

REG-89 verze 3 Dokumentace předkládaná s žádostí o prodloužení platnosti registrace

Tento pokyn nahrazuje REG-89 verze 2 s platností od 5. 4. 2016.

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.

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 platnosti registrace by měla být podaná **nejméně 9 měsíců před uplynutím platnosti rozhodnutí o registraci**, proto žádosti o prodloužení platnosti registrace, které budou podány později, Ústav zastaví. Platnost registrace léčivého přípravku v případě nepředložení žádosti o prodloužení platnosti registrace v zákonném termínu tedy zanikne uplynutím platnosti rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost předložit spolu se žádostí aktuální souhrnnou dokumentaci **vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti**, včetně hodnocení údajů obsažených v hlášeních o 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 platnosti registrace s odkazem na pokyn Ústavu**, kterým se rozumí tento dokument. K žádostem o prodloužení platnosti registrace 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 rozhodnutí o registraci je povinen 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 platnosti registrace má proto držitel rozhodnutí o registraci povinnost poskytnout aktuální souhrnnou dokumentaci vztahující k dotčenému léčivému přípravku, která bude obsahovat minimálně níže uvedené dokumenty. Další dokumentaci poskytne držitel rozhodnutí o registraci na vyžádání, pokud je to považováno za nezbytné k doplnění hodnocení prospěšnosti a rizik. Dokumentace předložená spolu se žádostí o prodloužení platnosti registrace se předkládá **v elektronické podobě ve formátu eCTD nebo NeeS** dle požadavků stanovených v pokynu Ústavu REG-84. Požadavky na jednotlivé dokumenty jsou převzaty z pokynu pro prodloužení platnosti registrace vydaného skupinou zástupců příslušných orgánů členských států, koordinující postup registrace

pro vzájemné uznávání registrací členskými státy, který je dostupný na webových stránkách <http://www.hma.eu/95.html>.

Modul 1: 1.0 Průvodní dopis

1.1 Obsah

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 jedné žádosti je možné žádat o prodloužení pouze pro jedno registrační číslo. Žádost musí obsahovat údaje o žadateli, dále údaje upřesňující předmět žádosti a její odůvodnění. 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, uvede se v žádosti přesné znění původního i navrhovaného textu. Seznam všech revidovaných znění je rovněž možné předložit jako samostatný dokument přiložený k žádosti v podobě tabulky (s uvedením stávajícího a navrhovaného textu). Jakékoliv změny neuvedené v seznamu nebudou považovány za součást žádosti o prodloužení. Žádost 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 periodických 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 případně data vyřešení
- 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) v 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 EudraGMP postačí, je-li k dispozici

- **Pro výrobní místa mimo EHP nebo státy s MRA dohodou** seznam inspekci SVP provedených v posledních 5 letech 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 v žádosti, kde se léčivá látka používá jako výchozí surovina.**
 - **Prohlášení kvalifikované osoby (QP) výrobce (výrobců), který je uvedený v žádosti jako odpovědný za propouštění šarží.**

Tato prohlášení by měla uvádět, že všichni výrobci léčivé látky uvedení v 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. V 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 registrace 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 rozhodnutí o registraci musí předložit odpovídající návrh textů SmPC, PIL a údajů uváděných na vnitřním a vnějším obalu léčivého přípravku v českém jazyce s vyznačenými změnami oproti poslední schválené verzi ve formátu MS Word. Povolené jsou pouze změny v textech na základě doporučení experta (viz Modul 2.4 a 2.5), jiné změny nejsou v rámci žádosti o prodloužení dovoleny, protože předložení žádosti o prodloužení nenahrazuje povinnost předkládat žádosti o změny registrace týkající se textů SmPC, PIL a údajů uváděných na obalech léčivého přípravku.

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 neklinickému přehledu (Modul 2.4)

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

1.4.3 Část 1.4.3 modulu 1 nemusí být předložena pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 zákona o léčivech.

1.8.2 Plán řízení rizik (dále jen „RMP“)

U léčivých přípravků, pro které existuje plán řízení rizik, se požaduje, aby držitel rozhodnutí o registraci spolu s žádostí o prodloužení předložil aktualizaci RMP s ohledem na přehodnocení celkového poměru prospěšnosti a rizika daného léčivého přípravku. Pokud se držitel rozhodnutí o registraci 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.

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

Část 1.8.2 Modulu 1 nemusí být předložena pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 a 30 zákona o léčivech.

Modul 2: 2.3 Dodatek k celkovému souhrnu o jakosti

Údaje o jakosti obsažené v Modulu 3 se při prodloužení neaktualizují. Držitel rozhodnutí o registraci 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 rozhodnutí o registraci, 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.
- kvalitativní a kvantitativní složení léčivých a pomocných látek.

2.4 Dodatek k neklinickému přehledu

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

Pokud je přiložen dodatek k neklinickému 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 původní registrace nebo od posledního prodloužení nebo jakékoliv relevantní nové informace z veřejných zdrojů. Dodatek k neklinickému 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 na základě konsolidované verze údajů o bezpečnosti a účinnosti shromážděných za období od udělení původní registrace nebo od posledního prodloužení, s přihlédnutím k údajům předloženým v PSUR, hlášení 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 provedené v době původní 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 v rozporu se schváleným použitím.

Dodatek ke klinickému přehledu by měl obsahovat:

- Přehled inspekcí 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.
- Kroky učiněné z bezpečnostních důvodů za období od původní registrace nebo od posledního prodloužení až do data 90 dní před předložením žádosti o prodloužení: popis významných kroků vztahujících se k bezpečnosti, které měly 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 sdělení pro zdravotníky atd.)
- Významné změny SmPC (např. bezpečnostní upozornění, kontraindikace, omezení indikace atd.) během období od původní 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 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 implementaci bezpečnostních údajů, měl by být přiložen stručný popis; takové použití může zahrnovat zejména použití v rozporu se schváleným použitím.
- Údaje v souhrnné tabulce: souhrnná tabulka závažných nežádoucích příhod z klinických hodnocení i souhrnná tabulka nežádoucích účinků ze zdrojů po uvedení léčivého přípravku na trh hlášených během období od původní registrace nebo od posledního prodloužení.
- Souhrn významných zjištění z klinických hodnocení a z neintervenčních studií: popis jakýchkoli významných zjištění, které měly dopad na provádění klinických studií nebo neintervenčních studií. Držitel by měl také uvést, zda cíle poregistračních studií bezpečnosti, poregistračních studií účinnosti, studií z farmakovigilančního plánu RMP a studií prováděných v rámci podmínek a povinností stanovených při udělení registrace byly dosaženy v souladu se schválenými harmonogramy.
- Literatura: přehled bibliografických odkazů za období od udělení původní 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 charakteristiku rizik a také účinnosti opatření k minimalizaci rizik za období od udělení původní 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 původní registrace nebo od posledního prodloužení (až do data 90 dní

- před podáním žádosti o prodloužení).
- Poměr prospěšnosti a rizika: měla by být předložena diskuse o poměru prospěšnosti a rizika pro schválené indikace na základě výše uvedených informací.
- „Late-breaking“ informace po uzávěrce údajů: držitel by měl předložit souhrn potenciálně významných zjištění o bezpečnosti, účinnosti a efektivitě, které byly zaznamenány až po datu uzávěrky údajů ale ještě během přípravy dodatku ke klinickému přehledu.

Držitelům rozhodnutí o registraci se doporučuje použít jako pokyny pro zpracování výše uvedených částí klinického přehledu správnou farmakovigilanční praxi, Modul VII pro PSUR. Výše uvedené části lze z klinického přehledu vynechat v případě léčivých přípravků registrovaných v souladu s § 27 odst. 1 nebo 7 a § 30 zákona o léčivech, 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 rozhodnutí o registraci 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 jsou uvedeny všechny nové klinické údaje (nebo preklinické, pokud není předložen dodatek k neklinickému přehledu), které mění nebo vyžadují nové hodnocení prospěšnosti a rizik a žádné další nejsou k dispozici. Jestliže existují nové preklinické údaje, měl by držitel rozhodnutí o registraci předložit příslušný dodatek k neklinickému 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.

Část 2.5 modulu 2 nemusí být předložena pouze pro přípravky registrované v souladu s § 28 zákona o léčivech.

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 nebo NeeS dle požadavků stanovených v pokynu Ústavu REG-84 ve verzi aktuální k datu podání žádosti.**
- 2) Pokud bude dokumentace předložena na CD/DVD, nesmí být soubory v souladu s dokumentem TIGes Harmonised Guidance for eCTDSubmissions in the EU zazipované.
- 3) Společně s elektronickou dokumentací je třeba předložit **originál plné moci nebo pověření**, pokud již Ústavu nebyl dříve předložen.