

## Zápis z pracovní schůzky ČAFF

15. 6. 2020 (14:00 – 15:30)

### Účastníci

**ČAFF:** Mátl, Čumplová, Řezáčová

**SÚKL:** Storová, Boráň, Vokrouhlická, Lukáčová, Radiměřský, Ulrych

Privítání účastníků schůzky ředitelkou SÚKL, Mgr. Irenou Storovou, MHA a ředitelem sekce registrací, MUDr. Tomášem Boráněm.

Na pracovní schůzce byla probrána všechna témata, která asociace ČAFF zaslala 26. 3. 2020 k rukám paní ředitelky. Termín setkání byl naplánován v delším odstupu od obdržení podkladů z důvodu situace kolem pandemie COVID-19.

### 1. Harmonizace textů s referenčním přípravkem

*SÚKL na podzim 2019 zahájil rozesílání žádostí týkající se harmonizace textu s referenčním přípravkem držitelům národně registrovaných generických přípravků. Tato iniciativa vzešla na popud řady dotazů z terénu na nedostatky v textech u generik. Tuto iniciativu chápeme, nicméně aby harmonizace textů generik s originátorem dosáhla kýženého efektu, je třeba aby pro ni byla stanovena jasná pravidla, neboť bez jasných instrukcí postupuje každý držitel při harmonizaci individuálně, což může vést k vytvoření „hybridních“ textů, kdy určité informace jsou ponechány a jiné upraveny dle originátora.*

*Uvítali bychom, kdyby SÚKL připravil guidance do jaké míry se mají texty generik s originátorem harmonizovat. Je nám zřejmé, že klinické údaje (bod 4 SmPC) a farmakologické vlastnosti (bod 5 SmPC) by měly obsahovat shodná data. Ovšem problémové situace nastávají, pokud texty originálních přípravků nejsou dle Vašeho vyjádření „uspokojivé“ a Vy se nám v rámci připomínek poté, co zharmonizujeme příslušný odstavec dle originátora (např. kapitola nežádoucích účinků), vyjádříte že jste například zjistili v příslušném bodě u originálního přípravku diskrepance, a ať tedy vrátíme náš text daného odstavce do našeho původního schváleného stavu. Myslíme si, že výsledné texty po takto zkombinované harmonizaci (něco naše, něco od originátora), nelze ve skutečnosti považovat za zharmonizované texty.*

*Rovněž se při harmonizaci s originálním přípravkem dostáváme do potíží, neboť data uvedená v korporátním CCSI (Company Core Safety Information) generických firem mnohdy zahrnují i data získaná v rámci interní detekce signálů, která už máme schválená v současných textech SmPC a nejsou obsažena v textech originálních přípravků. Často texty generik obsahují i ve srovnání s texty originálního přípravku i užitečné klinické informace, které podle nás představují přidanou hodnotu a neradi bychom o ně při harmonizaci textů přišli.*

*Velmi často se také stává, že texty originálních přípravků v ČR nejsou dlouhou dobu aktualizované a nezahrnují poslední dostupné bezpečnostní informace, na rozdíl od jiných států EU. Stává se tedy, že bychom chtěli texty harmonizovat, ale v ČR to z výše uvedeného důvodu nelze.*

*Dotaz na závěr – je při harmonizaci vyžadována přesná shoda s wordingem originálního přípravku nebo je dostačující pouze shoda obsažených dat?*

#### Vyjádření SÚKL:

ŘREG informoval, že tato fáze oslovování držitelů ohledně harmonizace textů generika s referenčním přípravkem již byla ukončena, jednalo se o situace, kdy byl referenční LP registrován v ČR (s českými texty). Tomuto tématu se budeme blíže věnovat na semináři sekce REG, který se bude konat ve dnech 23. 9. a 24. 9. 2020. ŘREG dále uvedl, že pokud SÚKL narazí na situaci, kdy by měl být aktualizován také text referenčního přípravku, kontaktujeme držitele referenčního LP, že by měl aktualizovat texty.

Dále Dr. Radiměšský upřesňuje, jaké případy harmonizace generických přípravků s originálem mohou nastat a jak v těchto případech při harmonizaci postupovat. Vzhledem ke složitosti problematiky, kterou ovlivňuje vícero aspektů však není vždy možné vydat obecné doporučení pro všechny případy harmonizace. V zásadě mohou nastat následující situace: neharmonizovaný referenční přípravek (Pozn.: SÚKL rovněž vyzývá MAH originálu k aktualizaci textů, pokud se o neaktuálnosti textů dozví), generický přípravek má oproti originálu přínosné klinické informace v textech (pozn. přidání indikace a zároveň harmonizace s referenčním LP lze podat v rámci jedné změny, typ změny C.I.6.), zánik referenčního přípravku v ČR a výběr nového pro harmonizaci textů; harmonizace v případě odlišných indikací originál vs. generikum.

K situaci, kdy některé změny v textech je třeba předložit jako změnu typu II (např. v situaci, kdy není harmonizovaný referenční přípravek) se ČAFF vyjádřil k problému, že dokumentace ke změně je připravována centrály pro celou EU, bylo by obtížné vytvářet zvlášť overview pro ČR. SÚKL dodává, že ve výše uvedeném případě je nutné změnu posoudit, nelze vyloučit, že už jsme požadovanou změnu u originálu zamítli. Jako podpůrnou argumentaci pro SÚKL je možné uvést skutečnost, že změna v textech již byla v některých státech schválena.

K situaci zániku referenčního přípravku v ČR a výběr nového pro harmonizaci textů se ČAFF dotázal, jak postupovat, pokud není nalezen žádný vhodný referenční LP. SÚKL připomíná, že MAH má sledovat aktuální klinický vývoj (bezpečnostní informace napříč LL), podávat změny typu II. Aktualizace textů je v případě chybějícího referenčního LP na generických LP. Dotaz ČAFF na doporučené intervaly sledování referenčního LP. Na toto nelze jednoznačně odpovědět. QPPV má povinnost neustále sledovat jak změny originálních LP, tak aktuální literaturu.

## **2. Sunset clause**

*Sekce registrací SÚKL u obvykle v průběhu června zveřejňuje na svých stránkách přehled léčivých přípravků potenciálně ohrožených uplatněním pravidla sunset clause od 1. 1. následujícího roku. Vzhledem k tomu, že příprava výroby a samotná výroba před uvedením přípravku na trh je dlouhodobou záležitostí /obvykle trvá 6-9 měsíců/, uvítali bychom, kdyby přehled ohrožených přípravků byl k dispozici již na konci prvního kvartálu předcházejícího roku. Bylo by toto možné? Jinak jsme si plně vědomi faktu, že primárně je povinností držitelů rozhodnutí o registraci LP si u svých produktů sledovat ohrožení registrace uplatněním sunset clause, nicméně Váš přehled nám ve sledování velice napomáhá a je pro nás vysoce cenným podkladem, proto si Vás dovoluujeme v této záležitosti takto oslovit.*

*Rovněž bychom uvítali bližší vysvětlení ohledně započítávání hlášení z distribuce a z lékáren. Často dochází k tomu, že LP, které MAH považuje za „expirované“ z důvodu SC jsou stále vedené jako registrované, ačkoli bezpečně víme, že registrace a SC překračují i shelf-life posledních na trh uvedených šarží. Pokud jsou tedy hlášeny po této době lékárnami, znamenalo by to používání expirovaných LP.*

#### Vyjádření SÚKL:

Na stránkách SÚKL se zveřejňuje přehled LP, které jsou ohrožené aplikací pravidla sunset clause k 31. 12. daného kalendářního roku, vždy 1. 6. a poté 1. 10. tohoto kalendářního roku. Tyto přehledy nemá SÚKL povinnost dle zákona o léčivech zveřejňovat a mají pouze informativní charakter, datum jejich zveřejňování bylo stanoveno s ohledem na možnost předložit při splnění podmínek stanovených zákonem (tj. musí se jednat o výjimečné okolnosti a zároveň musí být vždy zohledněna ochrana veřejného zdraví nebo se musí jednat o existenci práv třetích osob) žádost o výjimku z pravidla sunset clause. Zákon o léčivech stanoví, že taková žádost musí být předložena nejdříve 6 a nejpozději 3 měsíce přede dnem ukončení lhůty 3 let, tedy v období od 1. 7. do 1. 10. daného roku. Datum zveřejnění 1. přehledu k 1. 6. tak bylo zvoleno z toho důvodu, aby držitelé rozhodnutí o registraci měli dostatečně dlouhou dobu na přípravu případné žádosti o výjimku z pravidla sunset clause a zároveň aby byly údaje v přehledu relevantní (tzn. nebyl seznam zveřejněný příliš brzy).

Zveřejnění 1. přehledu dříve než 1. 6. se proto z tohoto pohledu nejeví jako praktické, navíc zveřejnění dokonce k 1. 4. by znamenalo zveřejnění již 2 měsíce poté, co je na stránkách SÚKL zveřejněný přehled zaniklých LP aplikací pravidla sunset clause za uplynulý kalendářní rok. Příprava přehledu rovněž není automatická, je prováděna kontrola jednotlivých položek vygenerovaných z několika různých zdrojů.

Z tohoto důvodu je z praktického hlediska možné posunout zveřejnění 1. přehledu o měsíc, tzn. k 2. 5. daného kalendářního roku, a zveřejnění 2. přehledu ponechat na 1. 10. daného kalendářního roku.

*ČAFF se zveřejněním k 2. 5. kalendářního roku souhlasí. Od roku 2021 tedy bude seznam LP ohrožených pravidlem sunset clause uveřejňován k 2. 5. a 1. 10. Tato informace zazní na semináři sekce REG v září 2020.*

Pokud jde o zdrojová data pro přehledy LP ohrožených nebo zaniklých aplikací sunset clause, používají se data z hlášení DIS-13, REG-13 a z Hlášení o uvedení, přerušeni, obnovení nebo ukončení uvádění na trh = market reportu (avšak nepoužívají se hlášení LEK-13, tedy hlášení lékáren). Zejména v hlášení distributorů podle DIS-13 se může nějaký pohyb objevit i poměrně dlouhou dobu po uvedení na trh poslední šarže, přičemž pro sunset clause je relevantní již přítomnost jednoho balení na trhu. A pokud je v daném roce nahlášen pohyb v rámci DIS-13, počítá se doba 3 let až od začátku následujícího roku. Například, pokud je nahlášen pohyb jeden rok před expirací poslední uvedené šarže, sunset clause může nastat až tři roky po její expiraci.

Dotaz ČAFF na platnost udělené výjimky z pravidla sunset clause a zda ji lze zrušit. SÚKL sděluje, že udělení výjimky není časově omezené, lze ji zrušit po přehodnocení SÚKLEM, pokud skutečnost, pro kterou byla udělena již není platná, nicméně proaktivně k tomu zatím SÚKL nepřistupuje.

### **3. Bezpečnostní změny v rychlém sledu za sebou**

*Zaznamenali jsme, že čas od času dochází, v relativně krátkém časovém období za sebou, v důsledku doporučení PRAC ke zhodnoceným PhV signálům či doporučení CMDh, vyžádání v rozestupu pár měsíců*

*implementace aktualizací informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících příslušnou léčivou látku. Příklad – doporučení PRAC k PhV signálům u přípravků obsahující Escitalopram či Citalopram.*

*Bylo-by možné v rámci našeho zastoupení SÚKLu v CMDh a v příslušných pracovních skupinách prodiskutovat možnost, jak předcházet těmto situacím, respektive aby byly naráz při jednom zásahu do textů zaimplementovány veškeré vyžadované úpravy textů a tím se dosáhlo ve skutečnosti rychlejšího zaimplementování do PIL/SmPC? Textové změny jdoucí v rychlém sledu po sobě nám způsobují komplikace ve výrobě a v konečném důsledku mohou ohrozit i plán výroby a způsobit přerušování dodávek předemných přípravků na trh.*

#### Vyjádření SÚKL:

Už s ohledem na charakter implementace schvalované PRAC, tedy kdy se jedná o bezpečnostní změny, nelze požadovat prodloužení doby implementace – mohlo by tak dojít k ohrožení risk/benefitů dotčených LP. K podobné situaci, jako je uvedeno v příkladu implementace u es/citalopramu, dochází opravdu sporadicky (), ale vždy na základě zjištění aktuálního bezpečnostního rizika, které vyžaduje bezprostřední minimalizační opatření. Vzhledem k tomu, že tuto situaci nelze předvídat ani předem naplánovat, není možné ji ani předcházet. SÚKL připouští, že v některých případech by bylo vhodnější povolit delší čas na implementaci, avšak finální termíny implementace často SÚKL nemůže ze své pozice ovlivnit. Domníváme se, že se nejedná o významné počty takových příkladů, případně by se mělo zvážit předat tento podnět celé evropské regulační síti přes evropské asociace.

#### **4. Registrační změny ve světle současné a budoucí legislativy**

*Dovolujeme si Vám přiložit k nahlédnutí prezentaci k zhodnocení registračních změn procesovaných dle současné legislativy; odprezentovanou předsedkyní Reg. Komise Medicines for Europe, paní Caroline Kleinjan na Reg. and Scientific Affairs Conferenci v 01/2020; a rádi bychom se Vás zeptali na Váš postoj k současnému systému reg. změn a jak vidíte možnou úpravu legislativy do budoucna.*

#### Vyjádření SÚKL:

O prezentaci SÚKL ví, byla přednesena v rámci Variation Working Group.

SÚKL si je vědom velkého objemu administrativních změn. Ruku v ruce jde však změna s požadavkem na elektronizaci. I na úrovni EU dochází v implementaci potřebných IT nástrojů k průtahům a zpožděním. Pokud by IT nástroje byly k dispozici, jsme těmto změnám nakloněni – musí ale předcházet změna legislativy. Připomínky lze uplatnit v rámci EU Strategy Roadmap do 15. 9. 2020 ( <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12421-Pharmaceutical-Strategy-Timely-patient-access-to-affordable-medicines> ) – ČAFF by mohl podpořit připomínky za průmysl.

#### **5. Změna legal basis registrace**

*V rámci akce „update“ před vstupem ČR do EU, jsme v minulosti byli v řadě případů nuceni změnit legal basis z žádosti generické na žádost literární. Nyní shledáváme, že ČR je mnohdy jediná země, která tyto přípravky*

*vede od této doby jako žádosti literární a je tudíž v těchto případech pro naše centrály velice obtížné zajišťovat podklady pro aktualizace CZ textů. Vzhledem k tomu, že tyto historicky zaregistrované národní přípravky jsou v podstatě generika a fakticky není v možnostech centrály vyhledávat pro CZ národní registrace podklady z literatury a rádi bychom měli pro tyto přípravky harmonizované texty, bylo by možné pro tyto přípravky změnit legal basis na generickou?*

#### Vyjádření SÚKL:

U LP registrovaných v ČR před 1. 1. 1998 držitelé rozhodnutí o registraci v rámci akce „update“ před vstupem ČR do EU deklarovali (na příloze REG-64) právní základy svých LP dle směrnice 2001/83/ES. SÚKL proto eviduje tyto deklarované právní základy, případné nesrovnalosti byly řešeny po podání těchto deklarací.

Dle již řešených případů LP (které SÚKL eviduje jako literární žádosti, ale držitelé rozhodnutí o registraci se domnívají, že se jedná o generické přípravky), je zřejmé, že většina takových LP byla registrována před 1. 1. 1998 jako literární žádosti, kterými se obcházel generický právní základ – příslušný referenční LP pro takové generikum nebyl v ČR registrovaný dostatečně dlouhou dobu, aby nebyla porušena jeho ochrana dat, nebo v ČR nebyl registrovaný vůbec. Generický právní základ tak nemohl být uplatněný.

Vzhledem ke skutečnosti, že v průběhu trvání registrace nemůže být změněn právní základ registrace LP, je nezbytné takové LP stále vést jako literární žádosti, i když po vstupu do EU je v jiném státě EU teoretický referenční LP k dispozici, případně byl v ČR po vstupu do EU doregistrován.

Pokud se však o takový případ nejedná a daný LP byl skutečně od počátku registrován jako generikum dle právních předpisů (tzn. dokumentace odpovídala generické žádosti a v ČR byl při podání takové žádosti o registraci referenční LP registrovaný dostatečně dlouhou dobu, aby uplynula jeho ochrana dat = 6 let), je možné SÚKL kontaktovat s těmito informacemi a problematika tohoto konkrétního LP bude s držitelem rozhodnutí o registraci dále řešena. V tomto případě je možná oprava evidovaného právního základu tak, aby odpovídal skutečnosti. Nejedná se však o změnu právního základu, která, jak je uvedeno výše, v zásadě není v rámci trvání registrace možná.

Pro úplnost je třeba připomenout, že v rámci akce „update“ se legal basis neměnila, ale bylo třeba jí specifikovat (nalézt) s ohledem na pojetí legal basis v právu EU, které bylo v té době zaváděno do našeho národního právního řádu. Proto muselo být u již existujících registrací na základě jejich registrační dokumentace a okolností registračního řízení určit/nalézt, které legal basis odpovídají. Šlo o deklaratorní určení, nikoliv o stanovení nebo dokonce změnu legal basis.

#### Dodržování trvání národní fáze

V návaznosti na minulé pracovní setkání SÚKL a ČAFF prezentuje SÚKL délku trvání národní fáze procedur. Dle požadavku bylo přidáno výměrové datum (nyní 2 dny v týdnu – úterý a čtvrtek). SÚKL odesílá 1. kompletní připomínky k českým textům do 21 dnů od předložení českých textů žadatelem, medián trvání národní fáze je pak kolem 60 dnů.

Doba národní fáze často vázne na komunikaci k mock-upům. Finální statistika bude podrobněji prezentována na semináři sekce REG v září 2020.

### **Podněty na seminář sekce REG**

Sekce REG uvítá zaslání témat, které by průmysl ocenil zařadit na seminář sekce REG.

Předběžný program semináře 23. 9. a 24. 9. (opakování semináře z 23. 9. 2020) sekce REG bude zveřejněn společně s přihláškou do 18. 6. 2020 na stránkách SÚKL (pozn. bylo zveřejněno: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/seminar-8-sekce-registraci-1> a <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/seminar-9-sekce-registraci-2> ).

### **Změny názvů dle REG-29 verze 4 do 31. 12. 2019**

SÚKL připomíná, že aktualizace názvů LP dle REG-29 verze 4 měla být provedena nejpozději do 31. 12. 2019. Bližší informace byly prezentovány na semináři sekce REG dne 12. a 13. 6. 2019, lze je dohledat v prezentaci Ing. Lukáčové s názvem Registrační aktuality, uložené na webových stránkách SÚKL, konkrétně zde: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-9-sekce-registraci>.

V nastalé situaci s Covid-19 byl SÚKL více benevolentní, ale nezbytnost úpravy názvů podle REG-29 verze 4 bude opět připomenuta na semináři sekce REG, a to po vyhodnocení počtu LP, u kterých držitelé rozhodnutí o registraci dosud o aktualizaci názvu nepožádali.

Rozloučení.

Zapsala: Lucie Mrázková, 17. 6. 2020

Revidoval: MUDr. Tomáš Boráň, 23. 6. 2020

Zápis odsouhlasen ČAFF: 24. 6. 2020

MUDr. Tomáš Boráň  
Ředitel sekce registrací