

# Brexit a jeho dopad na registrační procesy

MUDr. Tomáš Boráň  
Ředitel sekce registrací  
SÚKL

# Obsah


- 👁 Brexit
- 👁 Změny registrace, převod registrace
- 👁 Změny ve farmaceutické dokumentaci (výrobní řetězec)
- 👁 OCABR a OMCL
- 👁 Farmakovigilance
- 👁 MRP / DCP
- 👁 Různé
- 👁 Kde najít informace

## Brexit

- ☉ Od 30. 3. 2019 bude UK třetí zemí
- ☉ Přechodné období (do 31. 12. 2020), ALE není jasné, jak bude nastaveno
- ☉ Doporučení EMA a EC: nespoléhat na přechodné období („hard Brexit“)

## Brexit - vyjednávání

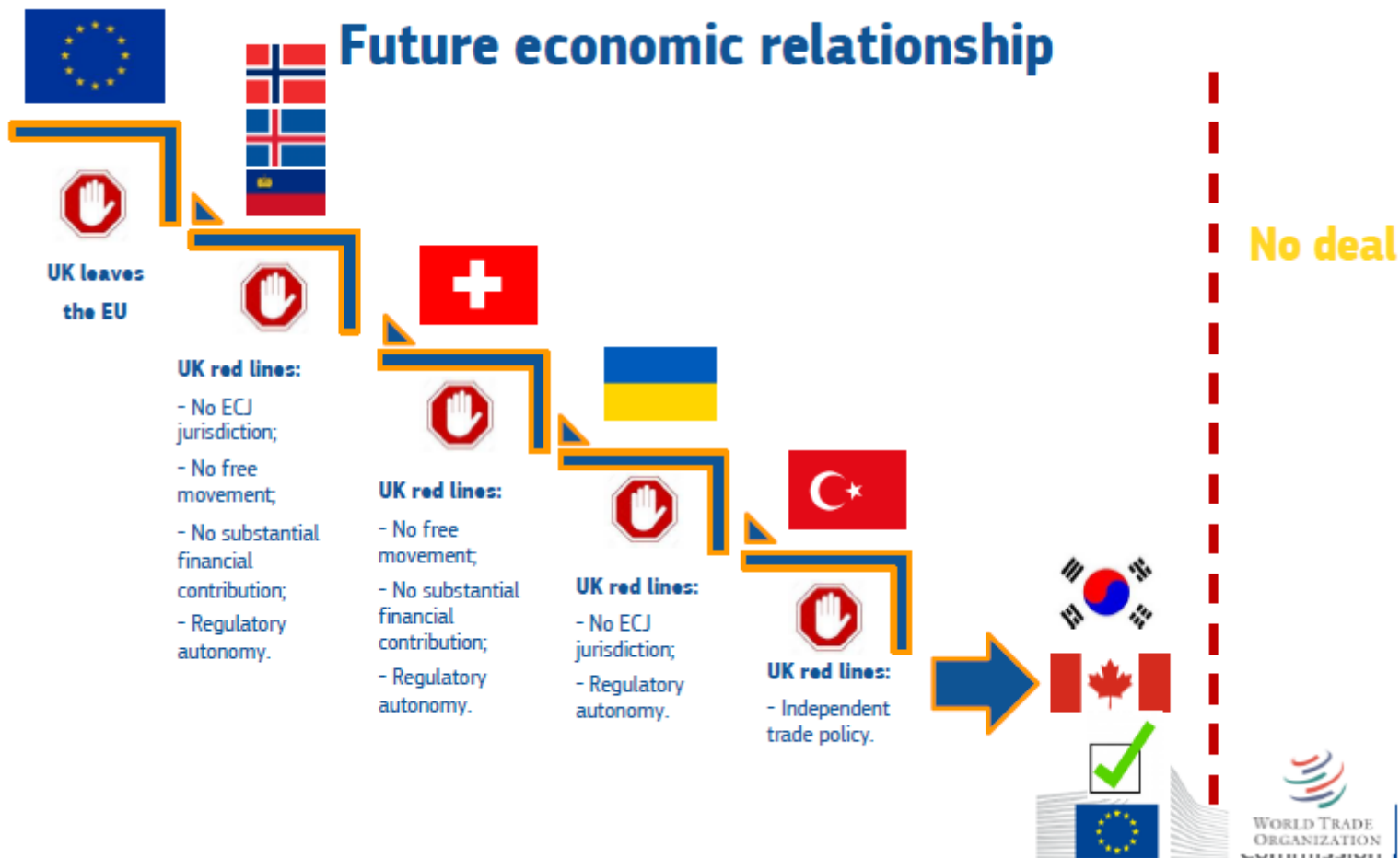
 [https://ec.europa.eu/commission/brexit-negotiations\\_en](https://ec.europa.eu/commission/brexit-negotiations_en)

 Draft Agreement on the withdrawal of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland from the European Union and the European Atomic Energy Community

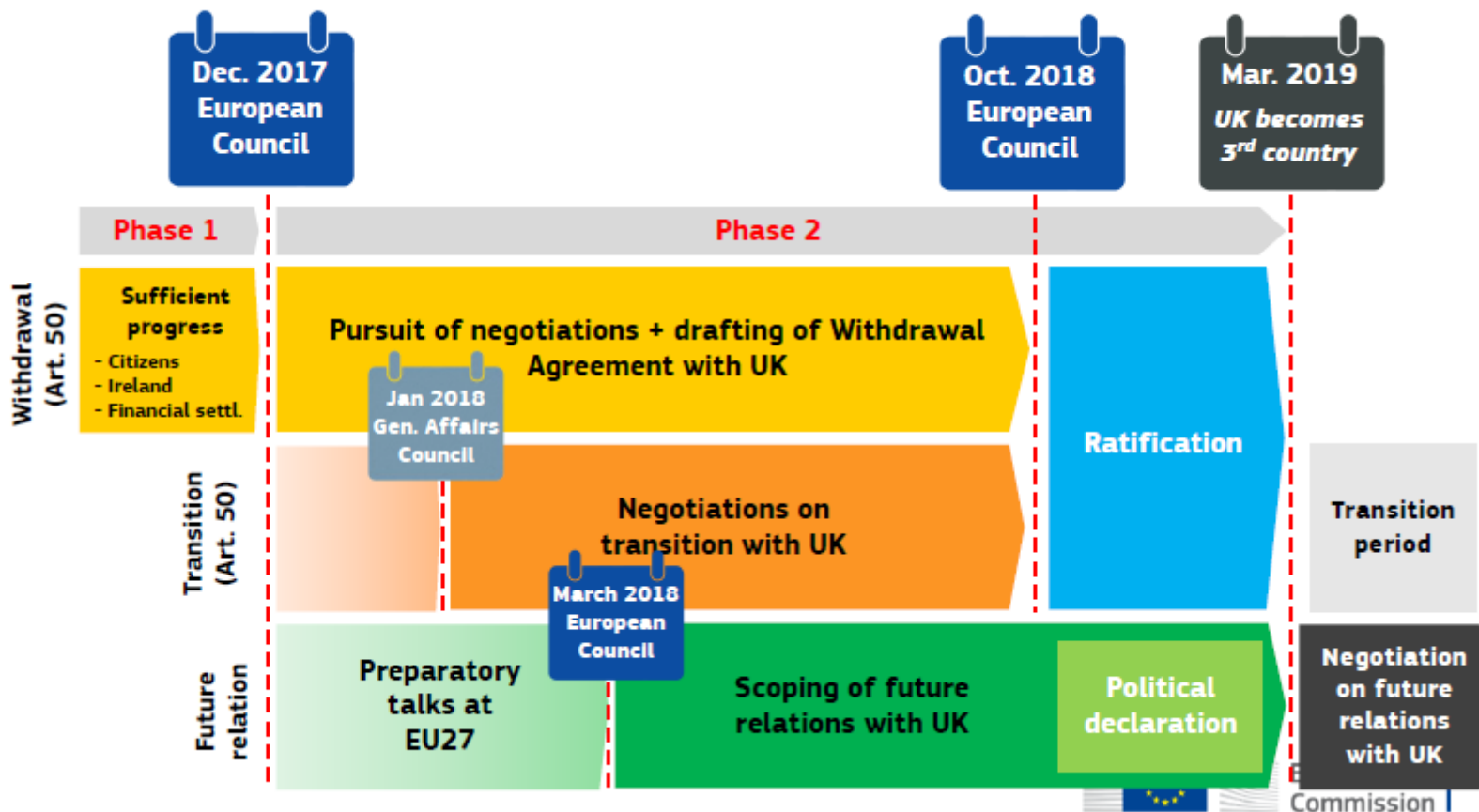
([https://ec.europa.eu/commission/publications/draft-agreement-withdrawal-united-kingdom-great-britain-and-northern-ireland-european-union-and-european-atomic-energy-community-0\\_en](https://ec.europa.eu/commission/publications/draft-agreement-withdrawal-united-kingdom-great-britain-and-northern-ireland-european-union-and-european-atomic-energy-community-0_en) )

## Brexit – možné scénáře

- Podpis souhrnného MRA (Mutual Recognition Agreement) – podobně jako Kanada, Austrálie
- UK jako součást EEA – podobně jako Norsko, Island, Lichtenštejnsko
- UK jako součást EFTA – podobně jako Švýcarsko
- UK jako 3. země** – podobně jako Indie, Čína



## Brexit – Next steps



## Brexit - připravenost

- ◉ HMA Brexit Task Force
- ◉ EMA WG on committees' operational preparedness
- ◉ HMA/EMA TF Availability of Medicines
- ◉ GMDP IWG Brexit subgroup
- ◉ CMDh
- ◉ EC Brexit TF



## Brexit – dopady

- 🕒 Usídlení MAH v EU
- 🕒 Umístění PSMF v EU / usídlení QPPV v EU
- 🕒 Batch control, batch release, batch certification v EU / usídlení QP v EU
- 🕒 Výběr RMS
- 🕒 Výběr referenčního LP
- 🕒 Transfer Orphan Designation na subjekt v EU/EEA

## Brexit v číslech - ČR

- U více než 370 centralizovaně registrovaných LP bude muset EMA řešit převod role raportéra / koraportéra na jiný členský stát (ČR zatím závazně přislíbila převod role u 17 LP)
- Toto by měla komunikovat EMA s dotčenými MAHy

## Brexit v číslech - ČR

- U cca 3 500 MRP/DCP procedur se musí vyřešit převzetí role RMS jiným členským státem (ČR přislíbila převzetí role prozatím u 50 procedur)
- V ČR je registrováno 552 LP, které mají MAH usazeného v UK, nutno vyřešit administrativně převod registrace na jiného MAH usazeného v EU
- Očekává se nárůst počtu změn registrace LP předložených z důvodu změn farmaceutické dokumentace (změna místa propouštění LP, změna místa certifikace LP, změna QP, ...)

## Brexit v číslech - ČR

- ☉ Farmakovigilance: očekávaný nárůst FV inspekcí – v UK má nyní 334 MAHů umístěný PSMF, který bude nutno umístit do jiných států. Tyto státy budou nadále povinny provádět FV inspekce.
- ☉ Od UK bude přerozděleno 212 procedur PSUSA, 136 látek k hodnocení nežádoucích účinků a FV signálů
- ☉ Očekává se značný nárůst žádostí o registraci s ČR jako RMS (pro srovnání – v 1. polovině 2017 bylo podáno 16 DCP procedur s ČR jako RMS, na 1. polovinu 2018 alokovány DCP sloty již pro 28 procedur), odhad nárůstu agendy sekce registrací až o 15%

## Změny registrace v souvislosti s Brexitem

☉ Dopady pro držitele rozhodnutí o registraci (MAH musí být usazen v EU (EEA), určité činnosti musí být prováděny v EU (nebo EEA), např. změny v oblasti zajištění farmakovigilance, ve výrobním řetězci:

☉ **Proaktivní přístup od MAHů ve smyslu identifikace LP, u kterých bude nezbytné předložit žádost o převod nebo změnu registrace**

☉ **Tyto žádosti je nutné předložit včas, s ohledem na harmonogramy procedur**

## Předkládání změn registrace

Přijatelný grouping změn týkajících se Brexitu v jedné žádosti; příklady akceptovatelných groupingů pro MRP/DCP LP (i národně registrované LP) jsou v dokumentu „Examples for Acceptable Groupings for MRP/DCP Products“

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMDh/procedural\\_guidance/Variations/1\\_CMDh\\_173\\_2010\\_Rev17\\_2017\\_06\\_clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/procedural_guidance/Variations/1_CMDh_173_2010_Rev17_2017_06_clean.pdf)

## Předkládání změn registrace

- 🕒 Klasifikace změn se řídí klasifikačním pokynem
- 🕒 Konkrétní případy změn registrací i s klasifikací jsou uvedeny v dokumentech
  - Q&A related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to national authorised medicinal products for human use
  - Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure (**otázky č. 1 – 3 obecně platné i pro MRP/DCP a národně registrované LP**)

## Předkládání převodů registrace

- 👁️ Národní záležitost – kompilace informací národních požadavků jednotlivých MS uvedena na stránkách CMDh  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/BREXIT/CMDh\\_374\\_2018\\_Rev0\\_2018\\_04.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_374_2018_Rev0_2018_04.pdf)
- 👁️ Žádost o převod registrace (REG-69 –  
<http://www.sukl.cz/leciva/reg-69-verze-3>)
  - pro každý LP (tzn. každé registrační číslo) se předkládá separátně
  - předložení až po nabytí právní moci rozhodnutí o registraci
  - lhůta na vyřízení 30 dní



## Změny ve výrobním řetězci

- 👁 Místo pro batch certification / batch release
- 👁 Místo pro batch testing / control (Variation Guideline B.II.g.2 ?)
- 👁 Přidání místa pro povolení k dovozu ze 3. zemí (v případě, kdy „finished product“ je vyroben v UK a bude dovezen do EU)
- 👁 Variation Guideline B.II.b.2
- 👁 API – registrace dovozce léčivé látky (pokud je zdroj UK)

Manufacturing process	Non-biological/non-immunological product	Biological or immunological product
Addition or replacement of site		
The UK site is only a batch release site and/or importation site for the finished product	Type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.2.c.1)	Type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.2.c.1)
The UK site is a batch release and quality control site of the finished product	Type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.2.c.2)	Type IB (B.II.b.2.c.2) if the test methods performed at the site are not biological/immunological/immunochemical methods. Otherwise, it is Type II (B.II.b.2.c.3)
The UK site is only a quality control site of the finished product	Type IA (B.II.b.2.a)	Type IB (B.II.b.2.a) if the test methods performed at the site are not biological/immunological/immunochemical methods. Otherwise, it is Type II (B.II.b.2.b)
At the same UK batch release site, primary and/or secondary packaging also takes place <sup>2</sup>	Type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.1a and b)	Type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.1a) – secondary packaging Type II (B.II.b.1c) – primary packaging
The UK batch release site performs manufacturing activities beyond batch release <sup>1</sup>	Grouping: A single type II scope B.II.b.1 - Addition of a new finished product manufacturing site: changes to the manufacturing process, batch size and in-process controls to adapt to the new manufacturing site settings. And a type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.2) to add/ replace the batch release site	Grouping: A single type II scope B.II.b.1 - Addition of a new finished product manufacturing site: changes to the manufacturing process, batch size and in-process controls to adapt to the new manufacturing site settings. And a type IA <sub>IN</sub> (B.II.b.2) to add/ replace the batch release site
Deletion of a manufacturing site		
Deletion of site(s) for batch release, packaging, batch control <sup>3</sup>	Type IA (A.7)	Type IA (A.7)

## Uchovávání referenčních a retenčních vzorků

- ☉ V souladu s Annexem 19, Vol. 4, EU Guidelines to GMP (VYR 32, doplněk 19)
- ☉ Referenční vzorky a retenční vzorky musí být uchovány v EU/EEA (pokud není v platnosti MRA)

## Brexit – dopady v oblasti vydávání OCABR certifikátů

- **EU OCABR certifikát zakotven v článku 114 Směrnice 2001/83/EC**
- **Certifikát pro jednotlivé šarže LP ze skupiny krevních derivátů, plasmy a vakcín**
- V ČR pak §102 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech
- Vydávají je laboratoře ze sítě OMCL – laboratoře SÚKL jsou její součástí

## Brexit – dopady v oblasti vydávání OCABR certifikátů

- Možné navýšení stávajícího množství šarží certifikovaných SÚKL

Typ krevních derivátů	Poplatek /1šarže zaokrouhlo	Možná kapacita SÚKL za rok – počet šarží
Lidský albumin	26 000,-	70 – až 150
Lidský imunoglobulin	20 000,-	
Antitrombin III	1 800,-	
Koagulační faktor VIII (včetně vWF)	4 100,-	
Typ vakcíny	Poplatek /1šarže	Možná kapacita SÚKL za rok – počet šarží
MMR	15 200,-	50 – až 100
Influenza	4 940,-/6 150,-dle metody	

## Brexit – dopady v oblasti vydávání OCABR certifikátů

- Možné rozšíření prováděných zkoušek o nové

Typ vakcíny	Poplatek /1šarže	Poznámka
Tetanus	72 100,-	SÚKL je schopen testovat titrací na buněčných kulturách, metodou ELISA, fyzikálně-chemickými metodami a imunochemickými metodami
BCG	10 260,-	
Inaktivovaná polio	zatím nestanoveno	
Hepatitis A		
Hepatitis B		
Varicella i v kombinaci		
Polysacharidové vakcíny (různé kombinace a agens)		

Typ krevních derivátů	Poplatek /1šarže
Lidský albumin	26 000,-
Lidský imunoglobulin	20 000,-
Antitrombin III	1 800,-
Koagulační faktor VIII (včetně vWF)	4 100,-
Lidská plasma	zatím nestanoveno
Plasma pools	zatím nestanoveno

## Brexit a farmakovigilance

- ☉ QPPV musí být usídlena v EU/EEA: v případě změny usídlení do ČR oznámení změny QPPV dle pokynu PHV 6, verze 1
- ☉ PSMF musí být uložen v EU/EEA: v případě změny uložení do ČR oznámení uložení změny dle pokynu PHV 6, verze 1
- ☉ Oznámení prostřednictvím databáze podle čl. 57 a nahlášení SÚKL na adresu [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

## Brexit a farmakovigilance

- 👁 V případě převodu registrace na jiného MAH nutno předložit nový souhrn farmakovigilančního systému (PSMF) nového MAH všem dotčeným MS prostřednictvím změny registrace (změna registrace typu IA<sub>IN</sub>, klasifikace C.I.8.a)
- 👁 Netýká se situace, kdy MA je přesunuta v rámci 1 mateřské společnosti a bude používán stejný PSMF
- 👁 CMDh Q&A on Variations č. 2.8



## Brexit – MRP/DCP procedury

- 👁 UK nemůže být v pozici RMS, tj. nutný RMS switch
  - switch na některý CMS
  - switch RMS není možný u běžících procedur (včetně řízení o změně / prodloužení registrace), ale lze o něj v průběhu řízení požádat
- 👁 V případě, že žádný CMS nepřijme roli RMS, přidělení RMS bude řešit CMDh

## Brexit – MRP/DCP procedury

- ☞ RMS switch – DCP/MRP/RUP finalizovány (po EoP? Čekáme upřesnění EC)
- ☞ Templát na RMS switch: <http://www.hma.eu/90.html>
- ☞ Podmínky a postup uvedený v CMDh procedural advice: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMDh /procedural guidance/01 General Info/CMDh\\_039\\_2002\\_Rev.6\\_02\\_2018\\_clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_039_2002_Rev.6_02_2018_clean.pdf)
- ☞ Q&A k RMS switch: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMDh /BREXIT/CMDh\\_373\\_2018\\_Rev0\\_2018\\_04.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh /BREXIT/CMDh_373_2018_Rev0_2018_04.pdf)

## Další dopady

- ☉ Dopad na výběr referenčního LP (doporučení již nyní nepoužívat referenční LP z UK, pokud je to možné)
- ☉ Generická žádost – studie BE
- ☉ GMA (Global Marketing Authorisation)
- ☉ Odpovědi na tyto otázky budou ještě upřesněny EC

## Evropská komise

👁️ Brexit Task Force (TF on Article 50):

[https://ec.europa.eu/info/departments/taskforce-article-50-negotiations-united-kingdom\\_en](https://ec.europa.eu/info/departments/taskforce-article-50-negotiations-united-kingdom_en)

👁️ Brexit Preparedness:

[https://ec.europa.eu/info/brexit/brexit-preparedness\\_en](https://ec.europa.eu/info/brexit/brexit-preparedness_en)

👁️ Brexit Negotiations:

[https://ec.europa.eu/commission/brexit-negotiations\\_en](https://ec.europa.eu/commission/brexit-negotiations_en)

(22 – 24. 5. 2018 a 4. 6. 2018 byla další vyjednávání)

## Evropská komise / EMA

 Q&A, Rev 02, 29. 1. 2018:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/05/WC500228739.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/05/WC500228739.pdf)

## EMA

- 👁 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/general/general\\_content\\_001707.jsp&mid=WC0b01ac0580a809a7](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/general/general_content_001707.jsp&mid=WC0b01ac0580a809a7)
- 👁 Brexit related guidances for companies:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_001891.jsp&mid=WC0b01ac0580cb2e5b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_001891.jsp&mid=WC0b01ac0580cb2e5b)
- 👁 Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure (**otázky č. 1 – 3 obecně platné i pro MRP/DCP a národně registrované LP**):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2017/11/WC500239369.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/11/WC500239369.pdf)

## HMA / CMDh

- 👁 Q&A, prosinec 2017:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/BREXIT/CMDh\\_361\\_2017\\_clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_361_2017_clean.pdf)
- 👁 Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP, duben 2018:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/BREXIT/CMDh\\_373\\_2018\\_Rev0\\_2018\\_04.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_373_2018_Rev0_2018_04.pdf)
- 👁 National Information on MAH transfers, duben 2018:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/BREXIT/CMDh\\_374\\_2018\\_Rev0\\_2018\\_04.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_374_2018_Rev0_2018_04.pdf)

## SÚKL

- ☉ Na webu SÚKL bude zřízen odkaz s informací o Brexitu
- ☉ Q&A
- ☉ Dotazy možno zasílat na [mrp@sukl.cz](mailto:mrp@sukl.cz) a [nar@sukl.cz](mailto:nar@sukl.cz)
- ☉ SÚKL zastává pozici, že je nutno počítat s tzv. „hard Brexitem“, jelikož nastavení přechodného období může být jasné až v březnu 2019, což už může být pozdě



## Závěrem

- ☉ Nutno počítat s variantou „hard Brexit“
- ☉ MAH by měli zkontrolovat svá dossier a identifikovat potřebné akce
- ☉ Nenechávat předkládání změn a převody registrace na poslední chvíli



## Děkuji za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

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