

REGISTRAČNÍ AKTUALITY

PRODLOUŽENÍ, DUPLIKÁTY, DCP SLOTS, SUNSET
CLAUSE, DOPRODEJ PO ZMĚNĚ REGISTRACE

Ing. Irena Lukáčová

Obsah

Nové postupy pro prodloužení platnosti registrace

- Termín předložení
- Případy redukováného dodatku ke klinickému přehledu
- Zkrácená procedura prodloužení registrace

Nové požadavky na předkládání duplikátů

Nový systém přidělování DCP slotů

Nový postupy pro aplikaci Sunset Clause

Doprodej po schválení změn registrace

- Obecné principy
- Doprodej při implementaci ochranných prvků

Nové postupy pro prodloužení platnosti registrace

Prodloužení registrace – termín předložení

- 👁 **Žádost nejméně 9 měsíců před uplynutím platnosti** rozhodnutí o registraci (§ 34 odst. 1 zákona o léčivech)
- 👁 **MRP/DCP registrace: common renewal date** stanovený RMS v EoP letter
 - MRP: založený na datu registrace národně registrovaného LP nebo dni 90 MRP procedury
 - RUP:
 - stejný jako v původní proceduře, pokud RUP proběhne do 5 let od původní procedury
 - nový, pokud RUP proběhne po 5 letech od původní procedury (5 let od RUP nebo dříve po dohodě s CMS)
 - DCP: založený na dni 210 DCP procedury
- 👁 **Žádost nutné předložit nejpozději 9 měsíců před uplynutím platnosti/common renewal date** (možné předložit i dříve)

Prodloužení registrace – požadavky na dokumentaci

👁 **Národní registrace:** požadavky na dokumentaci stanovené v pokynu Ústavu REG-89


<http://www.sukl.cz/leciva/reg-89-verze-3>

👁 **MRP/DCP registrace:** požadavky na dokumentaci jsou stanoveny pro všechny státy EU stejné

– CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMDh_procedural_guidance/Renewal/CMDh_004_2005_Rev16_02_2018_clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_procedural_guidance/Renewal/CMDh_004_2005_Rev16_02_2018_clean.pdf)

Prodloužení registrace – redukovaný dodatek ke klinickému přehledu


 **LP registrované dle čl. 10a (literární žádost) a 16a (tradiční rostlinný přípravek) směrnice 2001/83/ES,** pokud pro ně nebyla stanovena povinnost předkládat PSUR (v rozhodnutí nebo v EURD listu) – **součástí Modulu 2.5 nemusí být kritická diskuze o současném poměru B/R daného LP**

- **Modul 2.5 musí vždy obsahovat prohlášení experta**
- *Modul 2.5 nemusí být předložený pro LP registrované dle čl. 14 (homeopatika registrovaná zjednodušeným postupem) směrnice 2001/83/ES*


Zkrácená procedura prodloužení registrace

= shortened renewal procedure

 **Platí pouze pro MRP/DCP registrace**

 **Před předložením požadované schválení od RMS a všech CMS (pokud některé státy nesouhlasí, RMS vznesse požadavek na schválení od CMDh)**

 **V průběhu procedury nelze provádět žádné změny dokumentace**

 **V průběhu procedury nelze jakkoliv měnit texty (vč. zavedení bodu 17 a 18 na obal LP)**

Zkrácená procedura prodloužení registrace

MRP/RUP, pokud registrace byla prodloužena na dobu neomezenou v RMS, příp. původních CMS

- Většina států vyžaduje další prodloužení po 5 letech od registrace
- RMS stanoví nový common renewal date v EoP letter (5 let od MRP/RUP nebo dříve po dohodě s CMS)
- **Možnost předložení redukované dokumentace ke zkrácené proceduře prodloužení, ideálně do 1 roku od ukončení MRP/RUP**
- **Předložení pouze do RMS a CMS, které požadují prodloužení**

Zkrácená procedura prodloužení registrace

Referral podle čl. 30 a 31(1)

- LP registrované národně se podáním žádosti o změnu registrace přesmykávají do MRP
- Alokovaný RMS stanoví common renewal date (= nejbližší datum prodloužení, které umožní předložení žádosti během 6 měsíců od implementace výsledků referralu)
- **Pokud nebyla registrace prodloužena na dobu neomezenou ve všech státech, možnost předložení redukované dokumentace ke zkrácené proceduře prodloužení neprodleně po ukončení referralu**
- **Předložení pouze do RMS a CMS, které požadují prodloužení**

Zkrácená procedura prodloužení registrace

LP registrované jako informovaný souhlas (dle čl. 10c směrnice 2001/83/ES) a duplikáty

– Možnost předložení redukované dokumentace ke zkrácené proceduře prodloužení, pokud:

- Registrace LP, na které se informovaný souhlas/duplikát odkazuje, má registraci prodlouženou na dobu neomezenou v RMS
- MAH LP registrovaného jako informovaný souhlas/duplikát je stejný (patří do stejné skupiny společností) jako MAH LP, na které se odkazují
- Předloženo prohlášení, že LP registrované jako informovaný souhlas/duplikát a LP, na které se odkazují, jsou aktualizované paralelně

– Předložení vždy do RMS a všech CMS

Zkrácená procedura prodloužení registrace

LP registrované dle čl. 10(1) směrnice 2001/83/ES (generická registrace) ve všech státech v proceduře

- Možnost předložení redukované dokumentace ke zkrácené proceduře prodloužení
- Před předložením není požadované schválení od RMS a CMS
- RMS může spustit zkrácenou proceduru prodloužení, i když byla předložena veškerá dokumentace k žádosti o prodloužení
- RMS/CMS mohou žádat další dokumentaci (s redukovaným dodatkem ke klinickému přehledu), pokud je zapotřebí k přehodnocení poměru B/R LP, během validační fáze procedury → RMS může následně spustit standardní proceduru prodloužení
- Předložení vždy do RMS a všech CMS

Zkrácená procedura prodloužení registrace – předkládaná dokumentace

Předkládaná redukovávaná dokumentace

👁️ Průvodní dopis – <http://www.hma.eu/562.html>

s uvedením informací:

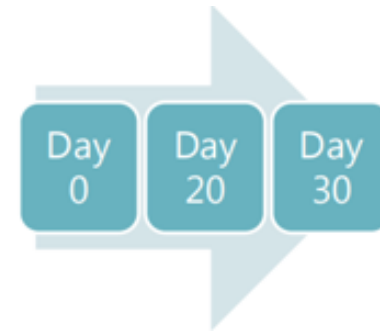
- Identifikace zkrácené procedury prodloužení
- Prohlášení, veškerá dokumentace bude předložena na vyžádání
- Prohlášení, že neexistují nová data mající vliv na poměr B/R
- Prohlášení, texty LP jsou aktualizované
- LP registrované jako informovaný souhlas/duplikát – prohlášení, že dokumentace se shoduje s dokumentací LP, na které se informovaný souhlas/duplikát odkazuje

👁️ Žádost o prodloužení platnosti registrace – eAF

<http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html>

Zkrácená procedura prodloužení registrace – harmonogram procedury

Zkrácený harmonogram



- ☉ Den 0: Start procedury
 - ☉ Den 20: Vyjádření CMS k akceptování/neakceptování
 - ☉ Den 30: Ukončení procedury, RMS vydává EoP
-
- ☉ Nezasílá se AR
 - ☉ Vydání rozhodnutí o prodloužení platnosti registrace bez přiložených textů
 - ☉ Datum prodloužení do SmPC vkládá MAH v rámci následující změny registrace

Nové postupy pro předkládání duplikátů

Definice duplikátů

= žádosti o registraci léčivých přípravků splňujících požadavky uvedené dále

- podávané současně s primární žádostí o registraci, případně v průběhu jejího posuzování
- podávané k zaregistrovanému léčivému přípravku (tzv. **primární registrace**)

👁 Žadatel o registraci duplikátu musí být stejný jako žadatel o registraci primární žádosti/registrace, nebo stejný jako MAH primární registrace

👁 *Pro MRP/DCP registrace – stejný žadatel/MAH = totožný subjekt nebo subjekt ve stejné skupině společností*

Požadavky na překládání duplikátů

Předkládání duplikátů se řídí doporučením CMDh

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMDh /procedural guidance/Application for MA/CMDh 071 1999 Rev04 2016 05 clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_071_1999_Rev04_2016_05_clean.pdf)

Od 1. 1. 2018 stanovena národní specifika, za kterých jsou duplikáty akceptovatelné

<http://www.sukl.cz/leciva/upresneni-pozadavku-pro-predkladani-zadosti-o-registraci>

Požadavky na dokumentaci duplikátů

👁 Duplikáty mají s primární žádostí/registrací léčivého přípravku:

- totožnou registrační dokumentaci (tj. modul 1, 2, 3, 4 a 5) s níže popsanými výjimkami
- stejný právní základ
- rozdílný název léčivého přípravku

👁 **Jediné povolené rozdíly oproti dokumentaci primární žádosti/registrace léčivého přípravku od 1. 1. 2018:**

- Jiný MAH
- Redukovaný počet velikostí balení
- Rozdílný výrobce/dovozce zodpovědný za propouštění v EHP
- Redukovaný počet výrobců léčivého přípravku (nikoliv léčivé látky)

Principy registrace duplikátů

👁 Předložení žádosti o registraci duplikátu **pouze v členském státě, kde byla podaná primární žádost nebo udělena primární registrace**

- DCP, MRP nebo národní procedurou dle doporučení CMDh [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMD h /procedural guidance/Application for MA/CMDh 071 1999 Rev04 2016 05 clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/_procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_071_1999_Rev04_2016_05_clean.pdf)
- DCP, MRP procedura:
 - RMS stejný jako u primární žádosti/registrace
 - Rozdílné DCP/MRP číslo procedury
 - Duplikát nelze předložit pouze v CMS (porušení čl. 17/18 směrnice 2001/83/ES)
- NAR procedura:
 - V případě duplikátu k LP registrovanému pouze v ČR
 - V RMS v případě primární žádosti/registrace registrované formou DCP/MRP → registrace v dalších státech pouze formou MRP procedury

Principy registrace duplikátů

- ☉ **Před registrací duplikátu musí být registrační dokumentace primární registrace v souladu s platnou legislativou a pokyny**
 - V případě starších primárních registrací nezbytné zaktualizovat dokumentaci formou změn registrace (např. RMP, texty LP, studie bioekvivalence)
 - U odkazované primární registrace před předložením duplikátu nezbytné ukončení všech změn registrace a prodloužení registrace

Administrativní požadavky při registraci duplikátu

- ☉ Žadatel v bodu 4.3 formuláře žádosti uvede údaje o primární žádosti/registraci léčivého přípravku, ke které je žádáno o registraci duplikátu
- ☉ Žadatel předloží prohlášení, že předkládaná registrační dokumentace je totožná s dokumentací primární žádosti/registrace s popsányi výjimkami (musejí odpovídat požadavkům na dokumentaci uvedeným výše)

Nové postupy pro přidělování DCP slotů

Definice DCP slotů

= DCP slot je časový interval, ve kterém žadatel předkládá Ústavu jako RMS a agenturám dotčených členských států žádost o registraci LP formou DCP procedury

- ☉ Od 1. 1. 2018 přidělování DCP slotů kontinuálně se zveřejněním volných kapacit na měsíční bázi
- ☉ Přidělení DCP slotů pro žádosti o registraci léčivého přípravku se **všemi typy právních základů 2 roky dopředu**

Předkládání žádostí o DCP sloty

- 👁 **Nejméně 2 měsíce dopředu**
- 👁 Se zohledněním volných kapacit zveřejněných na stránkách Ústavu <http://www.sukl.cz/leciva/novy-system-pridelovani-dcp-slotu-se-sukl-jako-rms>
- 👁 O DCP slot třeba žádat i v případě žádostí o registraci formou rozšíření registrace (line extension) a duplikátů
- 👁 **Kompletně vyplněná žádost o DCP slot = CMDh common request form – <http://www.hma.eu/219.html>**
 - Preferovaný termín předložení uvést ve formátu měsíc a rok
 - Zaslání e-mailem na e-mailovou adresu DCP.slot@sukl.cz
- 👁 Žadatelé by měli čekat na odpověď na přidělení DCP slotu od Ústavu, než předloží žádost o DCP slot v jiné agentuře

Postup přidělování DCP slotů

- 👁 **Žadatel informován o přidělení/nepřidělení DCP slotu do 2 týdnů od zaslání kompletně vyplněné žádosti o DCP slot**
- 👁 V případě, že není možné akceptovat navržený termín DCP slotu, navrhne Ústav **alternativní termín**
- 👁 **Žadatel musí do týdne od odpovědi potvrdit, že termín pro DCP slot akceptuje či nikoliv**
 - Pokud Ústav neobdrží do týdne potvrzení, je **slot považován za uvolněný**

Změny přidělených DCP slotů

Posun DCP slotu

- Žadatel musí zažádat o posun DCP slotu na e-mailovou adresu DCP.slot@sukl.cz
- O akceptování posunu informován do 2 týdnů od zaslání žádosti

Zrušení DCP slotu

- Žadatel by měl SÚKL o zrušení DCP slotu informovat co nejdříve

Změna DCP slotu

- Žadatel musí v případě změny stávajícího slotu (např. změna léčivé látky, právního základu, lékové formy) zažádat o **přidělení nového DCP slotu**
- Zároveň je třeba informovat o zrušení původně přiděleného DCP slotu

Žádosti o vedení MRP/RUP s Ústavem jako RMS

- MAH by měl informovat o záměru předložení žádosti o vedení procedury vzájemného uznávání (MRP/RUP) s Ústavem jako RMS **nejméně měsíc před předložením žádosti**
- Žádost o vedení MRP/RUP se následně překládá na formuláři REG-78 – <http://www.sukl.cz/leciva/reg-78-verze-5> spolu s dokumentací specifikovanou v tomto formuláři

Nové postupy pro aplikaci Sunset Clause



Počítání lhůty pro uvedení na trh u generik

§ 34a odst. 1 zákona o léčivech

Rozhodnutí o registraci pozbývá platnosti, pokud ve lhůtě 3 let ode dne nabytí jeho právní moci není léčivý přípravek uveden na trh v České republice; pokud jde o generikum, tato lhůta začíná běžet až ode dne, kdy skončí doba, po kterou nesmí být uvedeno na trh podle § 27 odst. 1

§ 27 odst. 1 zákona o léčivech

Generikum nesmí být uvedeno na trh, dokud neuplyne 10 let od první registrace referenčního LP v EU

-  **Lhůta 3 let pro uvedení na trh generika se začíná počítat od 1. 1. následujícího roku od uplynutí ochrany trhu referenčního LP**
-  Rok 2018 – první rok, kdy tato situace může nastat

Počítání lhůty pro uvedení na trh u generik

- 👁️ Ústav nebude tento posun lhůty pro generika zohledňovat při vytváření seznamu LP ohrožených aplikací Sunset Clause, **je plně na MAH, aby Ústavu sdělil, pro které jeho LP (s odkazem na konkrétní referenční LP) se toto ustanovení použije**
- 👁️ Přehled LP ohrožených aplikací Sunset Clause (1. 6. a 1. 10.) – <http://www.sukl.cz/leciva/prehled-lecivych-pripravku-k-sunset-clause>
- 👁️ **Uvedené sdělení zasílat na sunset@sukl.cz**
 - ➔ **Nezařazení do seznamu LP zaniklých aplikací Sunset Clause**
- 👁️ Tento posun lhůty pro generika **není důvodem pro udělení výjimky** podle § 34a odst. 3 zákona o léčivech, je to důvodem pro „odložení“ aplikace Sunset Clause

Změna praxe při udělování výjimek z aplikace Sunset Clause


- ☞ Od letošního roku (2018) Ústav **nebude rutinně udělovat výjimky z aplikace Sunset Clause z moci úřední**
- ☞ **Je plně na odpovědnosti MAH, aby řádně a včas podali žádost o výjimku podle § 34a odst. 3 zákona o léčivech,** pokud ji pro svou registraci LP požadují
- ☞ *Důvod změny praxe: jednotky řízení ročně, naprostá většina MAH, kteří o výjimku sami nepožádali, o ni neměla zájem*

Doprodej po schválení změny registrace

Doprodej po schválení změny registrace

§ 35 odst. 2 zákona o léčivech

Léčivý přípravek odpovídající údajům a dokumentaci před provedením změny registrace lze, pokud nebylo v rozhodnutí o změně registrace stanoveno jinak, nadále uvádět na trh nejdéle po dobu 180 dnů od schválení změny. Distribuovat, vydávat, v případě vyhrazených léčivých přípravků prodávat, a používat při poskytování zdravotních služeb je takový léčivý přípravek možné dále po dobu jeho použitelnosti

-  **Počátek doby 180 dní na uvádění na trh LP**, který odpovídá údajům a dokumentaci před provedením změny registrace, se začíná počítat **od schválení změny registrace**

Doprodej po schválení změny registrace

Uvedení na trh dle § 3a odst. 10 zákona o léčivech

Uvedením léčivého přípravku na trh v České republice se pro účely tohoto zákona rozumí jeho předání po dokončení výroby, dodání z jiného členského státu nebo uskutečnění dovozu, které jsou provedeny za účelem distribuce léčivého přípravku vyjma jeho použití v rámci klinického hodnocení.

🌀 Výrobou je veškerá výroba včetně propuštění LP

🌀 LP ve verzi před provedením změny registrace musí být **do 180 dnů od schválení změny registrace uveden na trh v ČR, tedy předán do distribuce v ČR**; poté lze z tohoto skladu LP dále distribuovat (a následně vydávat) po dobu použitelnosti

Doprodej po schválení více změn registrací

🕒 Schválení více změn registrací – princip doprodeje postupný

= LP ve verzi před provedením dané změny registrace omezen doprodejem pouze této změny registrace, nikoliv rovněž doprodejem po schválení následné změny registrace

- 🕒 1. změna registrace **schválená 1. 11. 2017** (s texty s datem revize 1. 11. 2017, implementace změny v žádosti „během 6 měsíců od schválení“) → verzi LP s texty s datem revize třeba vyrobit do 6 měsíců od 1. 11. 2017
- 🕒 2. změna registrace **schválená 1. 2. 2018** (s texty s datem revize 1. 2. 2018, implementace změny v žádosti „během 6 měsíců od schválení“) → **od 1. 2. 2018** se počítá doprodej **180 dní** předchozí verze LP = **na uvádění na trh verze LP s texty s datem revize 1. 11. 2017**
- 🕒 3. změna registrace **schválená 1. 6. 2018** (s texty s datem revize 1. 5. 2018, implementace změny v žádosti 1. 5. 2018) → **od 1. 6. 2018** se počítá doprodej **180 dní** předchozí verze LP = **na uvádění na trh verze LP s texty s datem revize 1. 2. 2018** (tato změna však **nemá vliv na doprodej LP s texty s datem revize 1. 11. 2017**)

Doprodej při implementaci ochranných prvků

- ☉ **Pouze v případě implementace ochranných prvků se nepoužije zákonná doba 180 dní pro uvádění na trh LP ve verzi před provedením dané změny registrace po schválení změny registrace (podle § 35 odst. 2 zákona o léčivech)**
- ☉ **Všechna balení šarží léčivých přípravků, jejichž výroba byla skončena (tj. která byla propuštěna) před 9. 2. 2019, aniž by obsahovala ochranné prvky na obalu, mohou být **uváděna na trh členského státu, pro který byla vyrobena, po celou dobu jejich použitelnosti****
- ☉ Pokud však byly ochranné prvky implementovány v rámci jednoho řízení společně s jinou změnou registrace, platí tato výjimka pouze pro ochranné prvky; pro jiné změny platí doprodej dle § 35 odst. 2 zákona o léčivech

Rekapitulace

Zkrácená procedura prodloužení registrace

- Podmínky stanovené v CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures
- Platí pouze pro MRP/DCP registrace
- **V průběhu procedury nelze provádět žádné změny dokumentace vč. textů**

Počítání lhůty 3 let pro uvedení na trh u generik (Sunset Clause)

- Lhůta 3 let pro uvedení na trh generika se začíná počítat od 1. 1. následujícího roku od uplynutí ochrany trhu referenčního LP
- MAH musí Ústavu sdělit, pro které jeho LP (s odkazem na konkrétní referenční LP) se toto ustanovení použije, na sunset@sukl.cz

Implementace ochranných prvků

- Nepoužije se zákonná doba 180 dní pro uvádění na trh LP ve verzi před provedením dané změny registrace po schválení změny registrace
- Pokud jsou ochranné prvky implementovány společně s jinou změnou registrace, platí tato výjimka pouze pro ochranné prvky

Děkuji za pozornost