

Worksharing procedúra „deľba práce“

Mgr. Petra Dočolomanská

Sekcia registrácie liekov, Oddelenie koordinácie postregistračných procesov
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

petra.docolomanska@sukl.sk

**SARAP – Modul 1/2022– Novinky v oblasti registrácie liekov a
postregistračná kontrola liekov, 07. jún 2022**

DoubleTree by Hilton, Bratislava



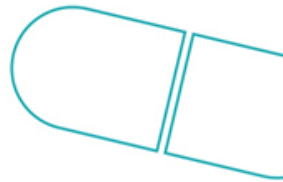
Vyhlásenie o záujmoch / DoI

- Vyhlasujem, že táto prezentácia obsahuje výlučne moje porozumenie danej témy a v žiadnom prípade nereprezentuje oficiálne stanoviská CMDh k tejto téme.
- I hereby declare, that this presentation includes only my personal interpretation of the topic(s) and does not represent any official opinions of CMDh.

Nariadenie Komisie (ES) č. 1234/2008

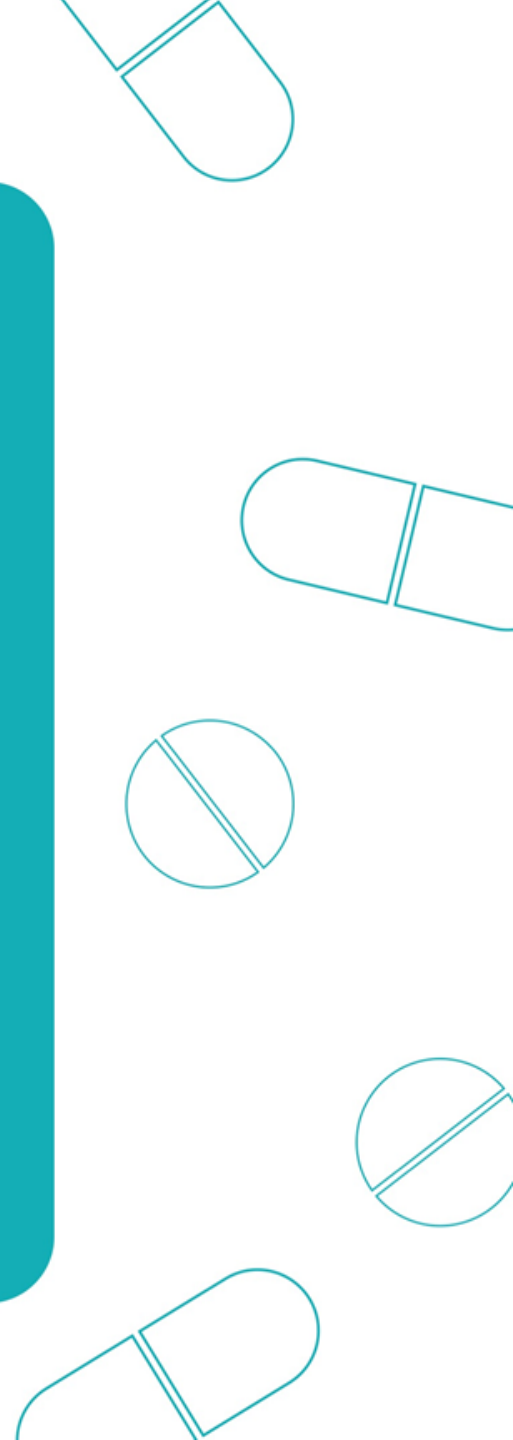
Článok 20

- držiteľ rozhodnutia o registrácii môže podať zmenu typu IB, alebo zmenu typu II, alebo kombináciu zmien pre viaceré lieky
- kombinácia zmien môže obsahovať aj zmenu/y typu IA, ale nie výlučne tento typ, a ani rozšírenie radu
- môžu byť zahrnuté lieky registrované čisto národne, MRP/DCP aj centralizovanou registráciou



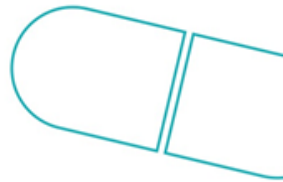
Iné pramene

- zákon 362/2011 §55 (1)
- CMDh – Procedural Guidance – Variation Procedure – BPG Chapter 7
- CMDh - Q&A (Variations) (hlavne časť 4)
- EMA – Post-authorisation – Variations – Worksharing Q&A



Prečo WS?

- odstránenie duplicitných posudzovaní a neharmonických výstupov
- šetrenie kapacít NCA
- možnosť harmonizácie textov (národne registrované originály)
- časová harmonizácia
- celkové zvýšenie efektivity
- (mínus) väčšia komplexnosť prípravy procesu



Zoskupenie zmien alebo worksharing?

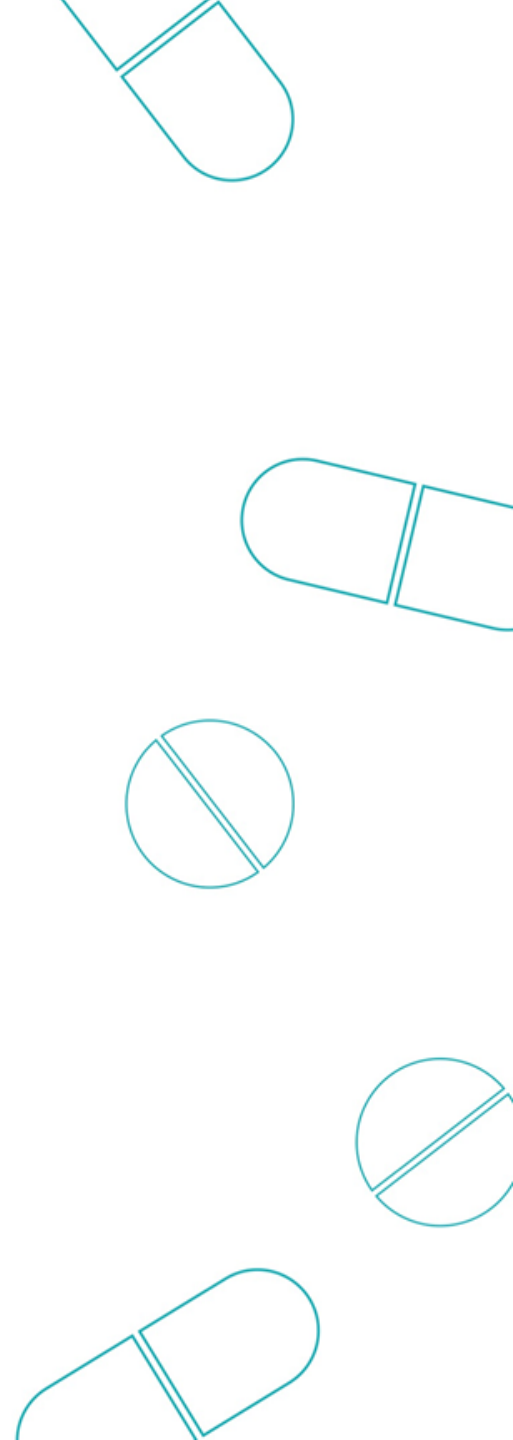


G

- 1 MAH – 1 liek
 - Viac IA, IA_{IN} zmien
- 1 MAH – 1 liek
 - IA, IA_{IN}, IB a II zmeny z Annexu III
- 1 MAH – viac liekov
 - IA alebo IA_{IN} zmena
- 1 MAH – viac liekov
 - viac identických IA, IA_{IN} zmien

WS

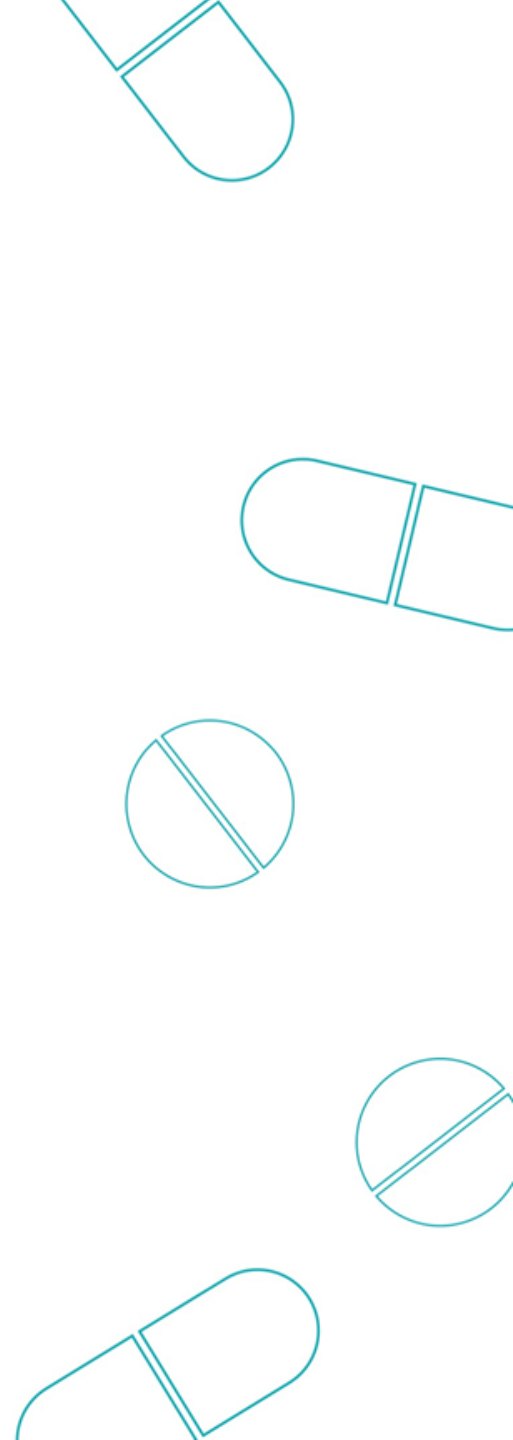
- 1 MAH – **viac liekov**
 - **IB, II** zmeny (prípadne, súčasťou skupiny zmien môžu byť aj IA, IA_{IN})



Pred podaním WS



- Aké zmeny, aké lieky?
- Kto bude RMS?
- Prípadná konzultácia s RMS?

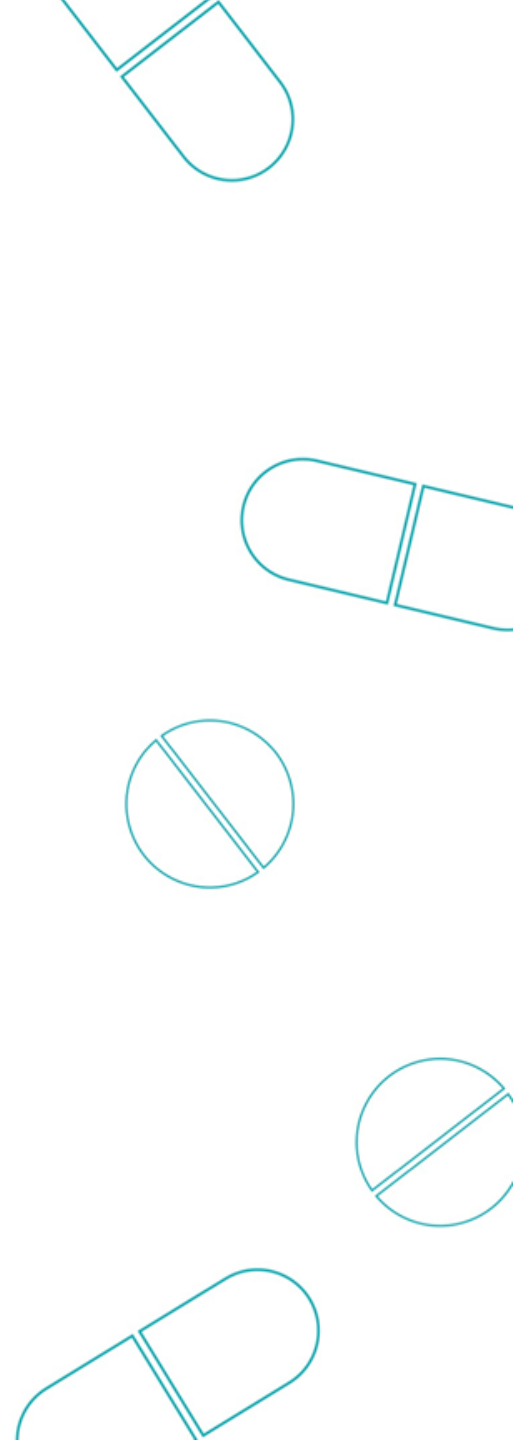


Postrehy SK (RMS)



- Pozor na *unforeseen* zmeny
 - nevyberať klasifikáciu z SK zoznamu z-zmien, ale CMDh zoznamu
- Vybraná RMS musí mať platnú registráciu lieku z WS
- Zmeny vo WS sa musia týkať rovnako všetkých liekov zahrnutých vo WS

„....the same change(s) will apply to the different medicinal products concerned, with either **no or limited need for assessment of a potential product-specific impact.**“

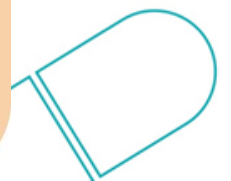
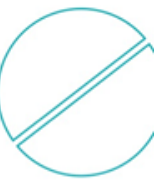
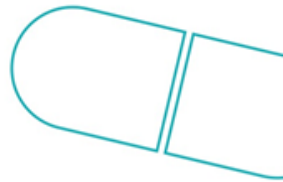


Podanie Letter of Intent

- Predpísaná štruktúra
- List of concerned marketing authorisations.
- Explanation as to why all concerned marketing authorisations are considered to belong to the same holder (as per Commission Communication 98/C 229/03) .
- Description of the variation. ***(čím detailnejšie tým lepšie)***
- List of proposed reference authorities in preferred order.

In case the preferred reference authority has not granted a marketing authorisation for all concerned marketing authorisations, the MAH should explain the choice of the preferred reference authority.

- Explanation as to why the holder believes that a worksharing procedure is suitable.
- Planned submission date



Formulár Letter of Intent sa nachádza:

• na stránke [EMA](#)

• na stránke [CMDh](#)

The screenshot shows the EMA website's 'Variations' section. On the left, a blue sidebar contains a menu with items: 'authorisation application', 'Templates for assessors', 'Transparency', 'Transferring a marketing authorisation', 'Variations' (expanded), 'Article 5 procedure', 'Grouping of variations', 'Variations regulation', 'Type-IA variations', and 'Type-IB variations'. The main content area has a light blue header with the text 'CMDh'. Below the header, there is a list of links: 'About CMDh', 'Statistics', 'Agendas and Minutes', 'Press Releases', 'COVID-19', 'BREXIT', 'Procedural Guidance', 'CMDh-Referrals', 'Product Information', and 'Advice from CMDh'. The 'Templates' link is highlighted in blue. Below this, there is a link for 'Applications for MA'. The main text area contains a bulleted list of requirements for the Letter of Intent, followed by a paragraph explaining that a template is available on the Agency's website and can be accessed via the EMA Service Desk. It also mentions that if the user does not have an EMA Account, they can create one via the EMA Account Management portal. A final paragraph states that upon receipt of the letter of intent, the Product Lead will review and decide whether the proposed worksharing procedure is acceptable.

- explanation that all MAs belong to the same MAH;
- explanation / justification for suitability of worksharing;
- rapporteurs' reference Member States (RMSs) and national competent authorities of the medicinal products concerned, if applicable;
- MAH target submission date;
- MAH contact person for the worksharing procedure.

A template for such a [W](#) letter of intent is available on the Agency's website. To submit your request, raise a ticket via [EMA Service Desk](#), using the Question option. The Type of question to be selected is "Request for high-level procedure or ASMF number" followed by sub-option "Workshare Procedure number". The letter of intent should be attached to the EMA Service Desk ticket.

If you do not have an EMA Account, you may create one via the [EMA Account Management portal](#).

Upon receipt of the letter of intent, the Product Lead (if the worksharing procedure contains at least one Type II variation) will review and decide whether the proposed worksharing procedure is acceptable. For worksharing procedures not including a Type II variation, the Agency appoints a Procedure Manager. Subsequently, the Agency will initiate the Rapporteur

The screenshot shows the CMDh website's 'VARIATIONS' section. It features a blue header with a user profile icon and the text 'CMDh'. Below the header, there is a list of links: 'About CMDh', 'Statistics', 'Agendas and Minutes', 'Press Releases', 'COVID-19', 'BREXIT', 'Procedural Guidance', 'CMDh-Referrals', 'Product Information', and 'Advice from CMDh'. The 'Templates' link is highlighted in blue. Below this, there is a link for 'Applications for MA'. The main content area has a light blue header with the text 'VARIATIONS'. Below this, there is a section titled 'Variation applications' with a bulleted list of links: 'Cover letter for Variation Applications in the Mutual Recognition Procedure (June 2020)', 'Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure (June 2019)', and 'Link to EMA website for Template cover letter for worksharing including CAPs and MRPs'. Below this, there is a section titled 'Worksharing procedure to RMS according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008' with a bulleted list of links: 'Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure (June 2019)' and 'Link to EMA website for Template cover letter for worksharing including CAPs and MRPs'.

VARIATIONS

Variation applications

- [Cover letter for Variation Applications in the Mutual Recognition Procedure](#) (June 2020)
- [Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure](#) (June 2019)
- [Link to EMA website for Template cover letter for worksharing including CAPs and MRPs](#)

Worksharing procedure to RMS according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008

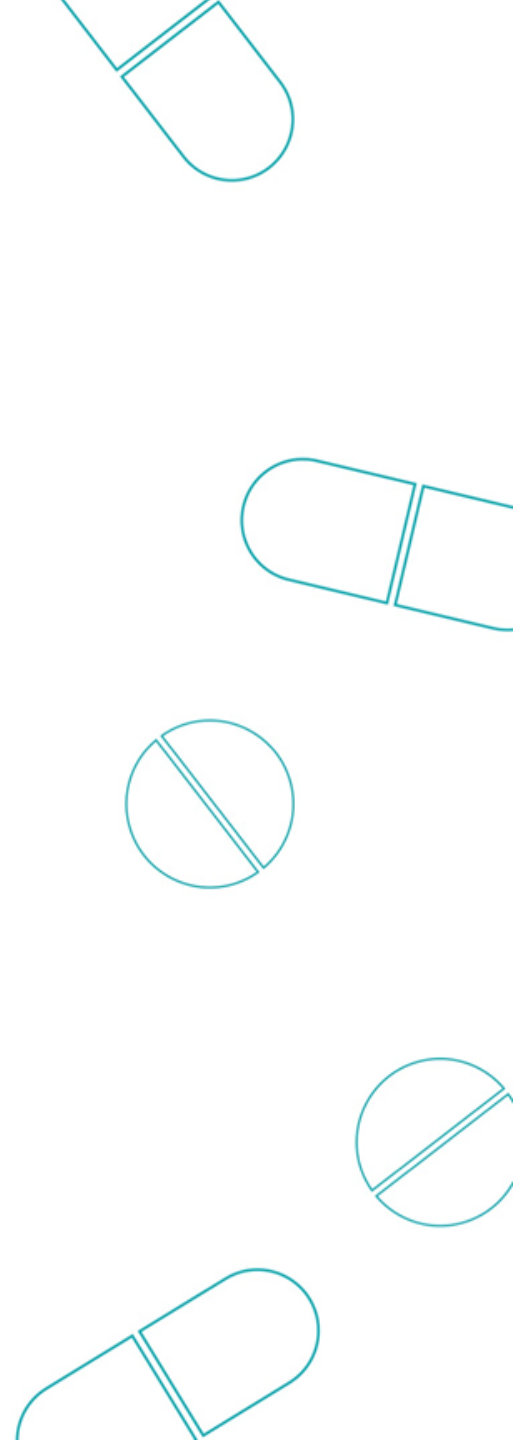
- [Template of letter of intent for the submission of a worksharing procedure](#) (June 2019)
- [Link to EMA website for Template cover letter for worksharing including CAPs and MRPs](#)

https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/template-letter-intent-work-sharing-procedure_en.docx

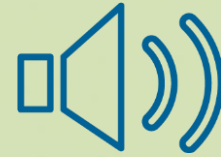
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Templates/Variations/CMDh_162_2010_Rev05_06_2019_Art._20_WS_Lol.docx

Posúdenie Lol

- 7 dní od prijatia
- SK skúsenosť – zväčša dlhší čas –
doplnenie údajov o zmene
- RMS sa vyjadrí k prijatiu úlohy
hlavného hodnotiaceho štátu pre
proces a pridelí WS procedurálne číslo
- RMS informuje koordinačnú skupinu
CMDh

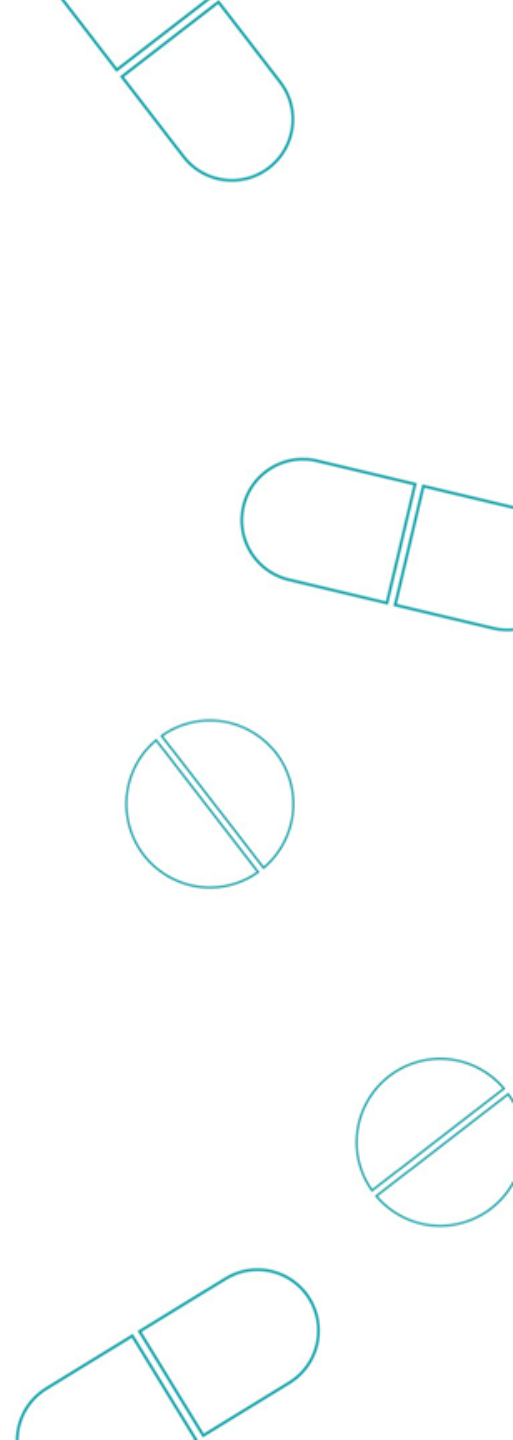


Postrehy SK (RMS)



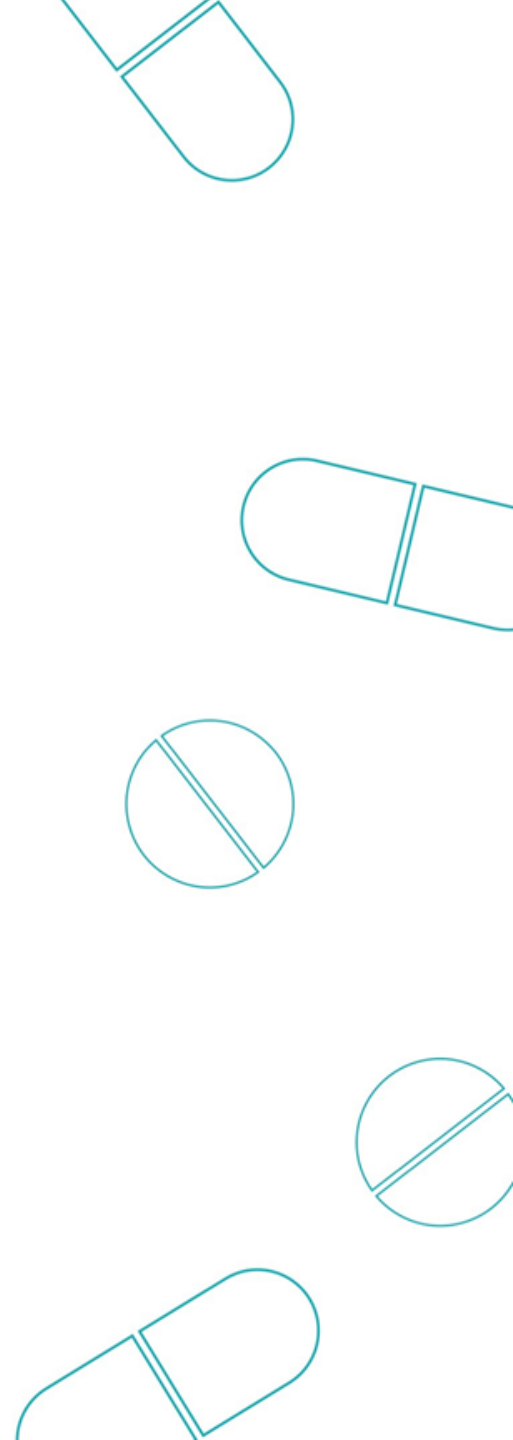
- Present/proposed stav je zväčša príliš stručný, present stav niekedy neobsahuje stav schválený u nás
- Zaradenie národne špecifických zmien (SK nemá ako posúdiť pri WS s národnými registráciami pre druhé registrácie bez podpornej dokumentácie)
- Ak MAH navrhuje aj z-zmenu, ktorá ešte nebola posúdená CMDh, je potrebné nasledovať BPG Chapter 8

„The variation application form must reflect the ‘present’ and ‘proposed’ situation applicable to all marketing authorisations included in the worksharing procedure.“



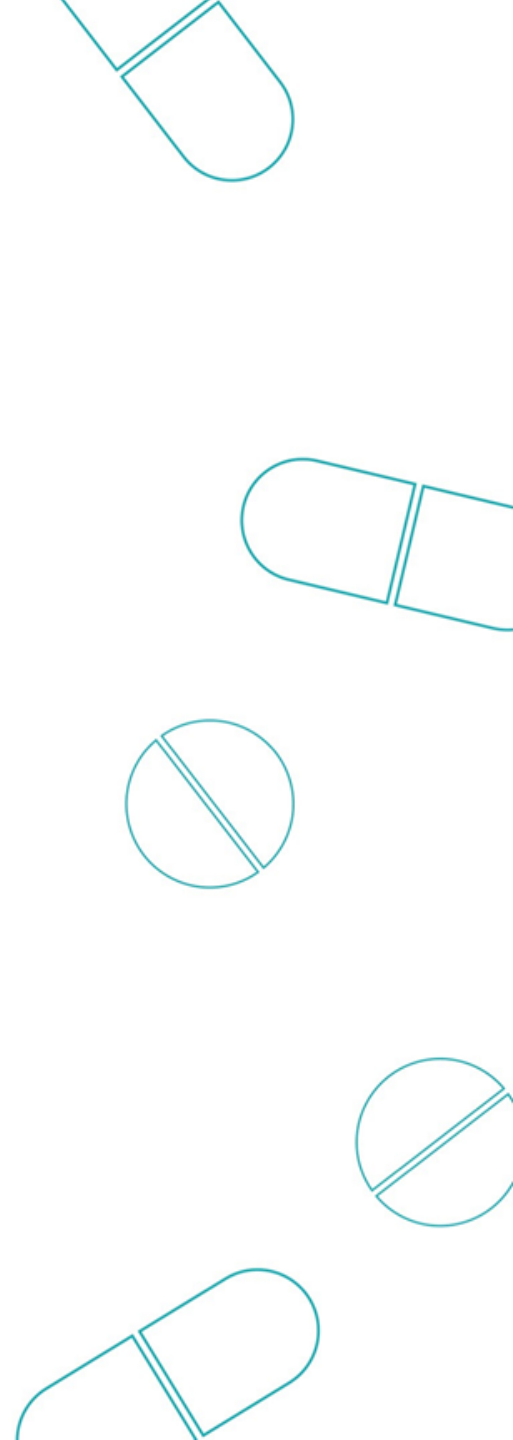
Podanie a hodnotenie WS

- Validácia (cover letter, enAPP, skAPP, suppdoc /pre každý liek, ak je to relevantné/, PI)
- výber TT (zväčša 60 dní, niekedy 30 dní ako pre IB)
- Hodnotiaca správa – pri IB zmenách vo forme informácie v e-maile, pri II zmenách PVAR a FVAR



Is it possible to use the worksharing procedure to harmonise different nationally approved stand-alone (“originators”) product informations and if so how should they be submitted? Q&A 4.21 (rev.12/2021)

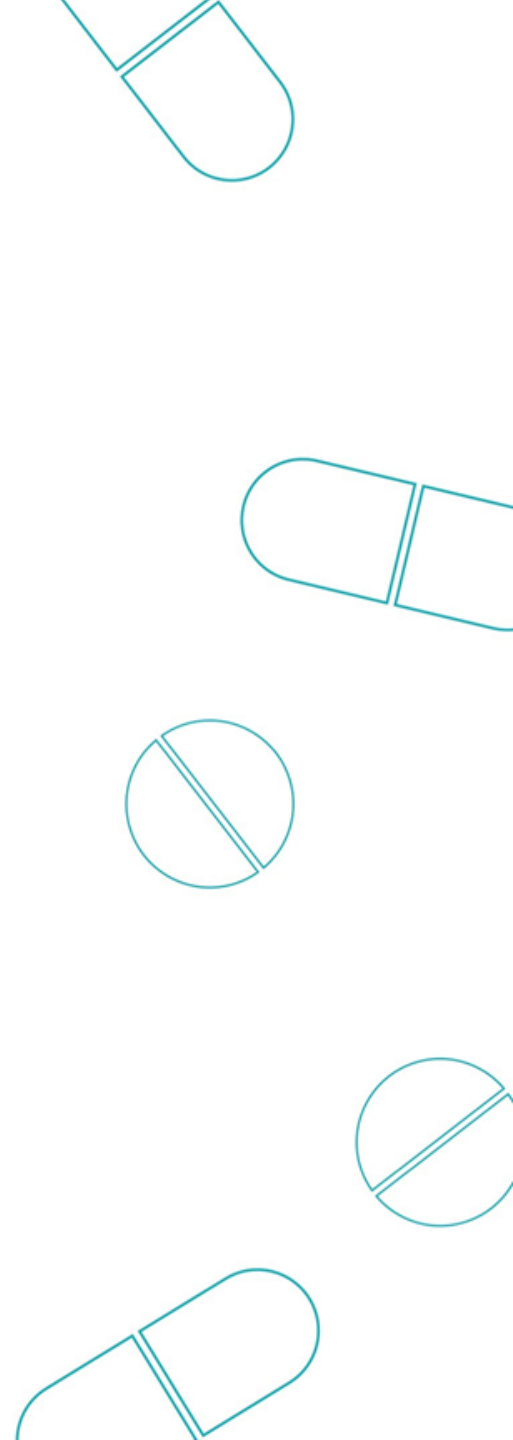
- workplan 2020, 2025
- Harmonizačný WS v situáciách národne registrovaných liekov (s vlastnou dokumentáciou)
- Klinické údaje, ktoré sú úplne nové (t.j. ani v jednom zo zúčastnených liekov) nebudú prijímané v tejto procedúre (musí byť samostatná s podpornou doku)
- Pravidlá v Q&A



Postrehy SK (RMS)

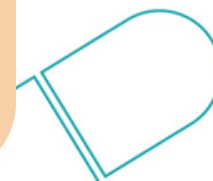
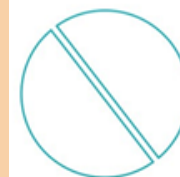
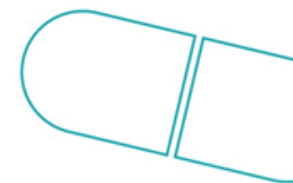
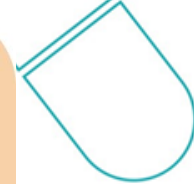



- pri zaradení len národne registrovaných liekov do WS (pri editoriálnych zmenách, neharmonizačných) – SK posúdi iba present/proposed stav (textové) – nevydáva common text
- Info pre MAH – niekedy sa vo výmere národne registrovaného lieku môže okrem „xxxx/WS“ procedurálneho čísla vyskytnúť aj „999x/WS“ číslo navyše – nejde o chybu



WS s centralizovane registrovaným liekom

- EMA = RMS
- Podanie balíka dokumentácie cez eSubmission Gateway
- Podanie skAPP + eVAR stále platí – aby nedošlo k narušeniu prepojení v db a bol zachovaný systém príjmu a evidencie procesov



„The miracle is this:
The more we share the
more we have.“ 

L. Nimoy

Nezrovnalosti pri spolupráci MAH a SRL

Prierez jednotlivými oddeleniami

Mgr. Petra Dočolomanská

Sekcia registrácie liekov, Oddelenie koordinácie postregistračných procesov
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

petra.docolomanska@sukl.sk

**SARAP – Modul 1/2022– Novinky v oblasti registrácie liekov a
postregistračná kontrola liekov, 07. jún 2022**

DoubleTree by Hilton, Bratislava



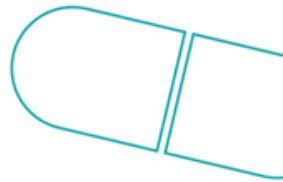
Podnety k zlepšeniu vzájomnej spolupráce

...



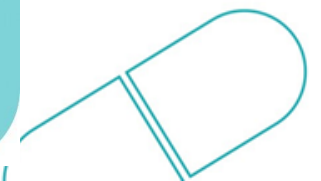
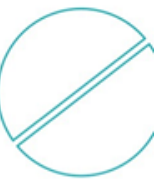
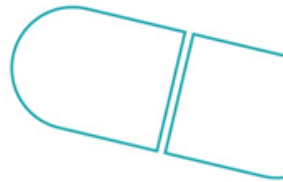
... pri podávaní dokumentácie

- Chýba súbor util , pod util buď súbor „dtd“ alebo „style“, „index.xml“ alebo „index-md5.txt“
 - **technické chyby**
- Validačný report vsunutý pod M1
 - **má byť ako samostatne stojace pdf pod sekvenciou alebo ako súčasť „validation documents“**
- Je vložená sekvencia pod sekvenciu : napr. pod 0022 je znova vložená 0022 a 0022WD
 - **toto tiež zachytí validátor ako chyby**
- Zle označenie súborov
 - **Následkom môže byť až neuloženie, alebo uloženie do inej časti dokumentácie**
- Chýbajú sekvencie
 - **!zachovanie životného cyklu lieku**
- Nie je informácia o dodaní responsov
 - **dôležitá komunikácia aj s koordinátorom, pre zvýšenie operatívnosti využiť cesp.responses@sukl.sk**
- CESP odoslaný do SK databázy omylom pri zadávaní krajín
 - **zväčša ide o preklep SK/UK, preklep SK/SE, SI, preklep SUKL SK/SUKL CZ**



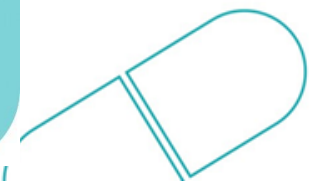
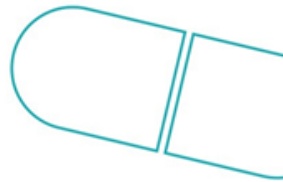
... pri práci so žiadosťami - validácia

- Nezrovnalosť v procedurálnom čísle – nejednotný počet číslic, nesprávne číslo sily-zámena
- Scope žiadosti nereflektuje uskutočnené zmeny/len kopíruje klasifikáciu
- Zmena názvu a adresy MAH nepodaná cez A.1 zmenu (ale len ako editoriálna súčasť inej zmeny)
- A.2.b zmeny s odkazom na CZ-REG-29 v4 – niekedy zbytočne podané
- C.I.2 zmena pre bibliografický liek/odvolávka na referenčný liek pri bibliografiách
- Skupina zmien – všetky zmeny sa netýkajú všetkých liekov
- Pod 1x podanú zmenu zaradených niekoľko spúšťačov (napr. C.I.2 zmena 1x sa odkazuje na 4x C.I.4 ref MP)
- Nekonzultovaná nezaradená (unforeseen) zmena pri SK RMS



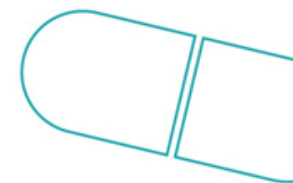
... pri komunikácii

- Neoznámené skončenie platnosti poverenia
- Neoznámená zmena e-mailovej adresy
- Chýbajúce poverenie (originál)
 - Nemôžeme komunikovať detaily zmeny s osobami, na ktoré ŠÚKL neviduje originálne poverenie
- Žiadosť o poskytnutie konkrétnych informácií telefonicky
 - Telefonicky je možné konzultovať iba všeobecne



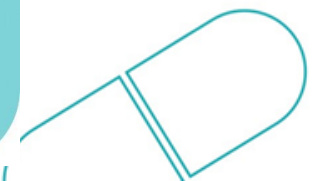
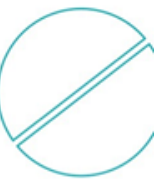
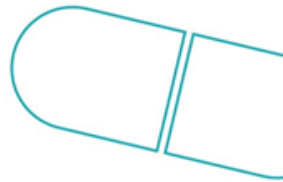
... pri konkrétnom procese

- Nepodanie upravenej SK žiadosti, nedodanie enAPP – pri aktualizácii žiadosti v priebehu procesu
- Podanie aktualizovanej žiadosti cez formulár e-schránky (ako podanie) a zároveň pripojenie vyplnenej chybnnej žiadosti ako pdf – nesúladne (platí pre OKNR aj OKPP)
- Nedodanie odpovedí vo forme sekvencie
 - mailové dodanie je možné len veľmi výnimočne, dočasne, iba s dostatočným zdôvodnením, a s následným (asap) doplnením odpovedí do sekvencií
 - https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/Q_and%20A%20on%20mandatory%20eCTD%20in%20ONP.pdf
- Nedodržanie stanovenej lehoty na dodanie odpovedí
 - Výnimočne sa dá po poskytnutí odôvodnenia predĺžiť čas na dodanie odpovedí
- Zvýšenie pozornosti pri vyplňaní žiadosti a dodávaní dokumentácie k IA, IAin zmenám
 - Pri chybe sa zamietajú bez možnosti pripomienok a odpovedí



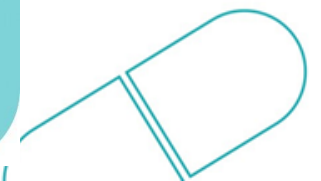
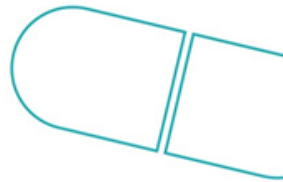
... pri práci s textami

- Nedodaný slovenský preklad – zväčša výsek, časť dopĺňaného textu
 - nesúladi s common EN textami
- Dodanie textov, kde Príloha V (Annex V) je uvedený s adresou už do tlačenej verzie PIL
 - v elektronickej (schvaľovanej) forme má byť len hyperlink
- Zapracovanie textových zmien (track) do nie posledných schválených SK textov
 - Zväčša dochádza ku kontrole porovnaním tracku od držiteľa s poslednými schválenými SK textami, avšak celý proces schvaľovania zmeny sa potom pri nájdení takejto nezrovnalosti predĺži o kolo pripomienok navyše



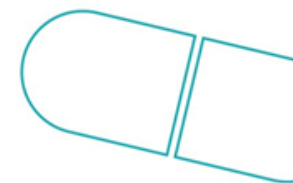
... pri riešení zmien kvality

- **Nevyplnená tabuľka** present-proposed v eAF, resp. v prípade rozsiahlych tabuliek nevložená samostatne do modulu 1
 - Ideálne je pokryť v tabuľke všetky zmeny, ktoré sa predkladajú v rámci sekvencie
 - Ideálne je tiež rozdeliť tabuľku present-proposed pre každú zmenu zvlášť v prípade zoskupenia zmien
- Ak prebehla **diskusia** so ŠÚKL pred podaním zmeny, je vhodné to uviesť v **scope** žiadosti alebo vložiť danú komunikáciu do modulu 1 zmenovej sekvencie
- Klasifikácia zmien: odporúčame pridržať sa **štandardnej klasifikácie** podľa klasifikačného guidelineu, tzv. zmeny „z“ sa používajú **len ak je to nevyhnutné**
- Neodporúčame vymýšľať si vlastné klasifikácie (zmeny „z“) pre každú možnú špecifickú zmenu – práve tá konkrétna zmena zväčša naozaj nie je až taká špecifická a výnimočná – obvykle je možné vybrať si z klasifikačného GL, resp. zo zverejneného zoznamu „z“, prípadne mierne upraviť znenie publikovanej zmeny „z“, čo odporúčame vopred konzultovať (momentálne túto agendu rieši J. Kubáčková)
- V prípade konzultovania zmien „z“ odporúčame pripojiť aj present-proposed tabuľku (word, pdf, na formáte nezáleží)/pred-pripravený eAF



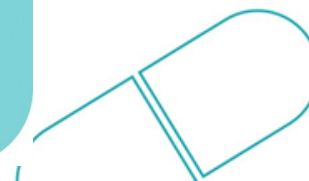
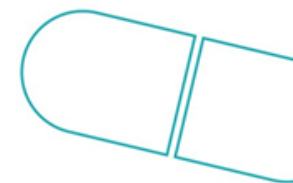
... pri riešení klinických zmien

- **Vymazanie** komentárov z textov
- Časté **nedodanie úplných** referencií – zdôvodnenie a odvolávanie sa na referencie a chýbanie full textov
- **Chýba prelinkovanie/logické usporiadanie** referencií a fulltextov
 - skôr pri bibliografii, je veľmi zložitá nájsť článok, ideálne poskytnúť zoznam literatúry a prelinkovať, alebo čo článok to vlastné pdf
- Nepoužívať odkaz na **iné SPC** (ako hlavný podporný dôkaz)
 - hlavne pri bibliografiách, môže byť iba ako sekundárny pomocný zdroj
- Po začatí posudzovania **nepridávať ďalšie** zmeny
- Pri zmenách v overview definovať **presne, kde** sú odpovede a dodať odôvodnenie k otázkam
 - v rámci CP working document v tc – dobrá prax
- Kontrolovať **gramatiku** a pravopis!!
- Kontrolovať **čitateľnosť** prekladov - nerobiť „google translate“, transformácia viet (skladieb viet) do SK
- Pri predkladaní zahraničných textov (SPC) odporúčame predložiť aj EN **preklad**
- Dodávať **CV** (ERA aj všeobecne) – M1



... pri ukončovaní procesov

- Mock-up prehlásenie – vždy ak je OBL súčasť zmeny a nie je k dispozícii aktuálny grafický návrh
 - pre urýchlenie procesov doložiť čo najskôr
- Chýba poverenie / vypršala jeho platnosť / dodaná len kópia poverenia
- Chyby vo vzdaní sa práva na odvolanie
- Neprevzatie/nevyzdvihnutie si dokumentov z eSchránky alebo v KC
- Komunikácia o prípadných zmenách v prístupe do eSchránky (najmä ak podanie bolo uskutočnené elektronicky ÚPVS)



Ďakujem
za pozornosť

petra.docolomanska@sukl.sk

