

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

PROCES REGISTRACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ II



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Registrační řízení – procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura

- vyřízení úplného povolenacího řízení v každém jednotlivém členském státě náročné → **procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura**
- možno použít u jakéhokoli léčivého přípravku, s výjimkou technologicky vysoce náročného léčivého přípravku (biotechnologie, genová a buněčná terapie) a s výjimkou inovačního léčivého přípravku (pro indikace AIDS, rakovina, neurodegenerativní onemocnění a diabetes), pro které je povinná centrální procedura podle nařízení EC č. 726/2004
- registraci řeší **Koordinační skupina**, kterou tvoří 1 zástupce z každého členského státu
- zástupci jsou jmenováni na 3 roky a při jednáních mohou být doprovázeni experty

Registrační řízení – procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura

- **pro registraci LP** ve více než 1 členském státě musí žadatel předložit požadovanou **dokumentaci LP** a **seznam zemí**, ve kterých chce přípravek registrovat
- Decentralizovaného postupu registrace **se účastní žadatel, zástupci zemí, ve kterých chce žadatel registrovat přípravek a 1 zástupce referenčního členského státu**, který vypracovává zprávu o hodnocení léčivého přípravku
- V případě, že je **léčivý přípravek v referenčním členském státě již registrován**, postupuje se podle **procedury vzájemného uznávání**:
 - Referenční členský stát do 90 dnů od obdržení žádosti o registraci připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení a předá ji spolu se schválenými texty SPC, označení a příbalové informace všem zemím, ve kterých chce žadatel přípravek registrovat a tyto země mají předloženou registraci uzнат

Registrační řízení – procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura

- V případě, že **není LP registrován v žádném členském státě**, postupuje se podle **decentralizované procedury**:
 - 1 stát, ve kterém má být přípravek registrován se vybere jako referenční členský stát, který do 120 dnů vypracuje návrh zprávy o hodnocení léčivého přípravku, SPC, text označení i příbalové informace a vše předá žadateli a ostatním státům, ve kterých má být přípravek registrován
- V obou případech **zúčastněné členské státy do 90 dnů schválí předložený návrh** na registraci, informují o tom referenční členský stát, který po obdržení potvrzení o schválení od všech zúčastněných zemí ukončí povolovací proceduru a informuje o tom žadatele.
- **Do 30 dnů od schválení rozhodnou zúčastněné členské státy o registraci** léčivého přípravku.

Registrační řízení – procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura

- V případě, že **zúčastněný členský stát nemůže z důvodu potencionálního závažného rizika pro zdraví veřejnosti odsouhlasit** předloženou zprávu o hodnocení, SPC, text označování nebo příbalovou informaci během uvedených 90 dnů, předá ostatním (žadateli a všem ostatním zúčastněným zemím) detailní zdůvodnění svého rozdílného stanoviska
- **sporné body** sděleny **Koordinační skupině**, v rámci které musí zúčastněné země i referenční stát usilovat o dosažení dohody
- V případě, že **není možné dosáhnout shody**, je informována EMEA, aby uplatnila postup pro řešení neshodných stanovisek – tzv. „**forced arbitráž**“

Registrační řízení – centralizovaná procedura

- **Centralizovaný postup Společenství je povinný pro registraci LP:**
 - **vyrobených špičkovou technologií, zvláště pro přípravky, které jsou výsledkem biotechnologických procesů,**
 - **určených pro terapii vzácných onemocnění,**
 - **obsahujících zcela novou účinnou látku (neregistrovanou v rámci Společenství) s indikací léčby syndromu získané imunodeficience, nádorových onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, diabetu, autoimunitních onemocnění a dalších poruch imunity a virových onemocnění,**
 - **veterinárních, používaných pro epizootická onemocnění.**

Registrační řízení – centralizovaná procedura

- Centralizovaný postup Společenství je **volitelný** pro registraci LP:
 - představujících terapeutickou inovaci,
 - neinovačních,
 - generických,
 - veterinárních, obsahující novou účinnou látku
- Centralizovaný postup byl zaveden **z důvodu udržení vysoké úrovně vědeckého hodnocení** uvedených LP v EU
- je vyžadován **jednotný název** LP pro všechny státy Společenství

Registrační řízení – centralizovaná procedura

- **Výlučná odpovědnost** svěřena **Výboru pro humánní léčivé přípravky** (Výboru pro veterinární LP, Výboru pro LP pro vzácná onemocnění, Výboru pro rostlinné LP)
- **Stanovisko** příslušného výboru o registraci je vydáno **do 210 dnů** (nejdříve za 80 dnů, mimo výjimek) od obdržení platné žádosti
- **do 15 dnů** po obdržení stanoviska může žadatel písemně **požádat o přezkoumání** stanoviska a **do 60 dnů** zaslat **odůvodnění přezkoumání**
- Po rozhodnutí o registraci mají **členské státy 22 dnů** k předložení připomínek

Registrační řízení – centralizovaná procedura

- **Období platnosti registrace Společenství je pro všechny státy Společenství zpočátku omezené na dobu pěti let, po jejímž uplynutí a prodloužení má registrace v zásadě neomezenou platnost**
- stejně platí, že jakákoliv registrace je považována za neplatnou, pokud nevedla ve třech po sobě jdoucích letech k uvedení LP na trh nebo daný přípravek není 3 roky skutečně přítomen na trhu (výjimky jsou možné)

Změny registrace

- **Před jakoukoli změnou** v obsahu stávající schválené dokumentace je držitel rozhodnutí o registraci **povinen požádat SÚKL (ÚSKVBL) o její schválení**
- **Pro každou změnu** je vyžadována **samostatná žádost s výjimkou** případů, kdy jsou touto změnou bezprostředně vyvolány další změny, tzv. **změny navazující**.
- v žádosti musí být **uveden den**, od kterého se zamýšlí uvádět do oběhu **pouze přípravek s uskutečněnou změnou**
- Změny jsou rozděleny na typ **IA, IB a II (REG 76)**

Změny registrace

- Mezi změnu typu IA např. patří změna velikosti šarže léčivé látky nebo meziproduktu do desetinásobku oproti původní velikosti šarže
 - Je-li změna velikosti šarže více než desetinásobek, jedná se o změnu IB
 - musí platit, že ve výrobním postupu se bude jednat jen o takovou změnu, která je vyvolaná přechodem na větší výrobní šarži, např. použitím zařízení jiné velikosti
 - výsledky zkoušek alespoň 2 šarží odpovídající specifikaci
 - nesmí být léčivou látkou biologická látka
 - změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu
- Doba **schválení je do 30 dnů** (nezamítnuto = schváleno)

Změny registrace

- Doba schválení složitějších změn typu **II je do 3 měsíců**
- Mezi změny typu II patří **všechny ostatní neuvedené změny, kromě** následujících změn, u kterých se významně mění povaha, vlastnosti nebo způsob použití přípravku a pro které je nutno podat **novou žádost o registraci**:
 - přidání nebo vypuštění jedné nebo více léčivých látek,
 - nahrazení léčivé látky její odlišnou solí,
 - nahrazení biologické látky nebo biotechnologického produktu jinou mírně odlišnou molekulovou strukturou,
 - změna nebo přidání nové síly, nové cesty podání
 - změna lékové formy nebo nová léková forma přípravku,
 - a další

Změny registrace

- **Léčivý přípravek odpovídající dokumentaci před provedením změny lze, pokud nebylo v rozhodnutí o změně registrace stanoveno jinak, nadále uvádět na trh nejdéle po dobu 180 dnů**
- **V případě rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat musí držitel rozhodnutí o registraci neodkladně a prokazatelně informovat SÚKL (ÚSKVBL). Neobdrží-li do 24 hod jejich nesouhlas, mohou být provedena neodkladná bezpečnostní opatření, neprodleně pak podání žádosti o schválení změny**

Převod registrace

- osoba, na kterou se registrace má převést, **musí mít bydliště** nebo být usazena **na území Společenství**
- **zvláštní důraz** se klade na doložení plánu převodu povinností v oblasti **farmakovigilance**
- k žádosti musí být přiloženy návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení a příbalové informace, které se **nesmí** mimo administrativních údajů **lišit** od původních dokumentů
- SÚKL (ÚSKVBL) vydá **do 30 dnů** ode dne doručení žádosti **rozhodnutí**

Souběžný dovoz LP

- Podmínky:
 - LP musí být současně **registrován v ČR i v členském státě**
 - dovoz **nesmí být zajišťován držitelem rozhodnutí o registraci LP v ČR**
 - LP musí mít **shodný název, podobný vzhled a grafickou úpravu obalu**
 - LP musí být **vyráběn shodnými výrobci** jako přípravek registrovaný v ČR

Souběžný dovoz LP

- V **žádosti** o povolení souběžného dovozu se uvede:
 - **identifikační údaje o přípravku** souběžně dováženém i registrovaném v ČR,
 - vzorky přípravků,
 - **návrh příbalové informace v českém jazyce,**
 - **seznam výrobců podílejících se na přebalování,**
 - **způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance**
- **Platnost** povolení je **5 let** (lze opakovaně prodlužovat)
- povolení zaniká se zrušením, pozastavením nebo zánikem registrace přípravku v ČR nebo v členském státě nebo na žádost

Obsah a členění úplné registrační dokumentace humánního LP

- Modul 1: administrativní údaje
- Modul 2: souhrny
- Modul 3: chemická, farmaceutická a biologická dokumentace
- Modul 4: neklinická dokumentace
- Modul 5: klinická dokumentace

Modul 2: souhrny

- **Cílem je:**
 - shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5
 - poskytnout zprávy a přehledy sestavené odborníky
 - rozebrat kritické body předložené dokumentace
- Modul musí obsahovat **křížové odkazy** na informace obsažené v hlavní dokumentaci (modul 3, 4 a 5)

Údaje uváděné na obalu humánních léčivých přípravků a v příbalové informaci

- **nejsou přípustné jakékoli prvky reklamního charakteru**
- upozornění, že přípravek musí být uchováván **mimo dosah dětí**
- **Na vnitřním obalu** se uvádějí všechny údaje uvedené u vnějších obalů. Výjimky tvoří blistry, ampule a ostatní obaly, které neumožňují čitelné umístění všech údajů.
- **údaje uvedené v příbalové informaci** přípravků musí být **v souladu se souhrnem údajů o přípravku**

Vybrané správní poplatky

- **2000,- Kč** se vybírá u všech přípravků, včetně homeopatického přípravku za:
 - žádost o registraci (poplatek se nevybírá, jde-li o léčivý přípravek pro vzácná onemocnění, tzv. „orphan drug“)
 - žádost o změnu rozhodnutí o registraci
 - žádost o prodloužení platnosti rozhodnutí o registraci
 - žádost o převod registrace
 - žádost o povolení souběžného dovozu
- **1000,- Kč** se vybírá u všech přípravků, včetně homeopatického přípravku za:
 - žádost o zrušení rozhodnutí o registraci