



ČASTÉ CHYBY ŽADATELŮ V REGISTRAČNÍCH ŘÍZENÍCH

Mgr. Karel Ulrych

vedoucí oddělení právní podpory a managementu
registrací

Obsah

Nejčastější formální chyby při podávání žádostí

- Nová registrace a prodloužení platnosti registrace
- Změny registrace

Chyby při podávání změn místa výroby

Časté chyby v regulační oblasti

Obsahové chyby v preklinické/klinické dokumentaci

Chyby při podávání žádostí o výjimku ze sunset clause

NEJČASTĚJŠÍ FORMÁLNÍ CHYBY PŘI PODÁVÁNÍ ŽÁDOSTÍ


Nová registrace a prodloužení platnosti registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

- 🕒 **Předkládat separátní žádost pro každý LP, tzn. každou sílu a lékovou formu**
- 🕒 **V žádosti uvádět informace pouze pro daný LP**
- 🕒 **Uvádět celý název léčivé látky včetně soli/hydrátu, případně i samotnou bázi (pro vyjádření síly LP)**
- 🕒 **Informace ve formuláři žádosti musí souhlasit s předloženou dokumentací, např.:**
 - Referenční léčivé přípravky (napříč dokumentací vč. modulu 1.5)
 - QPPV (modul 1.8.1 a 1.8.2)
 - Složení LP (modul 2.3.P a 3.2.P)
 - Adresy výrobců LP i léčivé látky (modul 2.3 a 3)

Nová registrace a prodloužení platnosti registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

 **Informace ve formuláři žádosti musí souhlasit s předloženými annexy – povolení k výrobě (Annex 5.6), GMP certifikát (Annex 5.9); Letter of Access/CEP (Annex 5.10), prohlášení QP (Annex 5.22):**

- Uvádět stejná čísla povolení k výrobě, GMP certifikátů
- Uvádět stejné adresy výrobních míst LP a léčivé látky
- Kromě výrobní adresy uvádět i administrativní adresu výrobce LP i léčivé látky

Nová registrace a prodloužení platnosti registrace

DOKUMENTACE

- 🕒 **Předkládat všechny odpovídající části dokumentace dle právního základu**
- 🕒 Předkládat dokumentaci v čitelné podobě a ve formátu umožňujícím kopírovat (*nejčastěji v literárních referencích Modul 4 a 5*)
- 🕒 **Dokumentaci předkládat pouze pro síly LP, k nimž se registrace vztahuje**
- 🕒 **Nepředkládat znovu plné moci/pověření na SÚKL (ani ve formě skenu), které již byly zaslány dříve**
- 🕒 **Předkládat pouze aktuální verze annexů – doklad o usazení (Annex 5.3), povolení k výrobě (Annex 5.6), GMP certifikát (Annex 5.9), CEP (Annex 5.10)**

Nová registrace a prodloužení platnosti registrace

DOKUMENTACE


Literární reference

- Předkládat všechny, na které je odkazováno v dokumentaci
- Ve formě fulltextů s možností kopírovat, v AJ (případně ČJ/SJ u národních žádostí)

Informace o přípravku

- Vždy předkládat i ve formátu MS Word
- U prodloužení předkládat poslední verzi schválených informací o přípravku, případně track i clean verzi, pokud se navrhují změny

Zaslání ASMF nejpozději při podání žádosti o registraci

-  **RMP** – i v případě prodloužení vždy předložit (případně uvést vysvětlení, proč není předložen – např. daný přípravek nemá RMP)

Prodloužení platnosti registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

Proposed Common Renewal Date

- Uvádět dle data stanoveného v End of Procedure letter

Proposed product information

- Uvádět stručný popis navrhovaných změn textů
- Případně uvést informaci, že není navrhována úprava informací o přípravku

Prodloužení platnosti registrace – změny textů

Úpravy textů **vyžadující posouzení nemohou** být prováděny v rámci řízení o prodloužení registrace

- *If the RMS finds that the MAH did not fulfil these obligations and major changes are required, the SmPC and PL should be updated through the appropriate variation procedure after conclusion of the renewal. **The RMS may accept introduction of minor changes at renewal to avoid additional submissions.** Parallel variation submissions under Category C.I impacting on product information should be managed and concluded before the start of the renewal procedure, wherever possible. (CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals...)*
- **platí pro všechny typy žádostí o prodloužení (NAR, RMS, CMS)**

Národní fáze DCP/MRP - komunikace

- 👁 Komunikace v národní fázi (národní překlady textů, mock-upy apod.) **musí probíhat s oprávněnou osobou:**
 - osoba zodpovědná za komunikaci v rámci národní fáze MRP/DCP procedur → bod 2.4.3 formuláře žádosti
(Person/company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in European Union/each Member State)
 - **Vždy jen jedna osoba zodpovědná za komunikaci**
 - Vždy platná PM/POV - Annex 5.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant
- 👁 **Možné komunikovat těmito způsoby:** e-mail s uznávaným el. podpisem/Eudralink/CESP/datová schránka/CD, DVD s originálním podpisem

Změny registrace

PRŮVODNÍ DOPIS

- 👁 **Klasifikace změny** (a další relevantní informace) v průvodním dopisu má odpovídat formuláři žádosti a dokumentaci
- 👁 **Uvádět informaci o předem odsouhlasené klasifikaci změny se SÚKL** do průvodního dopisu (*případně i do formuláře žádosti*)

Změny registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

Kdy předkládat seskupenou žádost (tzv. grouping):

- U národních LP pouze v případě, že je v žádosti seskupeno více LP (= více registračních čísel) a/nebo více změn
- U MRP/DCP LP pouze v případě, že je v žádosti seskupeno více změn a/nebo více LP s různými MRP čísly (více sil se stejným MRP číslem = single změna)

U každého dotčeného LP uvedeného v žádosti uvádět jeho léčivou látku

Změny registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

Předmět (scope) změny

- Uvádět kromě popisu změny z klasifikačního pokynu i stručný popis konkrétních úprav, kterých se změna týká
- Nutné uvést i formální úpravy, např. úpravu názvu dle REG-29, aktualizace dle nové QRD šablony
- Rozsáhlejší popis změny (především pro změny s klasifikací „B“) možné vypsát mimo žádost do annexu

Změny registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

Present/Proposed

- Uvádět veškeré změny v dokumentaci včetně odkazu na příslušnou část dokumentace (na nejnižší možnou úroveň)

Uvádění implementace změn

- U změn typu IA vedle konkrétní změny
- U změn typu IB a II v části Declaration of the Applicant:
 - zaškrtnutím „next production run/next printing“ nebo
 - uvedením údaje o implementaci
 - v případě zaškrtnutí obou uvést, pro které členské státy jsou jednotlivé údaje relevantní

Změny registrace

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI

Tabulka dle klasifikačního pokynu

- Do dokumentace vždy přikládat tabulku z klasifikačního pokynu pro každou ze změn uvedených v žádosti s vyznačenými splněnými (nebo nesplněnými) podmínkami a příloženou dokumentací

Informace o přípravku

- Navržené změny zpracovat do aktuální verze informací o přípravku
- Předkládat verzi s navrženými změnami i ve formátu MS Word
- Viditelně vyznačit veškeré provedené změny (v revizích)

Změny typu P

🌀 MRP změny na evropském formuláři podle článku 61(3) směrnice 2001/83/ES

- Oznámení předkládané cestou MRP do všech států procedury
- Úpravy se týkají všech států v proceduře, např. dochází k úpravám v common textech
- Žádost a další informace dostupné zde: <http://www.hma.eu/101.html>

🌀 Národní změna podle § 35 odst. 5 zákona o léčivech

- Oznámení předkládané pouze národně (i pro MRP LP)
- Úpravy relevantní pouze pro jednotlivé státy (tj. nemění se společné části dokumentace), např. úpravy CZ mock-upů
- Při předložení oznámení pro přidání / změnu jazyka na obalu uvádět v žádosti prohlášení, že různé jazyky textu na obalu obsahují shodné údaje
- Žádost dostupná zde: <http://www.sukl.cz/leciva/reg-90>

CHYBY PŘI PODÁVÁNÍ ZMĚN MÍSTA VÝROBY

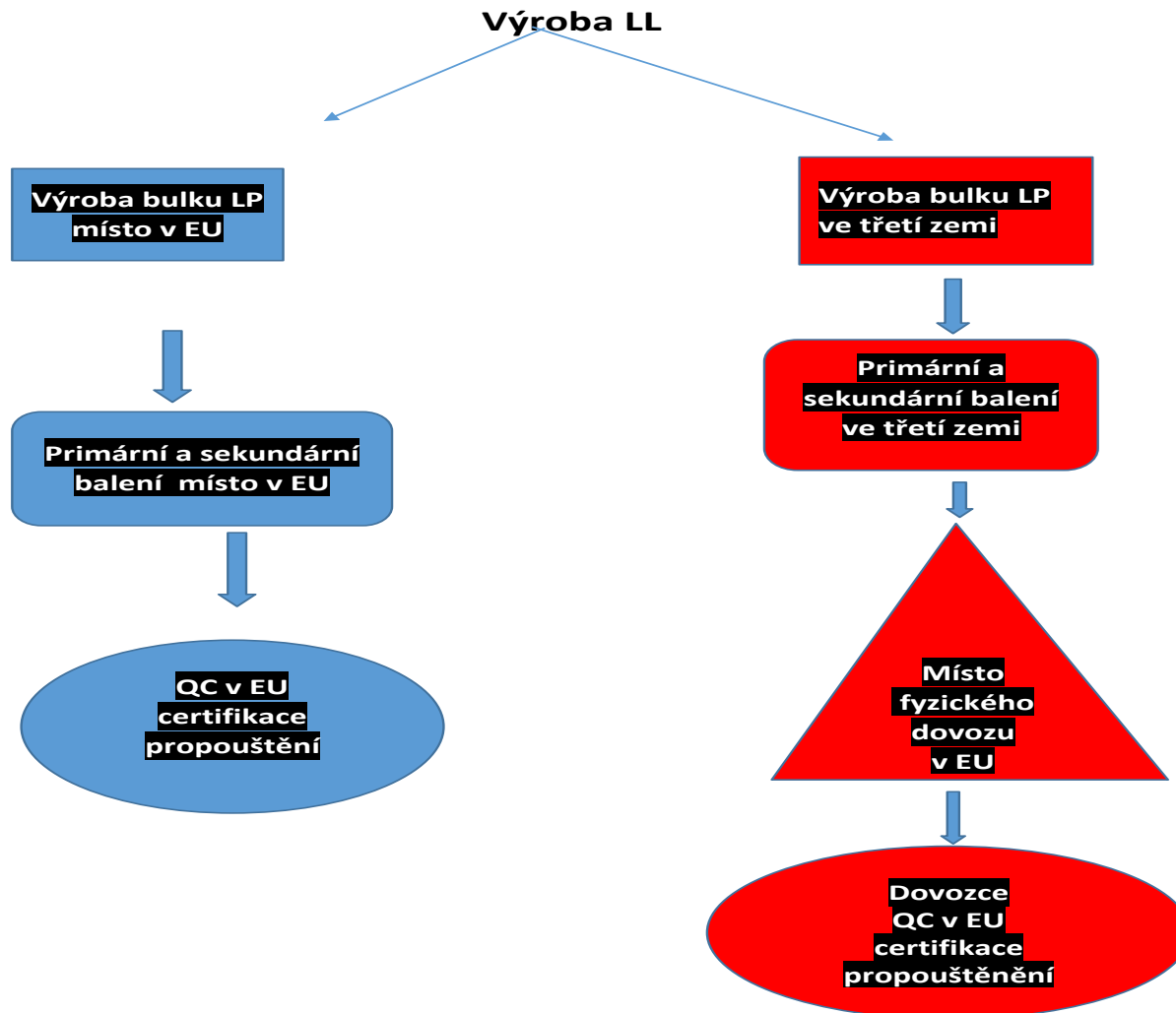
Chyby v žádostech o změnu registrace týkající se změny místa výroby a výrobního řetězce (VŘ) - **relevantní části dokumentace:**

- 🌀 Formulář žádosti o změnu registrace, odst. ***present/proposed***
- 🌀 Příloha 5.8 ***Flow-chart***
- 🌀 Odd. registrační dokumentace **3.2.S.2.1 a 3.2.P.3.1**
- 🌀 Prohlášení kvalifikované osoby (***QPD***)
- 🌀 Certifikát shody s Ph.Eur. (***CEP***)
- 🌀 ***Doklady SVP*** (povolení k výrobě léčivých přípravků (MIA), GMP certifikát)

Chyby v žádostech o změnu registrace týkající se změny místa výroby a výrobního řetězce (VŘ) – požadavky:

- 🕒 stávající a navrhovaný VŘ v přímém porovnání
- 🕒 **kompletní VŘ** – nikoli pouze místa, která se mění
- 🕒 **úplné názvy výrobců a úplné adresy** míst výroby
- 🕒 **soulad** názvů a adres s platnými doklady SVP, CEP
- 🕒 **soulad** názvů a adres ve všech dotčených dokumentech
- 🕒 uvedení **místa výroby** (nikoli sídla firmy)
- 🕒 **místa fyzického dovozu** přípravku nebo jeho meziprojektu
- 🕒 místa **skladování nepropuštěných šarží** přípravku
- 🕒 **flow-chart ve formě vývojového diagramu**
- 🕒 oddělení **výrobního a dovozního řetězce**

Příklad výrobního/dovozního VŘ přípravku (LP)



ČASTÉ CHYBY V REGULAČNÍ OBLASTI

Změny registrace

☞ povinnost kontinuální aktualizace registrační dokumentace včetně informací o přípravku v souladu s vědeckým pokrokem (§ 33 odst. 1 zákona o léčivech):

„Držitel rozhodnutí o registraci musí provádět veškeré změny potřebné k tomu, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami. Tyto změny podléhají ohlášení nebo schválení Ústavem. ... Držitel rozhodnutí o registraci ... dále zajistí, aby informace o přípravku byly aktualizovány tak, aby odpovídaly aktuálním vědeckým poznatkům ...“

Harmonizace generika s referenčním přípravkem

- 👁️ povinnost harmonizace generických přípravků s referenčním přípravkem vyplývá ze zákona o léčivech (§ 33 odst. 1)
 - po udělení registrace musí generikum sledovat texty referenčního přípravku a v případě jejich změny předložit žádost o změnu registrace (C.I.2 harmonizace s referenčním přípravkem),
 - informace o přípravku generik musí odpovídat aktuálním vědeckým poznatkům → tato povinnost přetrvává i v případě, že registrace referenčního LP zanikne
 - do žádosti uvést, s jakým léčivým přípravkem probíhá harmonizace textů – název, síla, léková forma, registrační číslo, držitel, stát, kde je LP registrován
- 👁️ skutečnost, že generikum nemá harmonizované texty s referenčním přípravkem, je často identifikována i v rámci hodnocení PSUSA (Assessment Report, Section 6 – Other Considerations)

Změny registrace implementující evropská přehodnocení




- 👁 Referraly, PSUSA, PRAC signál, pediatrický WS, PSUR WS
- 👁 Při implementaci následujících evropských přehodnocení je třeba **používat texty zveřejněné na webu SÚKL** → ve většině případů **IA/IAin** změny, pokud **IB** změna – informace uvedena na webu
- 👁 V případě potřeby (s ohledem na obsah změny) je třeba upravit stávající obsah textů (vždy IB změna)

Předkládání změn registrace formou Worksharingu

Nařízení č. 1234/2008 (712/2012):

Bod preambule 7: „Aby se zamezilo zdvojení práce při vyhodnocování změn několika registrací, měl by být stanoven postup dělby práce, v jehož rámci by měl jeden orgán, zvolený mezi příslušnými orgány členských států a agentury, posoudit změnu jménem ostatních dotčených orgánů.“

Předkládání paralelních národních změn

-  Nejednotné zhodnocení dokumentace napříč EU (i v rámci jednotlivých MS - NAR vs MRP LP), zejména s ohledem na bezpečnostní informace (*např. indikace, kontraindikace, dávkování, NÚ,...*)
-  Zátěž pro autority/MAH (*mnohonásobné posouzení stejných dat,...*)
-  Výzvy MAH od CMDh (*stahování, přehodnocení již schválených změn,...*)

**Problematické zejména u originálních LP: generika harmonizují dle originálního LP
→ nesoulad napříč EU**

CMDh dlouhodobě ve své komunikaci silně doporučuje MAH předkládání změn formou WS pro MRP/DCP i NAR LP, kdykoliv to bude vhodné, a to z důvodu zlepšení efektivity práce NCAs a průmyslu a zajištění harmonizovaných výstupů hodnocení a tím pádem i zajištění kvality LP v EU

Změny zavádějící pomocné látky se známým účinkem do informací o přípravku

- 👁 Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, SANTE-2017-11668, March 2018
- 👁 příloha pokynu EMA/CHMP/302620/2017 – platnost od 9. 10. 2017/corrigendum 19. 11. 2018
- 👁 aktualizovaná verze přílohy pro ČR: Pomocné látky povinně uváděné na obalech a odpovídající text v příbalové informaci – dostupná na <http://www.sukl.cz/leciva/pomocne-latky-povinne-uvadene-na-obalech-a-odpovidajici-text>
- 👁 upozornění do informací o přípravku je třeba implementovat v souladu s těmito doporučeními
- 👁 termín: **do 3 let** od zveřejnění (viz sloupeček *Aktualizace* v příloze pokynu)

Změny zavádějící pomocné látky se známým účinkem do informací o přípravku

- 👁 je třeba implementovat příslušná upozornění do informací o přípravku
- 👁 u každého přípravku je třeba zohlednit jeho způsob podání a limit pro danou pomocnou látku uvedený v příloze pokynu (uvádí se jen upozornění relevantní pro příslušný limit)
- 👁 pokud se u přípravku uvádí kvantitativní obsah pomocných látek se známým účinkem v jednotce dávky/objemu, je třeba předložit výpočet (týká se např. sodíku)

Opravy chyb v textech ze strany MAH

- ☞ pokud MAH zjistí **chybu v textech** – nutno **neprodleně kontaktovat SÚKL** a domluvit další postup pro daný případ (odvíjí se od závažnosti chyby a jejího dopadu na zdraví pacientů/dopad na terén)
- ☞ v průvodním dopisu i v předmětu (scope) změny v žádosti vždy **transparentně deklarovat** všechny navrhované změny, včetně **opravy chyb** (např. změna textů a změna mock-upů)
- ☞ **neprovádět úpravy nad rámec předmětu změny v žádosti** (např. není možné opravit chybu v textech v rámci změny designu mock-upu, pokud tato změna není deklarována předmětu změny, v tabulce „Present/Proposed“, ani v průvodním dopisu)

Vyžádání změny registrace ze strany SÚKL

- 👁 nejčastější důvody: podnět z terénu na chybu či nesoulad v textech, absence informací v textech zjištěná v rámci hodnocení PSUSA (Other considerations), generikum nemá harmonizované texty s referenčním přípravkem
- 👁 SÚKL vyzývá držitele k předložení žádosti o změnu registrace
- 👁 držitelé zdůvodňují nepředložení žádosti plánovaným zrušením registrace (v horizontu např. jednoho roku)
→ **takovýto přístup nelze akceptovat: je třeba bezodkladně předložit buď žádost o změnu registrace nebo žádost o zrušení registrace**

Prodloužení lhůty na doplnění u národních žádostí

- 👁 Lze požádat u žádostí o novou registraci a prodloužení dle § 39 odst. 2 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, lze požádat také u žádostí o změnu typu II podle nařízení č. 1234/2008
- 👁 Neexistuje formulář
- 👁 Náležitosti:
 - *včas, tj. před uplynutím stanovené lhůty na doplnění*
 - *zdůvodnění*
 - *návrh délky – reálný*
- 👁 Opakovaná žádost o prodloužení lhůty – není standardní
 - *možné, s adekvátním zdůvodněním*
- 👁 Na prodlužování lhůty pro doplnění nedostatků žádosti **není právní nárok**
 - = *Ústav může, ale nemusí vyhovět (individuální posouzení case-by-case dle předložených podkladů)*

Prodloužení lhůty na doplnění u národních žádostí

- 👁️ Žádost předkládá oprávněná osoba
 - vždy uvést identifikaci řízení, min. sukls
 - ideálně adresovat posta@sukl.cz a vyřizující osobu

	X NE	✓ ANO
včas	lhůta na doplnění do 10.6. (po) a žádost podána 7.6. (pá) = Ústav nestihne žádost posoudit a rozhodnout	Minimálně cca 14 dní před vypršením lhůty
zdůvodnění	... nestihneme připravit odpovědi, centrála nám nedodá podklady včas ...	Důvodem naší žádosti je XYZ.
návrh délky	... žádáme o prodloužení lhůty na doplnění, než připravíme odpovědi žádáme o prodloužení lhůty na doplnění o 30 dní, tj. do 12.6.2019 ...

Změna kontaktní osoby v průběhu řízení

👁️ žádost o novou registraci – národní (Applicant = proposed MAH)

- co nejdříve informovat Ústav o změně kontaktní osoby
- následně doplnit platné PM/pověření
- aktualizovat formulář žádosti při doplnění

👁️ Application Form:

Administrative Data: ... On behalf of the applicant ...

2.4.2.=2.4.3. Person/Company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the European Union/each Member State

Annex 5.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant=MAH

OBSAHOVÉ CHYBY V PREKLINICKÉ/KLINICKÉ DOKUMENTACI

Častá opomenutí z pohledu preklinika

- ☉ Modul 1.6.1. má obsahovat **CV ERA experta**
- ☉ Modul 2.4 má obsahovat **krátký souhrn profilu nečistot** v LL a LP a také toxikologické zdůvodnění/risk assessment pro nečistoty, příp. rozpouštědla překračující limit kvalifikace anebo ICH limit
- ☉ Dále má Modul 2.4 obsahovat **popis bezpečnostního profilu** nových pomocných látek

Procedurální úskalí změn typu II z pohledu klinika

- ☞ Dokumentace ke změně typu II má obsahovat **Klinický přehled**, který **kriticky diskutuje navrhované změny**, které jsou podloženy relevantními literárními zdroji, daty z klinických hodnocení, nebo daty z poregistračního používání přípravku (hlášení nežádoucích účinků, z neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti...).
- ☞ Také není akceptovatelné předkládání literárních referencí bez jejich odpovídajícího shrnutí a diskuze v Klinickém přehledu.

Procedurální úskalí změn typu II z pohledu klinika

- ☉ Pokud jsou předkládána data pro léčivou látku získaná při použití v jiném kontextu, než je uvedené v aktuálně platném SmPC (odlišnosti v léčivé látce, lékové formě, cestě podání, délce podávání/léčby, indikacích ...), je nutné **diskutovat a shrnout relevanci těchto dat ve vztahu ke konkrétnímu přípravku**, pro který je změna předkládána.
- ☉ Není možné, aby změna obsahovala Klinický přehled obecně pojednávající o vlastnostech a/nebo rizicích léčivé látky bez přiměřené **diskuze ve vztahu k navrhovaným změnám v SmPC**.

Procedurální úskalí změn typu II z pohledu klinika

- 👁 Mezi relevantní literární zdroje u změn typu II nepatří SmPC jiných přípravků ani interní dokumenty firmy jako CCDS, CSI apod.
- 👁 Odkaz na uložení zdroje na internetu nepředstavuje plnohodnotné předložení dokumentace, neboť může být nefunkční, pozměněný nebo odstraněný. Je nutné předložit plné znění dokumentu.
- **Tyto změny jsou a nadále budou vráceny k přepracování.**

CHYBY PŘI PODÁVÁNÍ ŽÁDOSTÍ O VÝJIMKU ZE SUNSET CLAUSE (§ 34a ZOL)

Sunset clause

- ☞ Žádost musí být podána ve lhůtě podle § 34a odst. 3 ZoL – tj. od 1. 7. do 30. 9. daného roku
- ☞ Žádost musí obsahovat odůvodnění s ohledem na zákonem stanovené důvody pro možnost udělení požadované výjimky
- ☞ Obecné náležitosti podání – zejm. oprávněná osoba (tj. plná moc zahrnující i sunset clause), elektronický podpis
- ☞ Elektronické podání **vždy** na el. podatelnu Ústavu posta@sukl.cz (**nikoliv** na jiné adresy, zejm. sunset@sukl.cz nebo adresy konkrétních pracovníků)



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