

REG-89 verze 5 Dokumentace předkládaná s žádostí o prodloužení platnosti registrace národně registrovaných léčivých přípravků

Tento pokyn nahrazuje REG-89 verze 4 s platností od 1. 5. 2023.

Tento pokyn je **právně závazný**.

ÚVOD

Cílem tohoto pokynu je definovat rozsah údajů a dokumentace předkládaných Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) v rámci žádosti o prodloužení platnosti registrace **národně registrovaných** léčivých přípravků (dále jen „žádost o prodloužení“).

Rozsah údajů a dokumentace předkládaných Ústavu v rámci žádosti o prodloužení platnosti registrace léčivých přípravků **registrovaných MR/DC procedurami** se řídí dokumentem CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures, který je dostupný na webových stránkách <http://www.hma.eu/95.html>.

LEGISLATIVNÍ RÁMEC

Dle § 32 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), platí rozhodnutí o registraci 5 let ode dne nabytí jeho právní moci. § 34 odst. 1 zákona o léčivech poté stanoví, že platnost registrace může být Ústavem prodloužena po 5 letech na základě přehodnocení poměru prospěšnosti a rizika. Žádost o prodloužení by měla být podaná **nejméně 9 měsíců před uplynutím platnosti rozhodnutí o registraci**, proto žádosti o prodloužení, které budou podány později, Ústav zastaví. Platnost registrace léčivého přípravku v případě nepředložení žádosti o prodloužení v zákonném termínu tedy zanikne uplynutím platnosti rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci (dále jen „držitel“) má povinnost předložit spolu se žádostí aktuální souhrnnou dokumentaci **vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti**, včetně hodnocení údajů obsažených v hlášení podezření na nežádoucí účinky a v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti, jakož i informace o všech změnách zavedených od udělení registrace. Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „registrační vyhláška“), v § 11 stanovuje **rozsah údajů a dokumentace předkládaných spolu s žádostí o prodloužení s odkazem na pokyn Ústavu**, kterým se rozumí tento dokument. K žádostem o prodloužení národně registrovaných léčivých přípravků podávaným od 1. 9. 2013 je třeba předkládat dokumentaci dle požadavků uvedených v tomto pokynu.

Jakmile je platnost registrace jednou prodloužena, je podle zákona o léčivech platná po neomezenou dobu. Ústav však na základě důvodů souvisejících s farmakovigilancí, včetně expozice nedostatečného počtu pacientů dotyčného léčivému přípravku, může rozhodnout o opětovném prodloužení platnosti registrace na dalších 5 let.

POŽADAVKY NA DOKUMENTACI

Držitel je povinen v souladu s čl. 23 směrnice 2001/83/ES a § 33 zákona o léčivech zajistit, aby dokumentace ke každému registrovanému léčivému přípravku byla aktualizována prostřednictvím postupů pro změny registrace během celého životního cyklu přípravku v době zjištění nových údajů, a aby **souhrn údajů o přípravku, příbalová informace a údaje uváděné na obalech přípravku** (tzv. informace o přípravku) byly **aktualizovány v souladu se současnými vědeckými poznatky** včetně závěrů hodnocení a doporučení zveřejňovaných prostřednictvím Evropského webového portálu.

Společně se žádostí o prodloužení má proto držitel povinnost poskytnout aktuální souhrnnou dokumentaci vztahující se k dotčenému léčivému přípravku, která bude obsahovat minimálně níže uvedené dokumenty. Další dokumentaci poskytne držitel na vyžádání, pokud je to považováno za nezbytné k doplnění hodnocení prospěšnosti a rizik. Dokumentace předložená spolu se žádostí o prodloužení se předkládá **v elektronické podobě ve formátu eCTD** dle požadavků stanovených v pokynu Ústavu REG-84 v platné verzi.

Požadavky na jednotlivé dokumenty vychází z registrační vyhlášky a z výše uvedeného pokynu CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures.

Bližší informace o požadavcích na předkládanou dokumentaci:

Modul 1: 1.0 Průvodní dopis

- 1.2 Vyplněný formulář žádosti o prodloužení platnosti registrace**, který je k dispozici na webových stránkách <http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html>. V rámci jednoho formuláře žádosti je možné žádat o prodloužení pouze pro jeden léčivý přípravek (jedno registrační číslo). Jestliže je navrženo revidované znění souhrnu údajů o přípravku (dále jen „SmPC), příbalové informace (dále jen „PIL“) a/nebo údajů uváděných na obalech přípravku z důvodu doporučení experta nebo formální úpravy (např. aktualizace QRD šablony, implementace upozornění dle Excipient Guideline), uvede se ve formuláři žádosti přesné znění původního i navrhovaného textu. Seznam všech revidovaných znění je rovněž možné předložit jako samostatný dokument přiložený k formuláři žádosti v podobě tabulky (s uvedením stávajícího a navrhovaného textu). Jakékoliv změny neuvedené v seznamu nebudou považovány za součást žádosti o prodloužení. Formulář žádosti o prodloužení zahrnuje také prohlášení, které musí být podepsané oprávněnou osobou, že jakost přípravku s ohledem na postupy výroby a kontroly je pravidelně aktualizována změnami za účelem zohlednění technického a vědeckého pokroku a že přípravek vyhovuje současným pokynům Výboru pro humánní léčivé přípravky (dále jen „CHMP“) pro jakost.

K formuláři žádosti je nezbytné předložit následující přílohy:

- **Seznam registrovaných variant přípravku** v tabulkovém formátu
- **Podrobnosti o kontaktních osobách:**
 - Kvalifikovaná osoba v Evropském hospodářském prostoru (dále jen „EHP“) pro farmakovigilanci
 - Kontaktní osoba v EHP pro řešení závad a stahování přípravku z oběhu
 - Kontaktní osoba v EHP pro veřejně přístupnou odbornou informační službu o přípravku
- **Seznam členských států Evropské unie / Norsko / Island, kde je přípravek uváděn do oběhu, s uvedením, které varianty jsou v oběhu a od kdy**
- **Chronologický seznam všech poregistračních žádostí** podaných od udělení registrace nebo od posledního prodloužení: seznam všech schválených nebo běžících změn registrací typu IA, IA_{IN}, IB a typu II, rozšíření registrace, oznámení

změny příbalové informace a/nebo údajů uváděných na obalu přípravku a pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku (dále jen „PSUR“) s uvedením čísla procedury (pokud existuje), data předložení, data schválení (pokud bylo schváleno) a stručného popisu změny

- **Chronologický seznam podmínek / poregistračních závazků** předložených od udělení registrace nebo od posledního prodloužení s uvedením rozsahu, jejich stavu, data předložení a data vyřešení (pokud existují)
- **Revidovaný seznam všech zbývajících podmínek / poregistračních závazků** (pokud existují)
- **Prohlášení nebo, je-li k dispozici, doklad o dodržování podmínek správné výrobní praxe** (dále jen „SVP“), ne starší než 3 roky, pro výrobce léčivého přípravku uvedené(ho) ve formuláři žádosti vydané(ý) příslušnou autoritou v EHP nebo příslušnou autoritou ve státě, který má s EU uzavřenou dohodu o vzájemném uznávání inspekci SVP (dále jen „stát s MRA dohodou“); odkaz na databázi EudraGMDP postačí, je-li k dispozici
- **Pro výrobní místa mimo EHP nebo státy s MRA dohodou** seznam posledních inspekci SVP s uvedením data, inspekčního týmu a výsledku inspekce
- V souladu s čl. 46 odst. f) směrnice 2001/83/ES a § 64 písm. l) zákona o léčivech musí výrobci (usazení v EHP) používat jako výchozí suroviny pouze léčivé látky vyrobené v souladu s podrobnými pokyny správné výrobní praxe pro výchozí suroviny, přijatými Evropskou unií. Požaduje se předložení těchto prohlášení:
 - **Prohlášení kvalifikované osoby (QP) každého z výrobců uvedených ve formuláři žádosti, kde se léčivá látka používá jako výchozí surovina.**
 - **Prohlášení kvalifikované osoby (QP) výrobce (výrobců), který je uvedený ve formuláři žádosti jako odpovědný za propouštění šarží.**

Tato prohlášení by měla uvádět, že všichni výrobci léčivé látky uvedení ve formuláři žádosti dodržují podrobné pokyny správné výrobní praxe pro výchozí suroviny, přičemž výroba zahrnuje úplnou i dílčí výrobu, dovoz, rozdělování, balení nebo úpravy balení před použitím v léčivém přípravku, včetně přebalování nebo přeznačování prováděné distributorem. Tyto požadavky se nevztahují na výchozí suroviny vyrobené z krve nebo krevních složek.

Pozn. Ve formuláři žádosti musí být uvedeni všichni výrobci léčivého přípravku a léčivé látky (léčivých látek) s uvedením prováděných činností, a to v souladu se schváleným výrobním řetězcem. Předložení žádosti o prodloužení nenahrazuje povinnost předkládat žádosti o změny registrace týkající se výrobního řetězce.

1.3.1 Souhrn údajů o přípravku, příbalová informace, údaje uváděné na obalech

Držitel musí předložit odpovídající návrh SmPC, PIL a údajů uváděných na obalech léčivého přípravku v českém jazyce s vyznačenými změnami oproti poslední schválené verzi ve formátu MS Word. Povolené jsou pouze změny v informacích o přípravku na základě doporučení experta (viz Modul 2.4 a 2.5) nebo formální úpravy (např. aktualizace QRD šablony, implementace upozornění dle Excipient

Guideline). Jiné změny, pro které je nezbytné předkládat v souladu s Pokyny Komise (pro různé kategorie změn, pro provádění postupů stanovených v nařízení Komise (ES) č. 1234/2008) dokumentaci vyžadující posouzení (Modul 4 nebo 5), nejsou v rámci žádosti o prodloužení dovoleny, protože předložení žádosti o prodloužení nenahrazuje povinnost předkládat žádosti o změny registrace týkající se SmPC, PIL a údajů uváděných na obalech léčivého přípravku.

1.3.2 Grafické návrhy obalů léčivých přípravků (mock-upy)

V rámci žádosti o prodloužení není předložení mock-upů vyžadováno. Pokud budou mock-upy součástí předložené dokumentace, budou podléhat standardnímu hodnocení. Pokud bude při posouzení žádosti o prodloužení zjištěno, že je předložení mock-upů potřeba, může být držitel Ústavem vyzván k jejich předložení.

V rámci žádosti o prodloužení je možné změnit design mock-upů, zavést vícejazyčné obaly, změnit počet jazyků, ve kterých jsou uvedené údaje na obalu, nebo zavést cizojazyčný obal.

Předložení mock-upů se řídí požadavky stanovenými v pokynu Ústavu REG-96 v platné verzi.

1.4 Informace o expertech

1.4.1 Informace o expertovi pro jakost (vč. podpisu a CV)

1.4.2 Informace o expertovi pro prekliniku (vč. podpisu a CV) – pouze pokud je předložen dodatek k preklinickému přehledu (Modul 2.4)

1.4.3 Informace o expertovi pro kliniku (vč. podpisu a CV)

Modul 1.4.3 nemusí být předložen pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 zákona o léčivech (čl. 14 směrnice 2001/83/ES).

1.8.2 Plán řízení rizik (dále jen „RMP“)

U léčivých přípravků, pro které existuje plán řízení rizik, se požaduje, aby držitel spolu s žádostí o prodloužení předložil aktualizaci RMP s ohledem na přehodnocení celkového poměru prospěšnosti a rizika daného léčivého přípravku. Pokud se držitel na základě analýzy údajů a s ohledem na poslední předloženou aktualizaci RMP domnívá, že není potřeba změnit poslední verzi RMP, uvede v průvodním dopisu a v Modulu 1.8.2 odpovídající zdůvodnění. V takovém případě předloží prohlášení, že současný RMP zůstává beze změn v platnosti. Přesto však může během posouzení předložené dokumentace vyplynout potřeba aktualizace RMP a Ústav si ji může vyžádat.

Formát a obsah RMP by měl splňovat požadavky stanovené Prováděcím nařízením Komise o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice 2001/83/ES a pokyny v Modulu V správné farmakovigilanční praxe (dále jen „GVP“).

Pokud přípravek nemá RMP a RMP není pro daný přípravek požadován, uvede to držitel v průvodním dopisu a v Modulu 1.8.2.

Modul 1.8.2 nemusí být předložen pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 a 30 zákona o léčivech (čl. 14 a 16a směrnice 2001/83/ES).

Modul 2: 2.3 Dodatek k celkovému souhrnu o jakosti

Údaje o jakosti obsažené v Modulu 3 se při prodloužení neaktualizují. Držitel má povinnost aktualizovat tyto údaje průběžně během životního cyklu léčivého přípravku postupem pro změny registrace.

Dodatek musí být podepsaný expertem, jehož životopis je předložen v Modulu 1.4.1.

Dodatek k celkovému souhrnu o jakosti by měl obsahovat prohlášení o splnění čl. 23 směrnice 2001/83/ES a § 33 zákona o léčivech, který ukládá držiteli, aby „přihlížel k vědeckému a technickému pokroku a prováděl veškeré změny, které mohou být požadovány, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat v souladu s obecně uznávanými vědeckými metodami“.

Dodatek by měl dále obsahovat:

- potvrzení, že veškeré změny týkající se jakosti přípravku byly provedeny v souvislosti se žádostí o změnu registrace, případně že přípravek vyhovuje současným pokynům CHMP pro jakost,
- platné schválené specifikace léčivé látky a konečného přípravku (spolu s datem posledního schválení),

Pozn. V dodatku k souhrnu o jakosti musí být uvedeny pouze schválené specifikace, protože předložení žádosti o prodloužení nenahrazuje povinnost předkládat žádosti o změny registrace týkající se specifikací.

- platné schválené kvalitativní a kvantitativní složení léčivých a pomocných látek.

2.4 Dodatek k preklinickému přehledu

Jestliže nebyly získány žádné nové preklinické údaje od data udělení registrace nebo posledního prodloužení, nemusí být předložen dodatek k preklinickému přehledu a tato skutečnost může být uvedena v dodatku ke klinickému přehledu (Modul 2.5).

Pokud je přiložen dodatek k preklinickému přehledu, měl by zahrnovat kritickou diskusi na podporu hodnocení prospěšnosti a rizik daného přípravku s ohledem na jakékoliv nové preklinické údaje shromážděné od data udělení registrace nebo od posledního prodloužení nebo jakékoliv relevantní nové informace z veřejných zdrojů. Dodatek k preklinickému přehledu musí být podepsán expertem, jehož životopis je předložen v Modulu 1.4.2.

Expert by měl potvrdit, že příslušné orgány byly informovány o všech dodatečných údajích (např. výsledcích nových preklinických studií) významných pro posouzení poměru prospěšnosti a rizika.

2.5 Dodatek ke klinickému přehledu

Dodatek ke klinickému přehledu je povinnou součástí žádosti o prodloužení. Tento dodatek by se měl skládat z kritické diskuse o současném poměru prospěšnosti a rizika přípravku v každé schválené indikaci na základě kumulativních údajů o bezpečnosti a účinnosti shromážděných za období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení, s přihlédnutím k údajům předloženým v PSUR, k hlášením podezření na nežádoucí účinky, dodatečným farmakovigilančním činnostem a účinnosti opatření k minimalizaci rizik obsažených v RMP. Dále by měly být uvedeny odkazy na jakékoliv nové veřejně dostupné informace, např. literární odkazy, klinická hodnocení a zkušenosti z klinické praxe nebo novou dostupnou léčbu, které mohou změnit hodnocení poměru prospěšnosti a rizika zveřejněné v době udělení registrace nebo při posledním prodloužení.

Informace musí obsahovat jak pozitivní, tak i negativní výsledky klinických hodnocení a jiných studií ve všech indikacích a populacích a také údaje o použití léčivého přípravku, které není v souladu se schváleným použitím.

Dodatek ke klinickému přehledu by měl obsahovat:

- Přehled inspekci farmakovigilančního systému (datum provedení, inspekční orgán, inspektované místo, typ inspekce a v případě inspekce zaměřené na určité přípravky také seznam daných přípravků) a analýzu dopadu zjištěných skutečností na celkový poměr prospěšnosti a rizika léčivého přípravku.
- Přehled stavu registrace v celosvětovém měřítku: seznam zemí, kde je přípravek registrován a uváděn na trh.
- Opatření učiněná z bezpečnostních důvodů za období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení až do data 90 dní před předložením žádosti o prodloužení: popis významných opatření vztahujících se k bezpečnosti, která měla potenciální vliv na poměr prospěšnosti a rizika schváleného přípravku (např. pozastavení registrace, stažení přípravku z trhu, dočasné zastavení nebo předčasné ukončení klinického hodnocení z bezpečnostních důvodů, problémy vyžadující distribuci informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky)
- Významné změny SmPC (např. bezpečnostní upozornění, kontraindikace, omezení indikace) během období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní před podáním žádosti o prodloužení), nebo změny referenční bezpečnostní informace, které dosud nebyly schváleny v SmPC. Dále mají být uvedeny významné rozdíly mezi referenční bezpečnostní informací a návrhy změn v SmPC.
- Odhadovaná expozice: údaje o kumulativní expozici subjektů v rámci klinických hodnocení i expozice pacientů po uvedení léčivého přípravku na trh. Jestliže se držitel dozví o způsobu používání léčivého přípravku, které je považováno za důležité pro uvedení bezpečnostních údajů, měl by být přiložen stručný popis; takové použití může zahrnovat zejména použití, které není v souladu se schváleným použitím.
- Údaje v souhrnné tabulce: souhrnná tabulka závažných nežádoucích příhod z klinických hodnocení, souhrnná tabulka nežádoucích účinků po uvedení

léčivého přípravku na trh hlášených během období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní před podáním žádosti o prodloužení).

- Souhrn významných zjištění vztahujících se k bezpečnosti a účinnosti z klinických hodnocení a z neinterventních studií: popis jakýchkoli významných zjištění, která měla dopad na provádění klinických studií nebo neinterventních studií. Držitel by měl také uvést, zda byly cíle peregistračních studií bezpečnosti, peregistračních studií účinnosti, studií uvedených ve farmakovigilančním plánu RMP a studií prováděných v rámci stavených podmínek a povinností registrace dosaženy v souladu se schválenými harmonogramy.
- Literatura: přehled bibliografických odkazů za období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní před podáním žádosti o prodloužení), které měly potenciální vliv na poměr prospěšnosti a rizika léčivého přípravku.
- Hodnocení rizik: držitel by měl předložit souhrn všech informací týkajících se důležitých bezpečnostních otázek, hodnocení a charakteristiky rizik a také účinnosti opatření k minimalizaci rizik za období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní před podáním žádosti o prodloužení).
- Hodnocení prospěšnosti: držitel by měl předložit souhrn důležitých informací o účinnosti a efektivitě (včetně informace o nedostatečné účinnosti) za období od udělení registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní před podáním žádosti o prodloužení).
- Poměr prospěšnosti a rizika: diskuse o poměru prospěšnosti a rizika pro schválené indikace na základě výše uvedených informací.
- „Late-breaking“ informace po termínu uzávěru sběru dat: držitel by měl předložit souhrn potenciálně významných zjištění o bezpečnosti, účinnosti a efektivitě, která byla zaznamenána až po datu uzávěru sběru dat ale ještě během přípravy dodatku ke klinickému přehledu.

Držitelům se doporučuje použít jako pokyny pro zpracování výše uvedených částí dodatku ke klinickému přehledu GVP Modul VII pro PSUR.

Výše uvedené části lze z dodatku ke klinickému přehledu vynechat v případě léčivých přípravků registrovaných v souladu s § 27 odst. 1 nebo 7 a § 30 zákona o léčivech (čl. 10(1), 10a a 16a směrnice 2001/83/ES), pokud není pro daný přípravek stanovena povinnost předkládat PSUR v rozhodnutí o registraci nebo pokud není v seznamu referenčních dat Evropské unie (tzv. EURD list) uvedeno, že pro přípravek registrovaný dle výše uvedených ustanovení zákona o léčivech a obsahující dotčenou léčivou látku, nebo kombinaci léčivých látek, je povinné PSUR předkládat.

Pozn. Pokud není pro léčivý přípravek stanovena povinnost předkládat PSUR, má držitel přesto povinnost sledovat bezpečnost daného přípravku, detekovat

a vyhodnocovat signály a v případě potřeby aktualizovat údaje o přípravku příslušnými regulačními postupy.

Dodatek musí být podepsán expertem, jehož životopis je předložen v Modulu 1.4.3. Klinický expert musí mít potřebnou odbornou kvalifikaci a může, ale nemusí, být stejný jako kvalifikovaná osoba pro farmakovigilanci.

Povinnou součástí dodatku ke klinickému přehledu je vždy zpráva klinického experta, ve které potvrdí, že:

- V Modulu 2.5 nejsou uvedeny žádné nové klinické údaje (nebo preklinické, pokud není předložen dodatek k preklinickému přehledu), které mění nebo vyžadují nové hodnocení poměru prospěšnosti a rizik. Jestliže existují nové preklinické údaje, měl by držitel předložit příslušný dodatek k preklinickému přehledu.
- Registrace přípravku může být bezpečně prodloužena po skončení pětiletého období na neomezenou dobu nebo by měly být uvedeny doporučené nebo již zahájené kroky, např. by mělo být specifikováno a odůvodněno doporučení dalšího předložení žádosti o prodloužení po 5 letech. Expert by měl zajistit, že aktualizované hodnocení prospěšnosti a rizik bylo provedeno řádně s přihlédnutím k aktuální souhrnné verzi dokumentace a ke všem relevantním novým informacím.
- Příslušné autority byly informovány o jakýchkoliv dalších údajích, které by byly důležité pro hodnocení prospěšnosti a rizik dotčeného přípravku.
- Informace o přípravku byly aktualizovány v souladu se současným stavem vědeckých znalostí včetně závěrů hodnocení a doporučení zveřejněných na Evropském webovém portálu.

Modul 2.5 nemusí být předložen pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 zákona o léčivech (čl. 14 směrnice 2001/83/ES).

Vzorek přípravku v každém schváleném druhu vnitřního obalu (s výjimkou léčivých přípravků s obsahem omamných a psychotropních látek a dalších případů povolených Ústavem)

POŽADAVKY NA PŘEDLOŽENÍ DOKUMENTACE

- 1) Výše uvedená dokumentace se předkládá **v elektronické podobě ve formátu eCTD dle požadavků stanovených v pokynu Ústavu REG-84 v platné verzi.**
- 2) Žádost o prodloužení může předložit pouze k tomu zmocněná/pověřená osoba. Požadavky na předkládání plných mocí/pověření včetně vzorů plných mocí jsou k dispozici na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/sukl/vzory-plne-moci>.