

Změny registrace (§ 35)

Ing. Eva Horová
Oddělení posuzování
farmaceutické dokumentace

Co nového pro národně registrované přípravky? Sjednocení s postupy MRP/DCP a CP

Obsah prezentace

- 👁 Definice změn
- 👁 Režim změn IA a IA(IN)
- 👁 Klasifikace změn (IB „by default“)
- 👁 Klasifikační pokyn
- 👁 Seskupování změn
- 👁 Výhody/odkazy

Změny registrace (§35), odst.(1)

-  **citace zákona:** „Při provádění změn registrace se postupuje podle přímo použitelného předpisu Evropské unie o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků.“
-  **Uplatnění nařízením (ES) č. 1234/2008 ve znění nařízení (ES) 712/2012 (dále jen Nařízení) i pro přípravky registrované národní procedurou (kapitola IIa).**
-  **pro národně registrované přípravky účinnost od 4.8.2013**

Definice změn registrace podle Nařízení

- **Typ IA** – má minimální nebo vůbec žádný dopad na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku
- **Typ II** – není rozšířením, může mít podstatný vliv na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku
- **„rozšíření“ /line extension** – výčet v příloze I Nařízení
- **Typ IB** – není ani změnou typu IA, ani změnou typu II, ani rozšířením

Režim změn typu IA

- IA- držitel předloží žádost o změnu registrace do dvanácti měsíců od provedení změny
- IA(IN) – změny vyžadující okamžité ohlášení kvůli doзору nad přípravkem, držitel předloží žádost o změnu registrace neprodleně po provedení změny
- ve formuláři držitel u příslušného typu změny IA/IA(IN) vždy uvede datum implementace změny (u změn typu IB a typu II se implementace uvádí na konci formuláře)

Režim změn typu IA

- Do 30-ti dnů od přijetí žádosti SÚKL informuje o držitele o přijetí či zamítnutí (zdůvodnění zamítnutí, příp. o změně rozhodnutí o registraci)
- Pokud dojde k zamítnutí jedné (nebo několika) změny typu IA, držitel přestane uplatňovat danou změnu (dané změny) neprodleně po obdržení informací o zamítnutí

Klasifikace změn podle Nařízení:

- jakákoli změna, která není rozšířením – použije se příloha II Nařízení a klasifikační pokyn – typ IA a typ II
- změna, která není rozšířením a jejíž klasifikace není určena přílohou II Nařízení, klasifikačním pokynem ani doporučeními podle čl.5 Nařízení, se standardně považuje za změnu typu IB (by default)
- odchylně** je taková změna považována za typ II – na základě žádosti držitele nebo na základě rozhodnutí autority (SÚKL) po uplatnění pravidel a doporučení (čl.5) – *změna může mít podstatný vliv na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku*

Jak postupovat při určení klasifikace změn?

-  **klasifikační pokyn** *Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products*
-  **příloha II Nařízení** – obecný výčet změn typu IA a II
-  **již uveřejněná doporučení na základě čl.5** (*stránky CMD(h) Art.5 on Unforeseen Variations*)

Klasifikační pokyn:

- ☉ klasifikace změn typu IA (pokud jedna nebo více podmínek nejsou splněny, změna se považuje za změnu typu IB, pokud není výslovně klasifikována jako velká změna typu II)
- ☉ klasifikace změn typu II
- ☉ doporučené změny typu IB
- ☉ neobsahuje a netýká se rozšíření registrace, viz. *Příloha I Nařízení*
- ☉ vypracování pokynu uloženo čl. 4 Nařízení
- ☉ průběžné doplňování pokynu: *podle doporučení „koordinační skupiny“, viz. čl. 5 Nařízení, praktické zkušenosti*

Klasifikační pokyn:

A. ADMINISTRATIVNÍ ZMĚNY / ADMINISTRATIVE CHANGES

B. ZMĚNY VE KVALITĚ / QUALITY CHANGES

C. BEZPEČNOST, ÚČINNOST, FARMAKOVIGILANCE
/SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES/

Nové

D. PMF/VAMF

Nové

(změny specifické pro PMF a VAMF)

Klasifikační pokyn:

Nový formát označování změn: X.N.x.n

-  X – kapitola/*chapter* A, B, C nebo D
-  N – oddíl/*section* (např. I, II, III...)
-  x – pododdíl/*subsection* (např. a, b, c,)
-  n – číslo pro danou změnu (např. 1, 2, 3, ...)

Příklady:

B.I.a.3

Změna ve velikosti výrobní šarže léčivé látky/meziproduktu

B.II.e.2

Změna specifikace vnitřního obalu konečného přípravku

Klasifikační pokyn

-  Kopie příslušné tabulky z pokynu pro danou změnu se přikládá :
- typ IA (IA IN)
 - typ B - příklad IB uvedený v pokynu
 - typ IB – změna uvedená v pokynu jako typ IA, ale nejsou pro ni splněny všechny podmínky
 - IA podle čl. 5 Nařízení (ES) – na základě doporučení (Art.5)

Klasifikace změn (IB by default)

Změna IB „foreseen“

- 👁 příklady IB uvedené v pokynu
- 👁 změna v pokynu uvedená jako IA, ale jedna nebo více podmínek není splněno a zároveň změna není výslovně uvedena mezi změnami typu II
- 👁 IB podle čl.5 Nařízení - na základě doporučení

Klasifikace změn (IB by default)

Změna IB „unforeseen“

Změna, jejíž klasifikace není určena

- 👁️ držitel ji deklaruje jako jinou změnu „z“
- 👁️ v žádosti vybere příslušné záhlaví tabulky změny, která slovně popisuje neklasifikovanou změnu
- 👁️ uvede zdůvodnění pro typ IB (dopad na kvalitu, účinnost a bezpečnost)
- 👁️ držitel může před podáním žádosti o změnu registrace požádat Ústav o doporučení klasifikace na formuláři k tomu určeném (čl.5 Nařízení)

Jak postupovat při seskupování změn ?

pro přípravky registrované národní procedurou, viz. kapitola IIa, čl. 13d Nařízení

- 👁️ seskupování změn pro přípravky téhož držitele na jedné žádosti – za určitých pravidel
- 👁️ při seskupování může nastat případ, kdy jedna nebo několik změn je zamítnuto a ostatní změny jsou schválené (zamítnutí se nevztahuje k celé žádosti)
- 👁️ pro účely seskupování pro národní registrace zavedena definice:

jedna registrace = jedno registrační číslo (přípravek)

(na rozdíl od MRP/DCP: přípravky patřící pod označení např.

AT/H/xxxx/001-n jsou považovány za jednu registraci)

Seskupování změn

„Single“ změna

jedna změna u jedné registrace (= registračního čísla = přípravku)

Národní registrace
Reg.č.

„single“ změna
IA nebo IB nebo II

MRP/DCP
AT/H/xxxx/001
AT/H/xxxx/002
AT/H/xxxx/003

„single“ změna
IA nebo IB nebo II

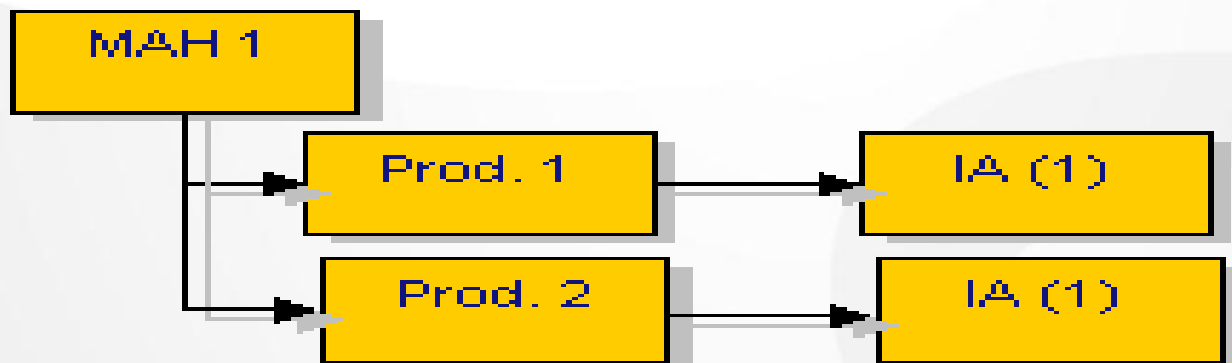
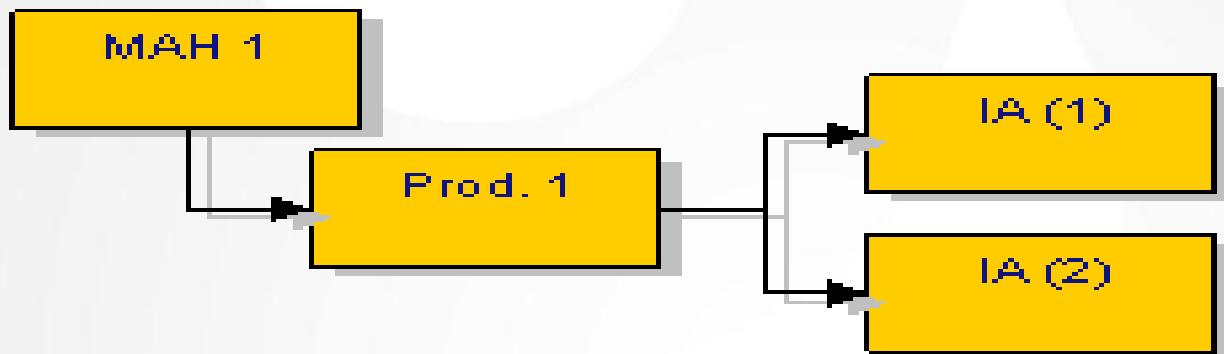
Seskupování změn

pro přípravky registrované národní procedurou, viz. kapitola IIa, čl. 13d Nařízení

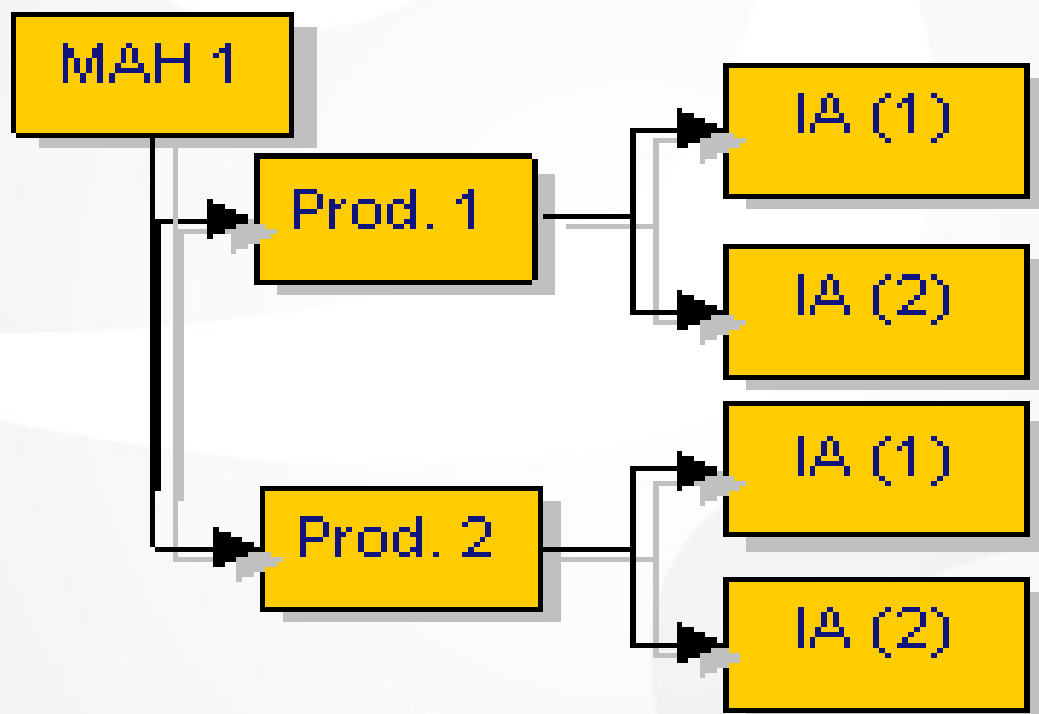
Typ IA a IA(IN)

- ☉ pro seskupení změn typu IA a IA(IN) u jednoho léčivého přípravku nejsou stanoveny žádné podmínky
- ☉ respektování zákonných lhůt pro podání změn typu IA(IN) (neprodleně) a změny typu IA podány do 12 měsíců od jejich zavedení
- ☉ při seskupení změny nebo změn typu IA a IA(IN) pro více přípravků/registrací jednoho držitele se musí jednat o stejnou změnu či stejnou skupinu změn pro všechny předmětné přípravky

změny typu IA a IA(IN)



změny typu IA a IA(IN)



Seskupování změn

pro přípravky registrované národní procedurou, viz. kapitola IIa, čl. 13d Nařízení

změny typu IB a typu II

-  pravidla seskupení viz. příloha III Nařízení

-  pravidla viz. stránky CMD(h) - *EXAMPLES FOR ACCEPTABLE AND NOT ACCEPTABLE GROUPINGS FOR MRP/DCP PRODUCTS*

-  žádost IB – alespoň jedna změna je IB a všechny další jsou změnami malými (IA, IB)

-  žádost typu II- alespoň jedna změna typu II a žádná další změna není rozšířením (II, IB, IA)

Seskupování změn

pro přípravky registrované národní procedurou, viz. kapitola IIa, čl. 13d Nařízení

změny typu IB a typu II

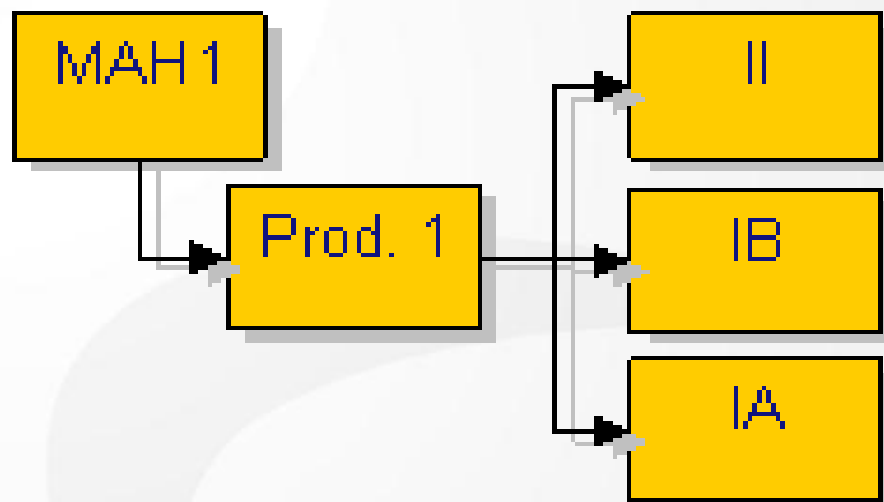
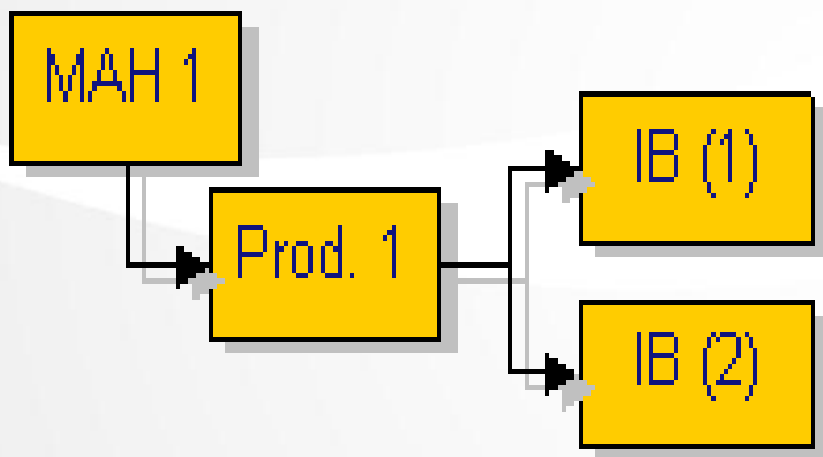
-  všechny změn uvedené v žádosti o změnu registrace se vztahují na všechny přípravky vyjmenované ve formuláři

-  obecně: změny by měly být následné či související, aby mohly být posouzeny současně (kvalita, neklinické a klinické změny obvykle seskupovat nelze s výjimkou odůvodněných případů)

-  doporučuje se konzultovat se SÚKL před podáním skupiny změn, které nejsou uvedeny v příloze III Nařízení

změny typu IB a typu II

změny téže registrace (jednoho registračního čísla)



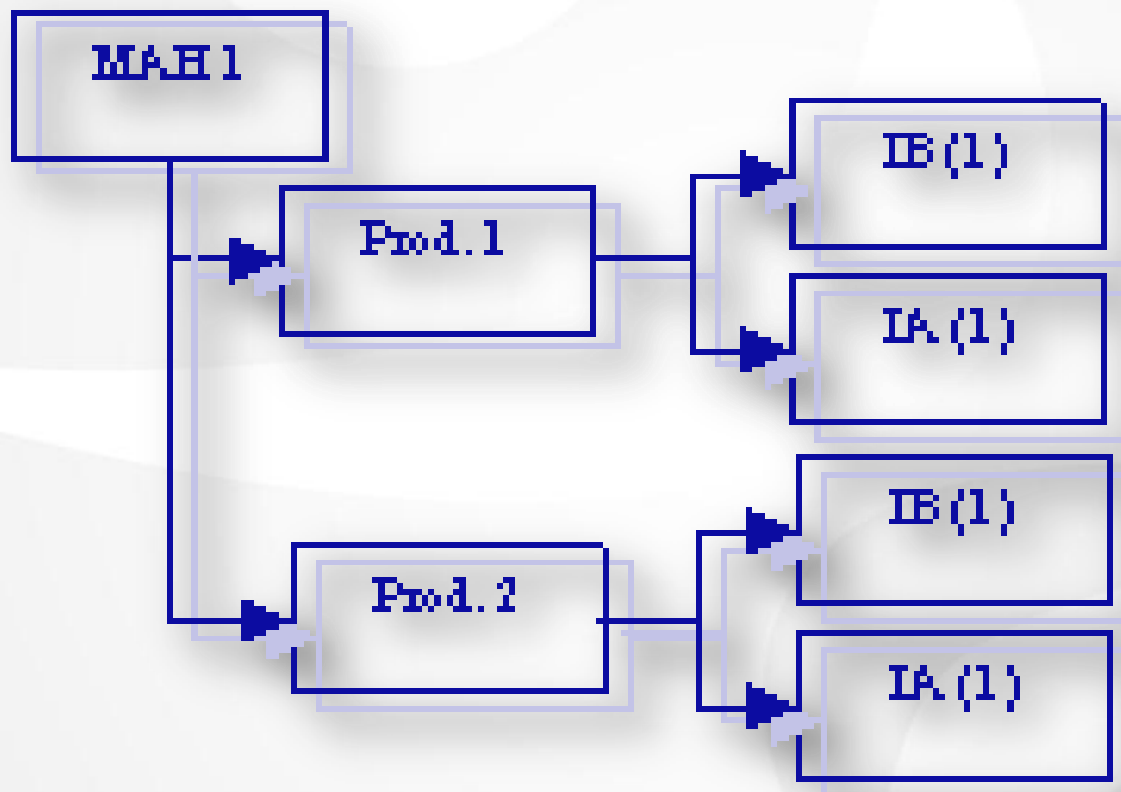
Seskupování změn

pro přípravky registrované národní procedurou, viz. kapitola IIa, čl. 13d Nařízení

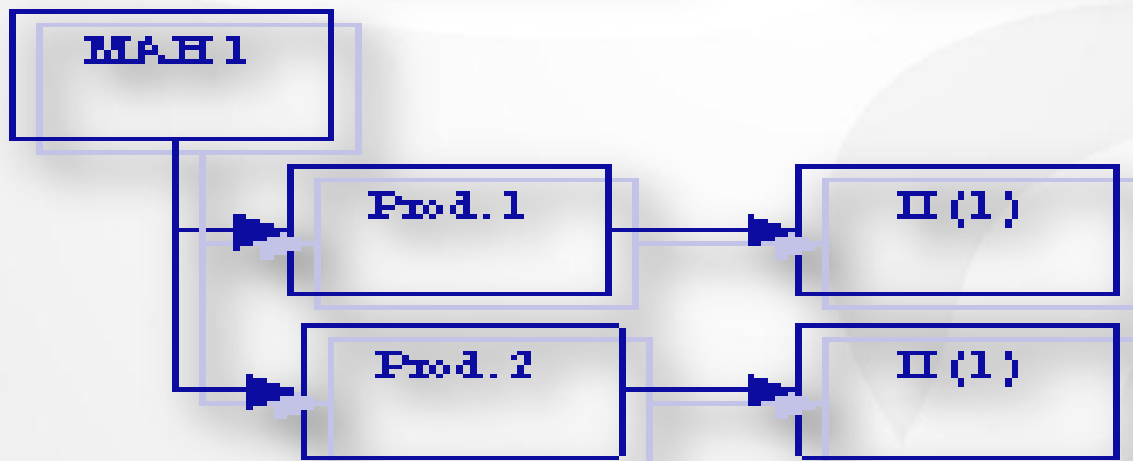
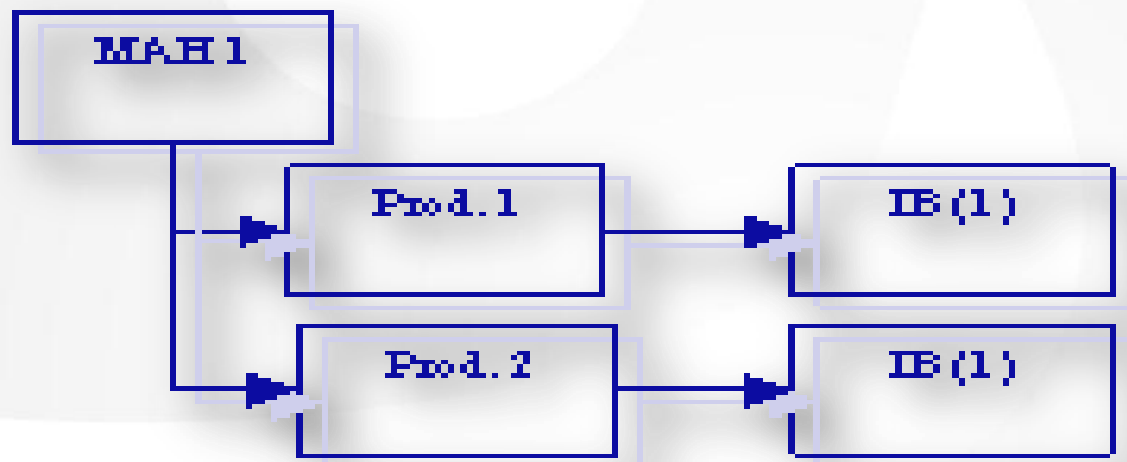
tatáž změna nebo tytéž změny pro několik registrací (více registračních čísel)

- na všechny tyto změny se vztahuje jediné předložení dokumentace
- více registračních čísel je míněno jako různé síly nebo lékové formy přípravku
- ve složitějších případech je doporučena konzultace se SÚKL před podáním žádosti

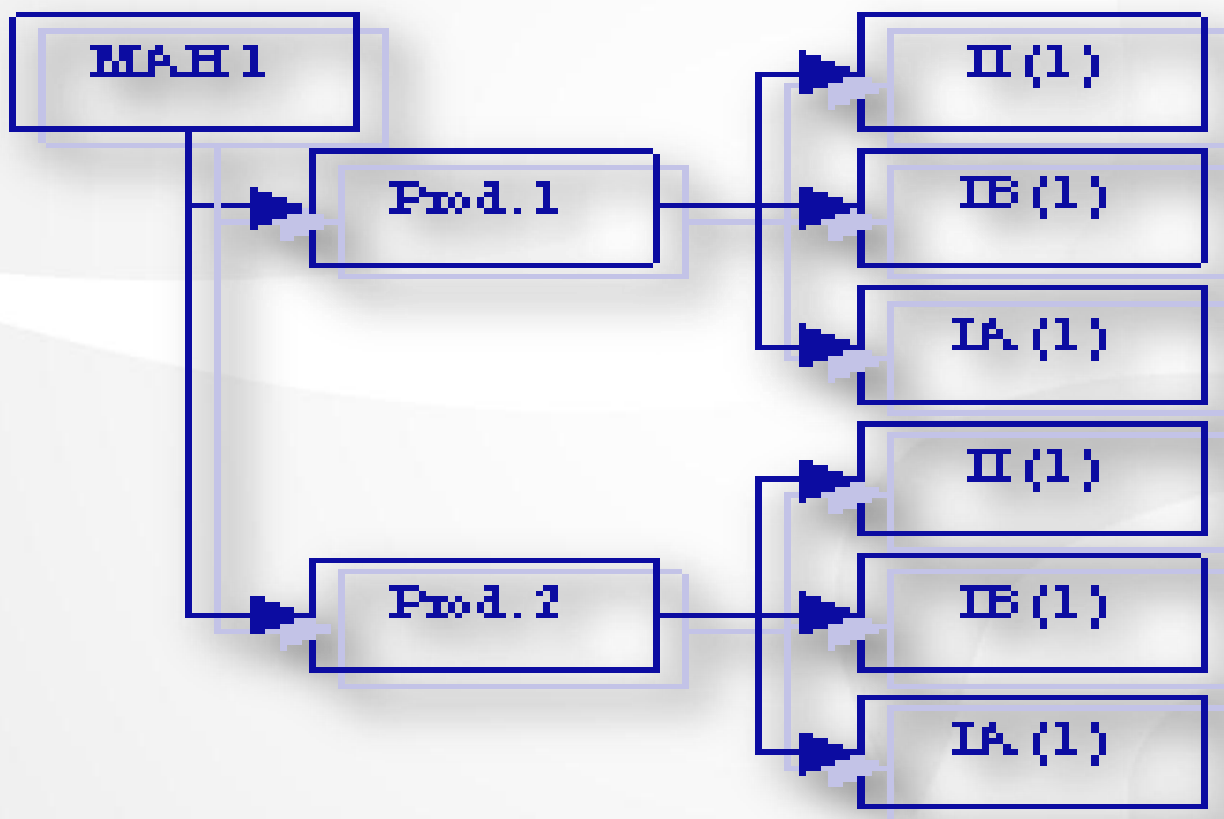
změny typu IB a typu II pro národně registrované přípravky
několik registrací = více registračních čísel – tytéž změny



změny typu IB a typu II pro národně registrované přípravky
několik registrací = více registračních čísel – tytéž změny



změny typu IB a typu II pro národně registrované přípravky
několik registrací = více registračních čísel – tytéž změny



Worksharing pro národně registrované přípravky

– viz. Nařízení čl. 20

- změna typu IB, změna typu II nebo skupina změn, která neobsahuje rozšíření se vztahuje na jednu nebo více registrací téhož držitele ve více než jednom členském státě
- v proceduře ustanoven referenční orgán (EMA, RMS, SÚKL, jiný členský stát)
- 60-ti denní procedura, předjednání procedury před podáním žádosti

Dotazy/doporučení SÚKL – na klasifikaci a seskupení

dotaz by měl obsahovat

- název přípravku (léková forma, léčivá látka)
- relevantní údaje (popis změny, stav stávající a navrhovaný, zdůvodnění změny)
- dopad na kvalitu, účinnost a bezpečnost přípravku)
- návrh řešení
- odůvodnění návrhu držitele

Dotazy/doporučení SÚKL– na klasifikaci a seskupení

až po vyčerpání možností:

- klasifikační pokyn
- Nařízení, přílohy I, II, III
- čl.5/Art.5 – zveřejněná doporučení
- stránky CMDh – Q+A, *EXAMPLES FOR ACCEPTABLE AND NOT ACCEPTABLE GROUPINGS FOR MRP/DCP PRODUCTS*

pokud byla klasifikace změny nebo seskupení konzultovány se SÚKL, doporučení by mělo být přílohou žádosti (nebo zmíněno ve formuláři)

Shrnutí/výhody:

- sjednocení systému pro všechny druhy registrací (národní, MRP/DCP a CP)
- snížení administrativní zátěže pro držitele
- změny dosud klasifikované jako typ II nyní IB („by default“)
- seskupování změn na jedné žádosti
- výběr optimálního způsobu podání pro daný přípravek (např. „annual report“)
- možnost požádat o doporučení ohledně klasifikace změny „unforeseen“ před podáním žádosti o změnu registrace (čl.5 Nařízení)
- systém klade důraz na odpovědnost držitele za žádost a předkládanou dokumentaci

Odkazy

- 👁 Nařízení (ES) 1234/2008
- 👁 Nařízení (ES) 712/2012
- 👁 Klasifikační pokyn (<http://ec.europa.eu/health/>)
- nová verze od 4.8.2013
- 👁 CMDh (<http://www.hma.eu/96.html>)
- 👁 Art. 5 – doporučení (<http://www.hma.eu/293.html>)
- 👁 EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)