

Validácia

SARAP

Ing. Peter Marosz
Oddelenie EÚ registrácií,
ŠÚKL

Čo je validácia?

- Kontrola a zhodnotenie, či žiadosť o registráciu humánneho lieku spĺňa požadované kritéria úplnosti a správnosti.
- Výsledkom validácie je udelenie statusu VALID registračnej procedúre v prípade splnenia podmienok, resp. INVALID v prípade nedostatkov

Dôležité pojmy

- **CTD formát** – Spoločný technický dokument

(*Common Technical Document*):

harmonizovaný formát dokumentácie predkladanej k registrácii lieku, uzákonený v EÚ od 1.7.2003 a v Slovenskej republike od 1.5.2009.

Požadované informácie o lieku sa predkladajú v 5 moduloch:

modul 1 – administratívne údaje (M1)

modul 2 – prehľady a zhrnutia (M2)

modul 3 – informácie ku kvalite lieku (M3)

modul 4 – informácie k bezpečnosti lieku (M4)

modul 5 – informácie k účinnosti lieku (M5),

Dôležité pojmy

- **eCTD**: elektronické podávanie CTD formátu registračnej dokumentácie, ktoré zabezpečuje dohľadateľnosť dokumentov v celom "životnom cykle" lieku a tiež identifikáciu dokumentov vo všetkých dotknutých členských štátoch
- RMS - Referenčný členský štát
- CMS - Zúčastnený členský štát

Štyri rôzne registračné procedúry:

- **centralizovaná – CP**: je riadená Európskou agentúrou pre lieky (EMA) so sídlom v Londýne.
- **decentralizovaná – DCP**: liek nie je registrovaný v žiadnom z členských štátov EÚ (**CMS**). **RMS** vypracuje návrh *Hodnotiacej správy (AR)* Členské štáty návrh správy môžu komentovať a vyžiadať ďalšie doplnkové informácie od žiadateľa. Konečná **AR** je podkladom pre vydanie národných rozhodnutí o registrácii.
- **vzájomného uznávania - MRP**, liek už je v niektorom z členských štátov EÚ registrovaný, Agentúra v členskom štáte, kde je liek už zaregistrovaný, aktualizuje svoju **AR** a predloží ju do členských štátov, kde držiteľ podal žiadosť o registráciu lieku. Agentúry **CMS** môžu návrh **AR** komentovať a vyžiadať od žiadateľa doplňujúce informácie. Konečná **AR** je podkladom pre vydanie národných rozhodnutí o registrácii v jednotlivých **CMS**.
- **národná – NP**, podanie žiadosti o registráciu do národnej agentúry v jedinom členskom štáte. Národné *Rozhodnutie* je platné iba v danom štáte.

Typy žiadostí o registráciu lieku podľa právneho základu

*Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach
362/2011 Z. z*

- Samostatná registrácia s úplnými experimentálnymi údajmi (§ 48)
- Registrácia s odkazom do vedeckých prác (§ 49 ods.1 písm. b))
- Registrácia – generická žiadosť (§ 49 ods.1 písm. a))
- Registrácia – hybridná žiadosť (§ 49 ods. 5)
- Registrácia – fixná kombinácia liečiv (§ 49 ods. 14)
- Registrácia - informovaný súhlas (§ 49 ods. 9)
- Registrácia homeopatika
 - samostatná registrácia podložená úplnými experimentálnymi údajmi alebo odkazom do vedeckých prác (§ 50 ods. 3)
 - registrácia zjednodušeným spôsobom (§ 50 ods. 1, ods. 2)
- Registrácia tradičného rastlinného lieku (§ 64)

Koordinácia v rámci Európy

CTS - *The Communication and Tracking System*

- Každý štát, ktorý je RMS, prostredníctvom CTS kontroluje stav **VALID / INVALID** v ostatných CMS.
- CMS zapisuje do CTS prípadné nedostatky registračnej dokumentácie
- Ak je registračná procedúra v ktoromkoľvek z CMS **INVALID**, procedúra nemôže začať.
- Ak sa CMS do konca validačného obdobia (D-14 – D0) nevyjadrí, procedúra je v danom CMS **AUTOVALID**
- CMDh ad Hoc Group on Validation Issues/National Requirements.

Validácia a CMDh

*CMDh - The **C**o-ordination Group for **M**utual Recognition and **D**ecentralised Procedures – **H**uman*

CMDh sa pravidelne venuje validácii.

- Pripravuje „*guidelines*“ a ich aktualizáciu. Posledná úprava „*MEMBER STATE AGREEMENT UPON CONDITIONS UNDER WHICH THE RMS CAN START THE MRP/DCP*“ je z r 2012 – špecifikácia právomocí RMS pri udeľovaní statusu VALID
- Snaha nepredlžovať validačnú fázu 14 dní zo strany členských štátov:
 - úsilie čo najviac zredukovať národné požiadavky CMS
 - riešenie problémov pri konkrétnych procedúrach

Platba

- **Platba**: hlavná validačná podmienka
- Platba musí byť zrealizovaná pred predložením dokumentácie na ŠÚKL

Žiadosť musí spĺňať

1. náležitosti požadované zákonom č. **362/2011 Z. z.**
uvedené:

- **v § 47 až § 49** (*Žiadosť o registráciu humánneho lieku*),
- **v § 50** (*Osobitné požiadavky na zjednodušený postup registrácie humánneho homeopatického lieku*)
- **v § 64** (*Tradičné rastlinné lieky*)

2. požiadavky *Notice to Applicants (NtA) Vol. 2A*
Chapter 2, Section 3.3.2

3. Žiadosť musí byť podaná na predpísanom tlačive a
musí byť sprevádzaná registračnou dokumentáciou v
CTD formáte, resp. v eCTD formáte

Príjem žiadosti

Žiadosť o registráciu lieku môže byť podaná:

- elektronickej verzii na CD alebo DVD nosiči
- v papierovej verzii

Modul 1 musí byť vždy v papierovej verzii.

Žiadosť môže byť doručená osobne, poštou alebo kuriérom.

Príjem žiadosti má na starosti ***Oddelenie príjmu
registračnej dokumentácie ŠÚKL***

eŽiadosť

- povinná pre všetky typy žiadostí okrem zrušenia registrácie
- po vyplnení údajov v „*sentence card*“ žiadosť dostáva pridelený variabilný symbol, ktorým sa identifikuje platba
- ak sú všetky statusy OK, treba vytlačiť **potvrdenie** a s **papierovou žiadosťou** doručiť na Oddelenie príjmu SÚKL
- podrobnejšie na:
www.sukl.sk
<http://esubmission.emea.europa.eu/>

Evidenčné číslo

- Žiadosť o registráciu fyzicky prijíma Oddelenie príjmu registračnej dokumentácie.
- DTB MCR Lieky automaticky vygeneruje jedinečné evidenčné číslo:

XXXX/YYYYYY-ZZZ

XXXX je rok prijatia žiadosti,

YYYYYY je poradové číslo žiadosti v danom roku,

ZZZ identifikuje typ žiadosti (napr. REG, ZME, PRE)

- Evidenčné číslo je jedinečné a jednoznačne identifikuje príslušnú žiadosť
- V komunikácii so ŠÚKLom odporúčame používať evidenčné číslo

Dokumentácia

- s platnosťou **od 1.6.2012** bude ŠÚKL prijímať dokumentáciu ku žiadostiam o **novú registráciu (a ich následných zmien)** v **elektronickej forme, vo formáte eCTD** na elektronických nosičoch – CD/DVD.
- Elektronickú formu a dôrazné odporúčanie na jej využívanie pri podávaní žiadostí vo formáte eCTD upravujú schválené európske dokumenty

Technická validácia

- Validácia elektronicky podanej dokumentácie systémom „**eCTD tracking system**“
- identifikuje žiadosť s eCTD dokumentáciou
- systém žiadateľovi pošle validačný report

Vzorky lieku

- Ak je SK CMS, vzorky lieku pri MRP a DCP procedúre sa nevyžadujú
- Ak je SK RMS alebo ak ide o NP, vyžadujú sa vzorky finálneho lieku postačujúce na tri kompletne analýzy
- Ak je SK RMS alebo ak ide o NP, vzorky lieku sú validačnou podmienkou

Časový harmonogram validácie registračnej procedúry

- Kontrola úhrady platby - pri prevzatí žiadosti o registráciu
- Validácia žiadosti:
 - **NP**: do 30 dní od podania žiadosti
 - **MRP**: do 14 dní od podania žiadosti a **AR**
 - **DCP**: do 14 dní od podania žiadosti

Čo validácia nie je

- Validácia procedúry registrácie nie je vedecké zhodnotenie lieku!

Často sa stáva, že CMS brzdia proces validácie neprimeranými požiadavkami o poskytnutie údajov. Menšie problémy a nedostatky môžu byť vyriešené počas procedúry.

„HMA/CMDh Task Force on Availability of Resources at NCAs for MRP and DCPs“ sa v 01/2010 dohodla dať RMS väčšiu právomoc začať procedúru napriek menším nedostatkom (napr. ak CMS procedúru nezvalidoval – autovalid a pod.).

Najčastejšie nedostatky

- Chýba platba resp. nie je úplná ☀
- Chýba žiadosť o registráciu ☀
- Chýbajú niektoré (všetky) moduly ☀
- Navrhovaný držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) nemá sídlo v Európskom hospodárskom priestore (EEA)
- Žiadosť resp. sprievodný list nie je podpísaný originálnym podpisom

☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Chybná, nepresná či nesprávna žiadosť
 - chýbajú informácie
 - rozdielny názov lieku v žiadosti a sprievodnom liste
 - nesprávny typ procedúry
 - nesprávny právny základ ☀
 - nesprávny referenčný liek ☀
 - odkaz na európsky referenčný liek, hoci existuje aj národný

☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Chybná, nepresná či nesprávna dokumentácia
 - dokumentácia nie je v súlade s **NtA**, vol. 2B ☀
 - Ak časť alebo celý dossier nie je v angličtine (*napr. M2 alebo certifikáty GMP*) ☀
 - chýbajú časti dokumentácie (*Braille, Consultation with Target Patient Groups, Pharmacovigilance System, Environmental Risk Assessment, Specific Requirements for Different Application Types, Paediatric Regulation...*)
 - chýbajú či nie sú kompletne prílohy žiadosti (*napr. TSE certificates for excipients of animal origin...*)
- ☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Chýbajú alebo sú neaktuálne
 - povolenia na výrobu
 - GMP certifikáty☀
 - povolenia na dovoz
 - vyhlásenie, že žiadateľ/držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží vytlačené dokumenty do „x“ dní na žiadosť ŠÚKL
- Prepúšťač šarže nemá sídlo v EEA
- Chýba alebo je nesprávny „ASMF“ resp. „*letter of access to ASMF*“☀
- Chýba potvrdenie o identickosti dokumentácie v RMS a CMS

☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Referenčný liek sa líši od referenčného lieku v BE ☀
- RMS neobdržal nevyhnutné minimum informácií o „*European Reference Medicinal Product*“ alebo o úplnom zložení použitého referenčného lieku na dokázanie bioekvivalencie (ak sa vyžaduje) ☀
- Nesprávne či chýbajúce zaradenie výdaja lieku (Rx/OTC)
- Chýba „*Declaration(s) from the Qualified Person's concerning GMP compliance*“ resp. sa nepoužil nový templát

☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Chýbajú alebo nie sú vo formáte QRD texty SPC, PIL, LAB, resp. nie sú vo formáte MO Word
- Neidentifikovateľná dokumentácia (chýba názov žiadateľa, názov produktu...)
- Chýbajú „*mock ups*“ (môžu sa dodať počas procedúry)

Najčastejšie nedostatky

- Predložený nedostatočný počet kópií (napr. iba 1 ks CD), neakceptovateľné médium a formát elektronických dokumentov ☀
- Referenčný liek nebol licencovaný v súlade s legislatívou „*acquis communautaire*“ ☀
- Neuplynula „*data exclusivity*“ referenčného lieku ☀
- Nesúlاد s požiadavkami „*Paediatric Regulation*“ (ak sa vyžaduje) ☀

☀ - *Validation issues – No procedure start*

Najčastejšie nedostatky

- Chýba originálny podpis v module 1,4 (môže byť splnené počas lehoty na posúdenie)
- Tabuľka „OBSAH“ v module 2,1 chýba
- Úvod do modulu 2.2 chýba
- Vyhlásenie DDPS (*detailed descriptions pharmacovigilance system*) chýba
- Chýba „*Environmental risk assessment*“ resp. dôvod jeho neprítomnosti

Postup pri validácii

- Ak sa pri validácii zistí **nedostatok**, zamestnanec odd. príjmu/koordinátor vyzve žiadateľa e-mailom o vykonanie nápravy. Dátum odoslaného e-mailu sa eviduje v internej databáze ŠÚKLu (NP) a v európskej databáze CTS (MRP, DCP)
- Ak nápravu žiadateľ nevykoná (do 180 dní), žiadosť je **neplatná**. Koordinátor pripraví *Rozhodnutie o zamietnutí žiadosti o registráciu humánneho lieku*
- ŠÚKL neposiela oznámenie žiadateľovi o zvalidovaní žiadosti v kladnom prípade.

Časový limit na odstránenie nedostatkov

Predloženie odpovedí a doplnenie podkladov v prípade non valid:

- *MRP/Repeat-use*:
najneskôr do 30 dní
- *DCP*:
najneskôr do 50 dní

Ak žiadateľ nepredloží odpovede na validačné otázky včas resp. nebudú OK, CMS bude záležitosť komentovať na deň 50 (*MRP/Repeat-use*), resp. deň 100 (*DCP*).

Žiadateľ musí na deň 60 (*MRP*) resp. deň 106 (*DCP*), potvrdiť, že všetky problémy „*non-validation issues*“ boli vyriešené / splnené.

Distribúcia dokumentov

- Modul 3, QOS (*Quality Overall Summary*) a vzorky lieku → OPKL (*Oddelenie posudzovanie kvality liekov*)
- Modul 1, 2 a Modul 4 a 5 → koordinátor.

Koordinátor odošle *Žiadosť o registráciu* (1.2 M1) a dokumenty:

- Modul 2, 4, 5 + v elektronickej verzii kompletná dokumentácia M1 – M5 → klinický posudzovateľ
- dokument 1.8 M 1 – (farmakovigilancia), v prípade posudku → SBLKS (Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania)
- prílohy 5.6 povolenie na výrobu, 5.8 výrobný diagram lieku (*flow chart*), 5.9 certifikát SVP (*GMP*) a 5.22 prehlásenie o výrobe liečiva v režime SVP → sekcia inšpekcie.

Poradie vybavovania žiadostí

- Poradie vybavovania prijatých žiadostí sa riadi **dátumom príjmu žiadosti** evidovaným v systéme „Lieky“.
- Priebežné sledovanie vybavovania žiadostí sa vykonáva prostredníctvom porád vedúcich oddelení sekcie registrácie ŠÚKL.

eCTD

Slovenská verzia > Registrácia humánnych liekov > Pokyny a oznamy > Elektronické podávanie žiadostí

PODANIE DOKUMENTÁCIE V ECTD FORMÁTE OD 1.6.2012

Štátny ústav pre kontrolu liečiv oznamuje, že s platnosťou **od 1.6.2012** bude prijímať dokumentáciu ku žiadostiam o **novú registráciu (a ich následných zmien) v elektronickej forme, vo formáte eCTD** na elektronických nosičoch – CD/DVD.

Elektronickú formu a dôrazné odporúčanie na jej využívanie pri podávaní žiadostí vo formáte eCTD upravujú európske dokumenty schválené pracovnými skupinami TIGes a ICH.

Národné požiadavky na dokumentáciu predkladanú na ŠÚKL vo formáte eCTD, rovnako ako najčastejšie chyby v podávaní dokumentácie boli špecifikované podľa pilotného projektu podávania žiadostí vo formáte eCTD (v prevádzke od roku 2011) a diskutované na workshopoch so zástupcami držiteľov registrácií liekov v roku 2011, organizovaných na túto tému.

eCTD

V papierovej podobe bude zároveň nutné aj naďalej predkladať časť Modulu 1:

- 1) Sprievodný list
- 2) Anglický formulár žiadosti (v požadovanom počte exemplárov)
- 3) Slovenskú žiadosť (v požadovanom počte exemplárov)
- 4) Potvrdenie o platbe vygenerované v systéme eŽiadosť (príloha 5.1)
- 5) Výpis z obchodného registra držiteľa (príloha 5.3), vzhľadom na to, že požadujeme originál, alebo notárom overenú kópiu
- 6) Splnomocnenia pre kontaktné osoby (príloha 5.4)*
- 7) Certifikát o MA transfere na dcérsku, resp. inú spoločnosť, ak je relevantný (ak žiadateľ je iný ako budúci držiteľ MA na Slovensku, časť 2.4.1 žiadosti) *

* vzor na stránke ŠÚKL http://www.sukl.sk/sk/registracia-humannych-liekov/tlaciva?page_id=2508

Pilotná fáza od 1.3.2012: Technická validácia pre nové žiadosti o registrácie via DCP podané v eCTD

The screenshot shows the CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) website. The top navigation bar includes links for Home, HMA Joint, Human Medicines, and Veterinary Medicines. Below this, there are links for Heads of Agencies, CMDh, MRI Product Index, and Directory. The breadcrumb trail indicates the current location: You are here: [Human Medicines](#) > [CMDh](#) > [Procedural Guidance](#) > eSubmissions.

The left sidebar contains a menu with the following items: About CMDh, Statistics, Press Releases, **Procedural Guidance** (selected), General Info, Application for MA, eSubmissions, Generics, Applicant's Responses, Renewal, Variation, USR, Art 61.3 Procedure, Consultation with target patient groups, Post Referral Phase, Pandemic Plan, CMDh-Referrals, Product Information, and Advice from CMDh.

The main content area is titled 'Further guidance on eSubmissions can be found on the EMA website under [eSubmission](#)'. It lists several links:

- [CMDh Best Practice Guide on the use of eCTD in the MRP/DCP \(November 2011\) \[Track version\]](#)
- The aim of this guidance is to encourage the submission of eCTD applications in the MRP and DCP and, therefore, to enable all parties to gain m experience. Any comments about this guidance in relation to experience from its use in application procedures should be sent to ectd@ema.europa.eu, coord where possible by trade associations.
- [Requirements on electronic submissions and paper documentation for New Applications within MRP, DCP or National procedures \(July](#)
- [Requirements on electronic submissions and paper documentation for Renewals & Variations within MRP, DCP or National procedure: \(December 2010\)](#)
- [Questions & Answers - The use of eCTD on MRP/DCP](#)
- [Technical validation of eCTD submissions for new MAAs in DCP - start of pilot phase \(voluntary\)](#)

The last link is circled in red. Below this list, there is a section titled 'New Variation Regulation and eCTD' with a link: [Questions & Answers covering issues of eCTD dossier submission and handling under the new variations regulation](#).

Statistics
Press Releases
Procedural Guidance
General Info
Application for MA
DCP
MRP
eSubmissions
Generics
Applicant's Responses
Renewal
Variation
USR
Art 61.3 Procedure
Consultation with target patient groups
Post Referral Phase
Pandemic Plan
CMDh-Referrals
Product Information
Advice from CMDh
Templates
CMD subgroups / working groups
Paediatric Regulation
Questions & Answers
Contact Form
Contact Points

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader**

[\(click here to download\)](#)

- [Best Practice Guide for the Decentralised and Mutual Recognition Procedures](#) (March 2010)
- [Best Practice Guide on the Assessment Report for Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (June 2010)
- [Best Practice Guide on Break-out Sessions](#) (December 2009) [*Track version*]
- [Best Practice Guide for authorisation of non-prescription medicines in the Decentralised and Mutual Recognition Procedures](#) (June 2010)
- [Recommendations on Informed Consent Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (June 2010)
- [Recommendations on Multiple Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (June 2010)
- [MSs Recommendations on Extension Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (June 2010)
- [Procedural Advice on Repeat Use](#) (July 2011) [*Track version*]
- [Declaration form for the submission of DDPS already approved by a competent authority](#) (June 2011) [*Track version*]
- [CMDh guidance for Declaration form submission DDPS already approved by a competent authority](#) (June 2011)
- [Requirements on electronic submissions and paper documentation for New Applications within MRP, DCP and Art 61.3 Procedure](#) (June 2011)

Validation Procedure

- [Member state agreement upon conditions under which the RMS can start MRP/DCP](#) (February 2012) [*Track version*]
- [Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures](#) (March 2009) [*Track version*]
- [Additional Data requested for New Applications in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (March 2009)
- [Common Grounds for Invalidation/Delaying Validation](#) (September 2010) [*Track version*]
- [Member States Recommendations on the Cover Letter for New Applications submitted through Mutual Recognition and Decentralised Procedures](#) (April 2008)
- [CMDh Best Practice Guide on the compilation of the dossier for New Applications submitted through the Decentralised Procedures](#) (March 2008)
- [Templates for the cover letter for new applications in MRP/DCP](#)

Notice to applicants

Chapter 7 of Volume 2A

	Kapitoly	Umiestnenie
1.	Format for application in the EU	N/A
2.	Languages to be used for dossier, responses, variations and renewal	na stránke CMDh
3.	Number of copies of the dossier, responses, Variations and Renewals	na stránke CMDh
4.	Dossier check-in procedure	N/A
5.	Mock-ups, Specimens and Samples	na stránke CMDh
6.	National Procedure after a Commission Decision on a Referral	na stránke CMDh
7.	List of Official Journals	N/A
8.	Addresses for delivery of the dossier and subsequent correspondence	na stránke CMDh
9.	Addresses for receipt of fees and Terms for payment	na stránke CMDh
10.	'Blue-box' requirements	na stránke CMDh