

Zápis z jednání

Jednání:	Jednání s asociacemi
Místo jednání:	SÚKL – Malý sál
Datum a čas jednání:	26. 9. 2024
Přítomni:	<u>ČATP (Česká asociace technických plynů)</u> <u>ČAFF</u> <u>SVOPL (Sdružení výrobců volně prodejných LP)</u> <u>AIFP</u> <u>Účastníci za MZ</u> Mgr. Petr Davídek
Zapsal:	Bc. Lucie Mrázková JUDr. Diana Kantorová
Program jednání:	13,00 -13, 10 hod. Úvodní slovo ředitel SÚKL MUDr. Tomáš Boráň PharmDr. Marcela Škrabalová 13,10 – 15,10 hod. Registrační blok 15,10 – 15,30 hod. Přestávka 15,30 – 16,30 hod Dozorový blok 16,30 – 17,00 hod Blok dostupnosti a nahraditelnosti léčiv
Přílohy:	0

Jednání bylo zahájeno v 13 hod.

➤ **AIFP – registrační dotazy**

• **ePIL pilot – pilotní projekt příbalové informace v elektronické podobě**

Jsme si plně vědomi, že požadavek na poskytnutí příbalové informace v papírové podobě je obsažen v evropské i české legislativě. Nicméně je také známo, že v některých evropských zemích již v oblasti elektronizace příbalové informace proběhly pilotní projekty a další země na spuštění obdobných pilotních projektů pracují.

Chtěli bychom proto se SÚKL otevřít diskusi o možnosti pilotního projektu příbalové informace v elektronické podobě také v České republice.

Odpověď SÚKL: Pilotní projekt stále neplánujeme. Očekáváme, že v rámci revize farmaceutické legislativy striktní povinnost mít tištěný PIL u všech LP odpadne. Jakmile bude legislativa schválena (a bude tato povinnost vypuštěna), SÚKL je nakloněn tomu nepožadovat tištěnou PIL, v první řadě právě u výše zmíněných LP (nemocniční LP, LP, které aplikuje zdravotnický personál). S aktuálně platnou legislativou však zatím není na zapojení do pilotního projektu úplně prostor, zejm. z pohledu časové investice/lidských zdrojů. Pakliže by nebyla na obzoru změna evropské legislativy, SÚKL by byl o pilotním projektu pro ČR ochoten uvažovat.

• **Elektronizace edukačních materiálů**

Při schvalování RMP je požadováno zajištění účinné distribuce edukačních materiálů pro konkrétní léčivé přípravky. U přípravků, jejichž použití je běžné v populaci do 65 let, by bylo výhodné, aby tyto materiály (karta pacienta, edukační brožury) mohly být aspoň pro některé skupiny pacientů poskytnuty v elektronické podobě. Mladší populace s velkou pravděpodobností ocení možnost mít tyto materiály přímo v telefonu. Dostupnost elektronického materiálu v případě, že ho nemá pacient u sebe, lze ze strany držitele zajistit mnohem jednodušeji. Elektronizace dokumentů umožňuje lepší přístup k těmto materiálům, jejich jednodušší využívání a byla by jednoznačným přínosem. Benefitem je zcela jistě i menší ekologická zátěž oproti tištěným materiálům, které zůstanou nevyužité. Navrhujeme proto zahájit diskusi a společné hledání možných cest a řešení.

Odpověď SÚKL: Děkujeme za podnět. Nyní nastavena velká priorita farmakovigilance ve smyslu zaměření se na co nejlepší komunikaci farmakovigilančních témat vůči veřejnosti/pacientovi. Elektronizace již svým způsobem probíhá (např. u topimarátu – v PIL odkaz na webové stránky SÚKL, kde jsou EM zveřejněny), snažíme se zavádět QR kódy (např. u antikoncepce – na obalu i v PIL uveden QR kód, který nasměruje na EM na webových stránkách SÚKL). Pokud myšlena elektronizace ve smyslu aplikací, tak zde by mohl nastat problém. Povinností farmakovigilance je zajistit, aby důležité informace se dostaly ke všem léčeným pacientům. Stále je v populaci mnoho lidí bez chytrých telefonů. Zatím tedy toto nechat na case by case posouzení (např. LP určený pouze pro mladou populaci – lze o tom diskutovat), vítáme podněty v této oblasti). Dle PHV-7 SÚKL doporučuje i další cesty distribuce EM různými digitálními kanály. Bohužel ale nelze spoléhat, že si každý pacient vyhledá EM digitální cestou – stále bude potřeba paralelně zajišťovat i tištěné EM.

AIFP: Doplnění informací k tomu, jak bude pacient informován o elektronických EM: Místo brožury dostane buď pacient u lékaře kartičku s QR kódem nebo si je stáhne do mobilu skrz QR kód, který bude k dispozici v ordinaci

u lékaře. EM si může načíst přímo v ordinaci, před lékařem. A co patientské karty? Lze si je stáhnout a používat je jen v telefonu?

Odpověď SÚKL: SÚKL velmi podporuje elektronické EM jako doplňkovou cestu distribuce, ne kompletní nahrazení tištěných EM. Zatím tedy nelze schválit paušálně pouze elektronickou formu EM. Patientská karta je ale specifický materiál, s primární funkcí informovat ostatní lékaře o tom, že je pacient daným LP léčen. U patientské karty je nutno lépe domyslet, obáváme se, že v elektronické podobě by nemuselo toto úplně fungovat.

- **Konzistence v posuzování textů s patientskými kartami**

U centralizovaných přípravků, u nichž je karta pacienta součástí textů o přípravku, je s výhodou, pokud anglická verze obsahuje připomínky všech členských států a česká verze je harmonizována s požadavky hodnotitele registrací i hodnotitele PHV. Je velmi komplikované, pokud držitel musí zajistit dostupnost jedné verze karty pacienta v balení dle schválené PI a současně dostupnost odlišné verze karty pro pacienta, kterou pacient obdrží od předepisujícího lékaře. Existence dvou „správných (schválených)“ verzí karty k jednomu přípravku není v plném souladu s GPV a může být pro pacienty matoucí. Systematický přístup ze strany SÚKL k tomuto tématu umožní zajistit bezpečnost a efektivitu edukačních materiálů.

Odpověď SÚKL: Téma navazuje na diskusi, která proběhla na semináři OFV pro MAH v roce 2024. Prosíme o zaslání konkrétních případů, kterých se to týká. Interně jsme zjistili, že se výše uvedená situace stává velmi vzácně (cca 3 případy za 3 roky, kdy bylo domluveno, že kromě centrálně schválené Karty pacienta, která byla součástí balení, dojde k její úpravě z důvodu českých specifik (pozn.: dotčení MAH s tím neměli problém, sami i uznali, že námi navrhovaná úprava je logická a situaci prospěšná). Tyto úpravy rozhodně nechceme nadužívat, ale přistupovat k nim pouze v odůvodněných případech, které MAH vysvětlíme.

- **Stylistické úpravy v textech, zodpovědnost za znění textů**

Opakovaně se setkáváme se situací, kdy text k MRP/DCP/CP, který je dlouhodobě (několik let) bez stylistických úprav, je v české verzi nově připomínkován více jak 100 úpravami, i když se v anglické verzi nic nezměnilo.

Odpověď SÚKL: Souhlasíme, že za texty léčivých přípravků je primárně zodpovědný držitel rozhodnutí o registraci, nicméně určitou míru zodpovědnosti nese i SÚKL, který texty schvaluje a následně zveřejňuje v databázi léčivých přípravků na webu SÚKL.

Děkujeme za všechny konkrétní podněty. Primárně je nezbytné respektovat rozdílnou terminologii pro SmPC (určena pro lékaře) a pro PIL (určena pacientům). Vnímáme, že hlavním problémem ze strany MAH u revizí českých překladů centralizovaně registrovaných LP je reportování korporátu, kolik chyb v textech SÚKL našel. Při posuzování textů se nutně uplatňuje individuální přístup každého posuzovatele, jeho cit pro jazyk, formulační schopnosti apod., a v tomto ohledu tedy nelze očekávat zcela identické výstupy. V agendě revizí textů se setkáváme převážně s pozitivními reakcemi držitelů a poděkováním za provedené úpravy. Nemáme informaci o tom, že by někdy došlo k zásadní neshodě mezi držitelem a posuzovatelem textů nebo že by po vzájemné dohodě nebyly texty upraveny k oboustranné spokojenosti.

Abychom zajistili správnost a konzistenci revizí jsme, i na vše podněty, vytvořili pokyn REG-97, kde shrnujeme naše požadavky, a navíc jsme pokyn doplnili Terminologickým slovníčkem (viz seminář sekce registrací z května

2024). Zásadně tedy kontrolujeme použitou terminologii, odbornou správnost, QRD šablonu a provádíme jazykovou kontrolu.

Návrh za SÚKL: separátní schůzka (zástupců SÚKL a AIFP, příp. ČAFF, SVOPL – tyto asociace však žádné připomínky k revizím textů na schůzce nevznesli) pouze na toto téma. Kontaktní osoba pro tuto schůzku, ale i obecně na podněty k revizím překladů textů je MUDr. Jitka Vokrouhlická.

- **Revize evropské farmaceutické legislativy (GPL)**

Rádi bychom se zeptali, jaká témata z oblasti Regulatory Affairs v rámci revize evropské farmaceutické legislativy považuje SÚKL za prioritní a jakou formou se jim plánuje věnovat.

Odpověď SÚKL: Problematika evropské legislativy je primárně doménou MZ ČR, SÚKL dává MZ ČR poradní hlas, pro farma balíček je vypracována rámcová pozice ČR.

Implementace HTA – k tomuto jsou samostatná fóra, odkaz na setkání v Budapešti, kdy jsme prezentovali naši připravenost. Obecně: první výběr přípravků můžeme očekávat v průběhu roku 2025, první hodnocení na konci roku 2025 (uvidíme, zda se objeví přípravek, který bychom si vybrali na hodnocení, připraveni na to jsme). HTA se nyní týká LP (nikoli ZP).

K výše uvedenému setkání v Budapešti: T. Boráň informoval o půldenní akci 6. 9. 2024 pro zúčastněné strany zaměřené na implementaci nařízení Evropské unie o hodnocení zdravotnických technologií (HTA). Na této akci se sešly klíčové zúčastněné strany z Maďarska, Chorvatska, Česka, Slovenska a Slovinska, včetně vnitrostátních orgánů pověřených k hodnocení zdravotnických technologií a dalších zástupců, jako jsou sdružení pacientů, zdravotničtí pracovníci, odborné společnosti a zástupci průmyslu. Bližší informace jsou k dispozici zde:

https://health.ec.europa.eu/events/theory-practice-implementing-eu-health-technology-assessment-regulation-2024-09-06_en

Farma balíček

Oblast registrací LP – sporných oblastí moc není, naopak jsou zde návrhy, které vítáme (odmítnutí nedostatečné žádosti, zrušení pravidla Sunset clause atd.).

Rušení Výborů EMA – k tomuto jsme měli připomínky (ponechání pouze PRAC, CHMP, Výborů pro veterinární LP) – máme obavy, kde se budou brát expertní kapacity pro EMA, ztratí se sdílená zkušenost v rámci Výborů.

ePIL – viz výše

Princip regulatory sandboxů – př. jak použít lege artis bakteriofágové terapie – zde by se právě mohl aplikovat regulatory sandbox - první se stanoví pravidla, až se zjistí, jak to funguje, tak se pevně legislativně uchopí (nyní takový nástroj nemáme, řešíme tyto situace přes SpLP, výjimky apod.).

Transferable vouchery pro ATB – řešeno na úrovni celé Evropy; postoj za SÚKL – pokud budou pobídky, musí být transparentní, nesmí být zneužívané – pro jaký objem, pro jaké LP, to je opět otázka na MZ ČR.

➤ **ČAFF – registrační dotazy**

• **Souběžný dovoz**

Vzhledem k faktu, že stále zaznamenáváme přetrvávající nespokojenost držitelů rozhodnutí o registraci referenčního přípravku s provedením přebalu souběžně dováženého přípravku a již v minulosti bylo při obdobné diskusi na jedné ze schůzek ČAFF se zástupci SÚKL přislíbeno zakotvit do pokynu REG-96 ke grafickým návrhům obalů léčivých přípravků (mock-upům) i část vztahující se k souběžnému dovozu, bylo by možné pokyn REG-96 zrevidovat a požadavky na kvalitní přebal souběžného dovozu doplnit?

Odpověď SÚKL: Mock-upy (grafická část) – do konce roku 2024 bude vydaná nová verze pokynu REG-96, bude se nově týkat i mock-upů k souběžnému dovozu.

Na poslední naší schůzce zástupců asociací se zástupci SÚKL nám bylo přislíbeno, že v případě přechodu z vícejazyčného balení na mono-lingvální, nebude nutné předkládat změnu typu „P“. Vzhledem k faktu, že nebyl doposud aktualizován REG-96, musíme dále i pro tyto případy předkládat změny typu „P“. Bylo-by možné uspořádat vydání nové verze pokynu REG-96 tak, abychom už tyto změny nemuseli stále předkládat?

Odpověď SÚKL: Ano, bude zohledněno v pokynu REG-96.

• **Transfery MAHa v souvislosti se změnou SÚKL kódu**

Na poslední schůzce s Vámi bylo přislíbeno znovuotevření tohoto bodu se sekci cenové a úhradové regulace s využitím argumentace zmínění praxe u CP registrací, kdy se SÚKL kód nemění. Prosíme o Vaše vyjádření, zdali jste již toto téma znovu se sekci cen a úhrad otevřeli a případně jaká je jejich protiargumentace k zmíněné problematice. Velice bychom uvítali, kdyby se pro všechny typy registrací uplatňoval stejný postup/legislativní rámec, jaký je stanovený pro CP registrace, kdy tedy nedochází ke změně SÚKL kódu a kdy je po schválení transferu držitele stanovena ještě tzv. přechodná doba (většinou v délce 6 měsíců), kdy je možné vyrábět i propouštět zboží s původním držitelem.

Odpověď SÚKL: Případy, kdy se přiděluje nový SÚKL kód, jsou upraveny vyhláškou č. 228/2008 Sb., která SÚKL ukládá nový SÚKL kód přidělit mj. při převodu registrace. Toto téma tedy bude otevřeno až při otevření novely výše uvedené vyhlášky. ŘSÚKL prosí ČAFF o zaslání souhrnných podnětů k vyhlášce č. 228/2008 Sb.

MZ ČR: Pokud MZ obdrží podnět SÚKL, tak lze vyhlášku č. 228/2008 Sb. k revizi otevřít.

• **Rozšíření seznamu vyhrazených léčiv**

Prosíme o Vaše vyjádření, zdali by bylo z Vašeho pohledu akceptovatelné zařazení do seznamu vyhrazených léčiv (registrační vyhláška § 6).

Odpověď SÚKL: Cílem SÚKL není v této chvíli sdělovat postoj, zda bychom zařazení některé z vyjmenovaných účinných látek považovali za vhodné či nikoli. Budeme od vás sbírat podněty, které interně vyhodnotíme a stanovisko SÚKL budeme sdílet s MZ ČR. MZ ČR je bude dále komunikovat s ČLK. Další podněty lze zasílat na SÚKL, ale momentálně aktivně nezvažujeme rozšíření seznamu vyhrazených LP.

- **Údaje na malém vnitřním obalu**

Dle Směrnice 2001/83/ES je možné na malý vnitřní obal uvést méně požadovaných údajů (článek 55(3) i QRD šablona). Objemový limit je uvedený 10 ml a méně. Avšak 20ml ampulky/vialky jsou obdobně malé jako 10ml a neredukovaný text dle čl. 55 směrnice 2001/83/ES se tam nevejde. Reg. centrály pro MRP/DCP nejsou ochotny připravovat redukováné texty dle CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging, neboť ostatní státy si schvalují na národní úrovni zredukované texty na malý vnitřní obal bez ohledu na common texty.

Odpověď SÚKL: O redukcii údajů na malém vnitřním obalu je třeba požádat v evropské fázi procedury. Vycházíme z pokynu CMDh na high quality translations, že překlady musí odpovídat common textům: MSs may only introduce linguistic changes to the SmPC, PL and labelling and must ensure their national version of the product information is a faithful translation of the final harmonised position (this guidance document does not cover the blue box requirements for each MS) CMDh_255_2012_Rev1_2017_02_cleanx.pdf (hma.eu).

Redukce textů jsou možné jak u vícejazyčných obalů dle CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging, tak u jednojazyčných obalů na základě čl. 63.3 směrnice 2001/83/ES. Žádost na základě čl. 63.3 musí být odůvodněná, odůvodnění může být velmi krátké. CZ má v zákoně o léčivech uveden limit 10 ml v souladu se směrnici a proto, když žadatel chce uvádět informace na obalu v 6bodové šabloně namísto 18bodové pro balení větší než 10 ml, vyžaduje SÚKL zdůvodnění v dokumentaci. Prakticky jsme však v rámci registrace většinou vstřícní, redukováný text povolujeme téměř bez připomínek až do objemu tak 50 ml. Odůvodnění nám stačí velmi stručné (nejčastěji pro LP, které podává zdravotnický pracovník, je dostačující tato informace společně s informací, že se povinné informace na obal nevejdou) Určitě také souhlasíme, že věta “uchovávejte mimo dohled a dosah dětí” je u LP, které podává zdravotnický pracovník, bezpředmětná. Pokud žadatel bude navrhopvat odstranění v rámci evropské fáze, SÚKL toto nebude rozporovat.

Pokud žadatel v rámci národní fáze zjistí, že se mu informace na obal nevejdou, snaží se mu SÚKL vyjít vstříc, avšak ústupky lze činit pouze u informací, které se na obal přidávají národně. Např. věta “nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny” nemusí být uvedena na vnitřním obalu, akceptujeme zkrácení lékové formy dle patient-friendly termínů (tabulka X), akceptujeme použití zkratky pro mikrogramy v případě malých vnitřních obalů, zkrácení adresy držitele rozhodnutí o registraci, není třeba uvádět způsob výdeje. Informace schválené v rámci evropské fáze však požadujeme dle odsouhlasených common textů.

- **Harmonizace textů s nově zvoleným referenčním přípravkem**

Follow-up k nově vydané Q&A, týkající se situací, kdy zanikla registrace referenčního LP v jenom nebo několika členských státech, a také situací, kdy rozhodnutí o registraci LP přestalo platit v celé EU.

Otázka 3.30. Jak mohu aktualizovat informace o mém generickém/hybridním přípravku, pokud rozhodnutí o registraci referenčního přípravku v původní žádosti o registraci přestalo být platné?

Vítáme relativně nové upřesnění ve formě Variations Q/A 3.30.

Odpověď SÚKL: Není důvod na update otázky 3.30. V těchto případech nejedná o implementační změnu, ale o harmonizační změnu.

Otázka 3.30 shrnuje situace, kdy zanikne referenční LP, držitelé však mají stále povinnost sledovat vědecko-technický vývoj a texty generického LP v souladu s novými informacemi aktualizovat. V tomto případě jim otázka 3.30 dává možnost sledovat nové bezpečnostní informace přidávané do jiných LP a pokud se bude jednat o nové

bezpečností informace pro referenční LP ze stejné GMA jako zaniklý referenční LP, pak je na zavedení těchto bezpečnostních změn do textů generického LP možnost předložit změnu typu IB či II s omezenou dokumentací (podle toho, zda jsou referenční LP harmonizované).

U změn C.I.2b typu II je pak většinou vyžadováno pouze Clinical Overview (bez dalších dat či literatury), kde je sepsáno, proč a jaké bezpečností informace do textu podle referenčního LP zavádí. V rámci těchto změn nelze do textů přidávat jiné než bezpečnostní informace. V žádném případě nedochází k výběru nového přípravku pro harmonizaci textů ve spolupráci s autoritou (v rámci žádosti o změnu registrace) jak držitelé uvádí. Autorita pouze v případě, že ví, že existuje jiný referenční LP ze stejné GMA, který má lepší, aktuálnější bezpečnostní informace na toto držitele upozorní a doporučí harmonizaci s jiným LP, než žadatel navrhl.

- **Názvy léčivých látek**

Dle novely registrační vyhlášky z roku 2022 je třeba zajistit, aby údaje o léčivých látkách uváděné v SPC, v PIL a na obalu přípravku byly do 7 let ode dne nabytí účinnosti této vyhlášky (8.3.2022) uvedeny v českém jazyce.

K úpravě názvu léčivé látky v informacích o přípravku již registrovaných léčivých přípravků lze využít tato řízení:

- separátní změna registrace typu IB klasifikace C.I.z,
- prodloužení platnosti registrace,
- změny registrace klasifikace „C“ s dopadem do informací o přípravku, jejímž předmětem je jiná změna, nežli úprava názvu léčivé látky – ke změně registrace je třeba předložit všechny texty (SmPC, PIL i obal), a to i v případě, že změna nebude mít dopad do všech tří textů,
- změna registrace klasifikace A.2.b) – změna názvu národně registrovaného léčivého přípravku.

Bylo by možné uvážit i využití transferu držitele pro úpravu názvu léčivé látky v informacích o přípravku zaregistrovaných LP, neboť transfer držitele rozhodnutí o registraci má dopad na všechny produktové texty?

Odpověď SÚKL: U převodů lze změnit název LL – v tomto bodě můžeme vyhovět. Článek na webu bude aktualizován.

- **Implementace IAIN změn v případě změny textů**

V případě vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k výsledkům jednotného hodnocení PSUR (PSUSA) je zveřejněna také informace o požadovaném termínu implementace. Stejně tak v případě nového doporučení PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům, z jehož závěrů vyplývají požadavky na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace. Tato rozhodnutí jsou implementována formou registrační změny typu IAIN nebo IB. V případě registračních změn typu IAIN je datum implementace obvykle den před podáním, které je ke dni požadované implementace. Bylo by možné zvážit termín implementace u změn typu IAIN v případě, že se jedná o změny s dopadem na PIL a obaly a to na 180 dní jako v případě změn typu IB a II?

Odpověď SÚKL: Váš požadavek jde proti smyslu IAIN změn. Ty se mají předkládat neprodleně po provedení změny (již mají být implementovány). Není třeba čekat na komentáře SÚKL (ale pozor na kvalitu textů!). K dodatečným úpravám ze strany SÚKL do textů: u evropských přehodnocení jsou zveřejňované překlady požadovaných změn, které mají být v textech provedeny, tj. pokud je znění správně přeneseno do textů, ke komentářům ze strany SÚKL by vůbec nemělo docházet.

ČAFF: Dotaz v souvislosti s novým UST-46 a hlášením do REG-13, kde se definuje uvedení na trh jako ukončení naskladňovacích procedur (mění se definice uvedení/dodání na trh v ČR. Doteď nepsaným pravidlem, co se týče doby počítání implementačních lhůt – 180 dnů od naskladnění na sklad. Můžete nám potvrdit, že toto platí i nadále?

*Odpověď SÚKL: Uvádět LP odpovídající údajům a dokumentaci před provedením změny registrace na trh dle § 3a odst. 10 zákona o léčivech lze po změně registrace, pokud nebylo v rozhodnutí o změně registrace stanoveno jinak, **provádět nejdéle po dobu 180 dnů od schválení změny** (počátek doby 180 dní je více vysvětlen zde <https://sukl.gov.cz/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-nar-zmeny/doprodej-lecivych-pripravku-po-schvaleni-zmeny-prodlouzeni-a-prevodu-registrace/>). **Za uvedenou na trh se považuje taková šarže LP, ze které bylo uvedeno na trh alespoň jedno balení LP.** Rozhodné datum je datum schválení změny a pro následné uvedení na trh dle nových UST platí lhůta 180 dní.*

- **Dotaz na posuzování konkrétní změny v registraci**

Několik držitelů registrovalo velké prodloužení ve schválení textových změn pro přípravky, které obsahují rivaroxaban. I po několika urgencích nebylo jasné, kdy budou vydány texty, na dotazy nikdo nereagoval. Komplikovalo to přípravu materiálů k uvedení přípravku na trh. Pokud zde byla souvislost s patentovou situací, nerozumíme tomu, protože dosud byl postoj SÚKL k patentům takový, že patenty nezohledňuje. Prosíme o vyjádření.

Odpověď SÚKL: Indikační skupina 16, v rámci které jsou registrovány LP s LL rivaroxaban, je v poslední době překvapivě statisticky velmi aktivní oproti dřívějším rokům, a to jak v případě nových registrací, tak v případě změny tedy možné, že u této IS jsme měli prodloužení ve vyřizování (za které se omlouváme). Texty rivaroxabanů jsou poměrně dlouhé a liší se indikacemi a každá síla má tak vlastní SmPC a PIL, kontrola je tedy v tomto ohledu zdoluhavější. V současné době by však skluz měl být již vyřešen, nejsou dořešena jen 2 řízení u LP s LL rivaroxaban a obě jsou na straně firmy. Rozhodně za zdržením nebyly žádné podněty originálních firem v souvislosti s patentovou ochranou. Patenty nejsou zohledňovány v rámci registračních řízení.

SVOPL – registrační dotazy

- **Switch LP z RX do OTC**

Jelikož se jedná o téma, které je dlouhodobě otevřené a zatím jsme se v diskuzích nijak zásadně neposunuli, byla by přijatelná možnost převodů (SWITCH) do kategorie OTC s omezením, kdy by daný přípravek byl vydáván pouze v lékárně a při přepážce výdej na recept a farmaceut by sdělil pacientovi všechny podrobnosti o daném léčivém přípravku a vysvětlil dávkování?

Rovněž daný léčivý přípravek v souladu s ustanovením § 39 odst. 5 zákona o léčivech by splňoval podmínky omezení výdeje, a to tak, že by nesměl být vydáván ani nabízen prostřednictvím zásilkového výdeje. Byla by taková varianta pro SÚKL přijatelná? Byly by vzaty rovněž v potaz v rámci evaluace i hodnocení lokálního Key opinion leadera z dané terapeutické kategorie? Nebo jaké podpůrná data (kromě pokynu pro SWITCH) by SÚKL akceptoval?

Odpověď SÚKL: OTC s omezením je stále OTC a musí splňovat pravidla pro OTC přípravky. Pokud je zde bezpečnostní riziko, proč daný LP nemůže být na OTC, tak OTC s omezením situaci nikterak nepomůže.

MZ ČR: OTC s omezením = kategorie, která nemá budoucnost (nejpozději při transpozici nové farmaceutické legislativy zanikne).

Jakmile schválíme první žádost o switch z Rx na OTC, tak toto zavedeme do tabulky, že se jedná o novou LL vhodnou na switch na OTC, ale neděláme to proaktivně.

- **Současná rozhodovací praxe pro dvojí způsob výdeje (OTC i Rx)**

Jaká je současná rozhodovací praxe a uplatňované principy a požadavky v případě dvojího způsobu výdeje (OTC i Rx) a to jak v rámci změn u stávajících registrací (switch z Rx do OTC) tak v žádostech o nové registrace (MRP/DCP/RUP), kde mohou být pro ČR některé indikace OTC a některé Rx? Jedná se nám tedy o případy, kdy žadatel chce zachovat dvojí způsob výdeje pro jednu sílu přípravku (jeden přípravek – jedno registrační číslo – pro OTC a RX výdej).

Odpověď SÚKL: Současná praxe se za posledních 20 let nezměnila. SÚKL akceptuje dvojí způsob výdeje u jedné síly přípravku (jednoho registračního čísla) z hlediska velikosti balení.

Něco jiného je dvojí způsob výdeje z hlediska indikací. Vysvětlení pojmů: pojmem „OTC indikace“ jsou označovány indikace pro léčbu bez porady s lékařem, „Rx indikace“ jsou pak pro léčbu po poradě/na doporučení lékaře. Nejedná se o to, že by pro OTC indikace byl přípravek dostupný bez lékařského předpisu a pro Rx indikace by byl vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek, který má současně OTC a Rx indikace, je vždy vydáván bez lékařského předpisu, a pacient je v PIL poučen, ve kterých indikacích se LP užívá bez porady / po poradě s lékařem. V tomto směru jsou velmi specifické přípravky obsahující omeprazol a pantoprazol, kde se indikace pro jednotlivé způsoby výdeje významně liší, byť jde o stejnou sílu (liší se i dávkování, délka léčby, upozornění a velikosti balení). V r. 2020 došlo k zásadní změně rozhodovací praxe a k nastavení nového přístupu k těmto LP z hlediska způsobu výdeje (<https://www.sukl.cz/leciva/stanovisko-sukl-k-novym-zadostem-o-registraci-a-pozadovanemu>).

V poslední době se SÚKL v MRP procedurách setkává stále častěji s připomínkami ve smyslu, že OTC přípravek má mít pouze OTC indikace, a žadatelé jsou vyzýváni k odstranění Rx indikací, pokud chtějí mít OTC výdej.

U případů dvojího způsobu výdeje z hlediska indikací bychom byli rádi, kdyby si MAH požádal o konzultaci před podáním žádosti o registraci.

- **Prodloužení registrace**

Na minulém jednání jsme diskutovali odloženou účinnost prodloužení o 180 dní. Zde jsme se shodli, že by tato odložená účinnost nedávala smysl z důvodu neplatnosti registrace. Bylo by, prosím, možné alespoň zvážit možnost 180 dní na implementaci změny textů do produktových obalů. Tím, že jsou nyní texty po prodloužení vydány s okamžitou platností není v našich silách implementovat je okamžitě do produktových obalů a výroby. To může opět vést k výpadkům zboží na trhu.

Odpověď SÚKL: Odložená implementace u prodloužení není legislativně možná - “odložená” implementace jako u změn není možná, protože “provedení změn” vychází ze Změnového nařízení, zatímco prodloužení vychází přímo ze ZoL (nastává nabytím právní moci rozhodnutí o prodloužení). Jsme ale otevření diskusi – možno např. pozdržet vydání rozhodnutí (stačí nás oslovit s tímto požadavkem). Doporučení: Dělat textové revize ve změnách ne v prodloužení.

➤ Dotazy ČAFF

1. k Souběžnému dovozu

ŘEŠENÍ ZÁVAD V JAKOSTI U SOUBĚŽNĚ DOVÁŽENÝCH PŘÍPRAVKŮ: Uvítali bychom, kdyby bylo v rámci SÚKL guidelines popsáno, jak SÚKL postupuje při řešení závad v jakosti u souběžně dovážených přípravků. Jaká je očekávána součinnost mezi držitelem referenčního přípravku a distributorem souběžně dováženého přípravku.

Odpověď SÚKL: Otázku závad v jakosti u souběžně dovážených přípravků řešíme standardním postupem uvedeným v příslušném Standardním postupu oddělení Závad v jakosti, tedy dané podezření na záadu v jakosti prošetřujeme, jednáme s držitelem povolení k souběžnému dovozu, od kterého jsou požadovány odpovědi na standardní dotazy týkající se šarže s podezřením na záadu v jakosti, je požadováno předložení certifikátů k předmětné šarži, které však ve většině případů nebývají držitelům povolení k souběžnému dovozu k dispozici a nemohou je tedy poskytnout ani SÚKL. Součinnost mezi držitelem rozhodnutí o registraci referenčního přípravku a držitelem povolení k souběžnému dovozu není očekávána. Držitelé rozhodnutí o registraci často upozorňují na nesoulad souběžně dováženého léčivého přípravku s referenčním přípravkem.

Ve většině případů je předmětem hlášení podezření na záadu v jakosti nesoulad názvu léčivého přípravku na vnitřním a vnějším obalu. Tato skutečnost však nepředstavuje záadu v jakosti, odlišnost je schválena v povolení k souběžnému dovozu a je na ni upozorňováno v příbalové informaci přípravku.

V případě, že je zjištěn textový nesoulad se schválenými texty referenčního léčivého přípravku a souběžně dováženého léčivého přípravku, je tato záada klasifikována jako nepředstavující ohrožení zdraví nebo života osob a SÚKL postupuje podle § 13 odst. 2 písm. m) ZoL, tedy je vedeno správní řízení, ve kterém se posuzuje, zda se takový LP nebo jeho jednotlivá šarže může distribuovat, vydávat, uvádět do oběhu nebo používat při poskytování zdravotních služeb. Z našich zkušeností plyne, že pokud je zaznamenán nesoulad textů souběžně dovážených LP, a žádné jiné závady v jakost nejsou identifikovány, LP neohrožuje život a zdraví, správní řízení je ukončeno tak, že distribuce, uvádění na trh i používání při poskytování zdravotních služeb mohou být realizovány.

2. POŽADAVKY NA QP

1) Dle § 36 bod 3 vyhlášky 229/2008 o výrobě a distribuci léčiv:

Jde-li o humánní léčivé přípravky, může být kvalifikovaná osoba ustanovena pro výkon své činnosti pouze v rozsahu povolení k distribuci jednoho distributora. Nerozumíme, proč by QP nemohla sdílet svoji funkci mezi dva subjekty s rozdílným IČ. Vnímáme to jako diskriminaci společností, které mají certifikát SDP vydaný v ČR oproti společnostem, které mají certifikát vydaný v jiné EU zemi. Uplatňuje SÚKL toto pravidlo i pro tyto společnosti? Prosíme o Vaše vyjádření, zdali byste byli nakloněni k možnosti tuto podmínku ve vyhlášce zrušit. Nebo, bylo by možné, např. definovat podmínky, za kterých by 1 QP mohla vykonávala činnost pro více distributorů, např. formou minimálního úvazku, maximálního portfolia atd.?

Odpověď SÚKL: Chápeme, že okruh lidí schopných kvalifikovaně vykonávat QP je omezený a limitovaný. Při vyřizování každé žádosti kontrolujeme, zda navržená QP nevykonává QP i v jiné společnosti (u jiného distributora) v ČR, nedíváme se na zahraničního distributora, ten je vázán na zahraniční povolení. Takže ano, prověřujeme a kontrolujeme, zda nedochází k působení QP u dvou (více) distributorů.

Neradi bychom toto pravidlo měnili a zaváděli jakési „sdílení QP“, protože není vhodné, aby odborné činnosti QP byly vykonávány jen ryze formálně. Kdyby se případně přistoupilo k tomu, že by jedna QP mohla působit u vícero distributorů, pro nás by to navíc bylo velmi špatně kontrolovatelné.

3. STANOVISKO ODDĚLENÍ ZÁVAD JAKOSTI K JEŠTĚ NEPROPUŠTĚNÝM ŠARŽÍM

Váže se k modelové situaci, kdy z nějakého důvodu výroba nestihla implementovat do obalů požadovanou změnu/převod držitele tak, aby se propuštění odpovídající šarže stihlo do stanové implementační lhůty. Oddělení kvality výrobního místa však šarži nemůže propustit neb není v souladu s platnou registrační dokumentací a šarži by propustila pouze v případě, pokud by měla od SÚKL udělenou výjimku, resp. potvrzení, že takto lze postupovat. SÚKL ovšem uděluje výjimky pouze k již propuštěným šaržím. V některých případech lze přípravek přebalit a propustit, v některých případech toto nelze a dochází k likvidaci zboží, nicméně obojí má za následek zpoždění dodávek na CZ trh a zhoršení dostupnosti přípravků. Velmi bychom tedy ocenili možnost posouzení možnosti vydávání stanoviska k ještě nepropuštěným šaržím.

Odpověď SÚKL: Podle platných právních předpisů musí být každá šarže konečného přípravku předtím, než dojde k propuštění k prodeji nebo dodávce do EU nebo pro vývoz certifikovat kvalifikovaná osoba. Certifikaci může provádět výhradně kvalifikovaná osoba výrobce a/nebo dovozce, který je uveden v registrační dokumentaci. Propuštěním je proces výroby řádně ukončen a LP může být uveden na trh. Závady v jakosti tedy vzniká certifikací šarže a lze ji z logiky věci řešit až po propuštění, šarži nelze posuzovat před certifikací, jelikož výrobní proces nebyl ještě ukončen. Jedině QP výrobce je oprávněna provést certifikaci, SÚKL není oprávněn provést tuto certifikaci, nemůže nahradit odborné posouzení QP výrobce.

Řešení ovšem existuje, v případě, že se jedná o závady v jakosti třídy III, tedy nezávažné závady v jakosti, v převážné většině a téměř výhradně se jedná o textové chyby, které jsou standardně posuzovány jako neohrožující zdraví nebo život osob může držitel rozhodnutí o registraci kontaktovat SÚKL, odd. Závady v jakosti, může tak učinit i před samotným propuštěním LP. SÚKL nevydává žádné stanovisko, ovšem již bude od držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho zástupce kvalifikovaně informován. Případě zmíněných závad v jakosti, které nepředstavují ohrožení zdraví nebo života osob pak v případě, že QP výrobce šarži s touto závadou v jakosti certifikuje, je po propuštění zahájeno správní řízení na posouzení závady v jakosti a pokud nic jiného nebude v dané věci zjištěno, SÚKL bude postupovat v souladu s již zmiňovaným § 13 odst. 2 písm. m) ZoL, tedy se závěrem, že závada v jakosti nepředstavuje ohrožení života a zdraví osob, a tedy daná šarže LP může být distribuována, uváděna na trh a používána při poskytování zdravotních služeb. Toto stanovisko ovšem nelze z logiky věci učinit dřív, tedy před samotným propuštěním LP, neboť proces výroby nebyl ještě ukončen. O závadách v jakosti lze mluvit až po řádném ukončení procesu výroby, tedy po propuštění. Závěrem, můžeme jen doporučit, že v případě pochybností, držitel rozhodnutí o registraci, nebo jeho zástupce může kontaktovat SÚKL a danou věc s námi prodiskutovat, závazné stanovisko ovšem poskytnout nelze.

4. DOZOR NAD REKLAMOU A POUŽÍVÁNÍ AKTUÁLNÍHO SPC V RÁMCI PROPAGACE LP

Problém: u některých CP změn se po positive CHMP Opinion vydává rozhodnutí do 12 měsíců, resp. v rámci následující změny SmPC podléhající rozhodnutí EC (co nastane dříve) – například změna shelf-life.

Vyjádření sekce dozoru: SmPC je vždy platné od data vydání rozhodnutí tzn. Decision Issued až do doby, kdy je případně vydáno nové rozhodnutí. Vyjádření sekce registrací: v případě léčivého přípravku XY se jedná o

centralizovaně registrovaný léčivý přípravek, dotazy na platnost SmPC, prosím, směřujte na EMA. Vydávání SmPC pro centralizovaně registrované léčivé přípravky nespadá do gesce SÚKL.

*Odpověď SÚKL: K Vašemu dotazu uvádíme, že ohledně datumu a platnosti SmPC je podstatné, kdy **byl LP registrován**, tedy nejdůležitější je **datum první registrace** uvedený v SmPC, není podstatné datum poslední revize SmPC nebo PIL. V tomto směru platí, že z pohledu dozoru nad reklamou LP, informace o nové kvalitě LP nemá reklamní charakter. V oblasti dozoru nad reklamou postupujeme v souladu se stanoviskem MZ, které říká, že nemáme požadovat ověření osoby odborníka. Dále platí, že jsme otevření diskusím a konzultacím, setkání jsou možná.*

*Pro Vaši informaci, nyní je otevřené **UST-27 Regulace reklamy na humánní léčivé přípravky a lidské tkáně a buňky**, připravujeme verzi č. 4. Pokyn reflektuje rozhodovací praxi SÚKL i soudů, včetně Soudního dvora Evropské unie, a slouží k upřesnění výkladu ustanovení zákona o regulaci reklamy. Tento pokyn nenahrazuje právní předpisy ani před nimi nemá aplikační přednost. Slouží zejména k upřesnění pravidel a zvýšení právní jistoty subjektů působících na trhu. V České republice lze propagovat pouze registrované LP. LP, jejichž registrace teprve probíhá, se za registrované LP nepovažují.*

➤ Dotazy SVOPL

1. QP deklarace

V poslední době jsme zaznamenali změnu v přístupu posuzování QP deklarací. Dříve bylo možné předložit 1 QP deklaraci, kde v části B mohli být vypsáni všichni výrobci (např. 3 zaregistrovaná místa propouštění) a deklarace byla podepsaná pouze jedním z nich.

Nově jsme zaznamenali několik výzev k doplnění žádosti o změnu, kde se požadovalo, aby QP deklarace byly podepsány každým výrobcem (místem propouštění zvlášť). Bylo by, prosím, možné k této problematice udělat samostatnou přednášku nebo vydat pokyn, kde by požadavky SÚKL byly vysvětleny? Ze zkušenosti, kterou máme, jsme jednou z mála zemí EU, kde jsou požadavky na obsah QP deklarací velmi striktní.

*Odpověď SÚKL: **Prohlášení QP** je dokument předkládaný v rámci registračního řízení léčivých přípravků, nicméně jeho vydání se řídí požadavky SVP (z hlediska SVP je prověření požadavků SVP při výrobě léčivých látek či jejich meziproduktů vždy v odpovědnosti EU výrobce odpovědného za certifikaci šarží předmětného léčivého přípravku do distribuce) a požadavky odst. 46f směrnice Společenství 2001/83/EC, který nám stručně říká, že **audit provede výrobce přípravku sám nebo tímto úkonem pověří jiný subjekt, nicméně odpovědnost výrobce léčivých přípravků za prověření splnění požadavků SVP při výrobě léčivých látek/meziproduktů léčivých látek (v rozsahu EudraLex Volume 4, Part II) zůstává nedotčena.***

Obsah prohlášení QP musí odpovídat navrhovanému výrobnímu řetězci léčivého přípravku, který musí být předložen v příloze 5.8, a tato příloha musí být dodána ve formě vývojového diagramu (flow chart).

Hromadné prohlášení QP, tzn. prohlášení QP vydané jedním výrobcem odpovědným za certifikaci šarží přípravku za všechny ostatní zúčastněné výrobce odpovědné za certifikaci a pro všechna místa výroby přípravku používající léčivou látku k výrobě lékové formy lze akceptovat pouze v případě, kdy všichni navrhovaní výrobci odpovědní za certifikaci šarží přípravku budou certifikovat přípravek vyrobený ve všech místech výroby, a to včetně toho výrobce odpovědného za certifikaci, který prohlášení QP dle části E vydává. Tato skutečnost také musí jednoznačně vyplývat z údajů v příloze 5.8.

*Pokud z údajů v příloze 5.8 vyplývá, že se ve skutečnosti jedná o např. dva samostatné výrobní řetězce, který má každý samostatné místo výroby lékové formy a samostatné místo certifikace, **nelze hromadné prohlášení QP akceptovat** a je vyžadováno dodání samostatných prohlášení QP od každého z míst certifikace přípravku.*

2. Žádosti o vydání CPP

Bylo by možné, že by o vydání CPP mohl požádat rovněž i MAH místo výrobce? S ohledem na fakt, že v současné době dochází k přesunům transferů výroby do různých Evropských států z CZ, a ne vždy v daném státě, kde je výroba je i totožná registrace, je velice těžké získat CPP pro státy, kdy plníme roli referenčního přípravku, daný přípravek je v CZ na trhu, leč výrobce je v zahraničí.

Odpověď SÚKL: Nelze, o vydání CPP nemůže požádat MAH namísto výrobce.

*Státní ústav pro kontrolu léčiv, (dále jen „Ústav“), **osvědčuje** v souladu s ustanovením § 63 odst. 9 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „zákon o léčivech“), že **výrobce léčivých přípravků je držitelem povolení k výrobě**. Při vydávání těchto osvědčení se přihlíží k administrativním opatřením Světové zdravotnické organizace, jak jsou stanoveny v pokynech „Guidelines on the implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce“, v platné verzi.*

Kdo může žádat o vydání CPP je jasně vymezeno Zákonem o léčivech:

Žadatelem o certifikát SVP pro léčivý přípravek může být dle zákona o léčivech český výrobce daného léčivého přípravku, vývozce nebo příslušný orgán třetí země, do níž se léčivý přípravek dováží.

Vývozcem se rozumí subjekt, který českému výrobcí daného léčivého přípravku zajišťuje smluvně vývoz daného léčivého přípravku do třetí země. V případě předložení žádosti vývozcem musí být k žádosti přiloženo **prohlášení výrobce daného léčivého přípravku**, že s předložením žádosti o vydání CPP pro daný léčivý přípravek souhlasí.

Ústav nevydává a ani nemůže vydávat CPP pro přípravky, které nejsou vyráběny na území České republiky, přičemž výrobou se rozumí alespoň certifikace kvalifikovanou osobou.

➤ ZÁVĚR

Ředitel MUDr. Boráň poděkoval přítomným za osobní účast, upřímný zájem a podnětné dotazy. Příslib společných schůzek platí i do budoucna. MUDr. Boráň vyzval přítomné, že pokud by měli zájem, mohou předložit soupis požadavků na legislativní úpravy, SÚKL je připraven uplatněné požadavky společně projednat, věnovat jim dostatečnou pozornost.

Jednání bylo ukončeno v 17,20 hod.