčastněných států WS (více info o akceptovatelných způsobech předkládání dokumentace zde: <https://sukl.gov.cz/pokyny-registrace-leciv/reg-84-verze-8/> )





**DĚKUJEME ZA POZORNOST**

**STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

**[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)**

## Seznam zkratk:

☞ ZN	Změnové Nařízení, Nařízení 1234/2008	☞ SG	Supergrouping, superseskupování
☞ KP	Klasifikační pokyn, pokyny pro různé kategorie změn...	☞ LMS	Lead member state
☞ BPG	Best Practise Guide	☞ RMS	Reference member state
☞ Q/A	questions and answers	☞ PACMP	post approval change management protocol
☞ eAF	electronic Application Form, formulář žádosti	☞ LP	léčivý přípravek
☞ EMA	European Medicine Agency	☞ PAES	Post-authorisation efficacy studies
☞ NtA	Notice to Applicant	☞ PASS	Post-authorisation safety studies
☞ MRP	Mutual recognition procedure	☞ MDR	Medical Device Regulation
☞ NAR	Národní registrace	☞ IVDR	in vitro diagnostic medical devices Regulation
☞ CAPs	Centrally authorised medicinal products	☞ EK	evropská komise
☞ PL	Package leaflet, příbalová informace	☞ CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures
☞ SmPC	Summary of product characteristics, souhrn údajů o přípravku	☞ CMS	Concern member state
☞ WS	Worksharing, procedura dělby práce		