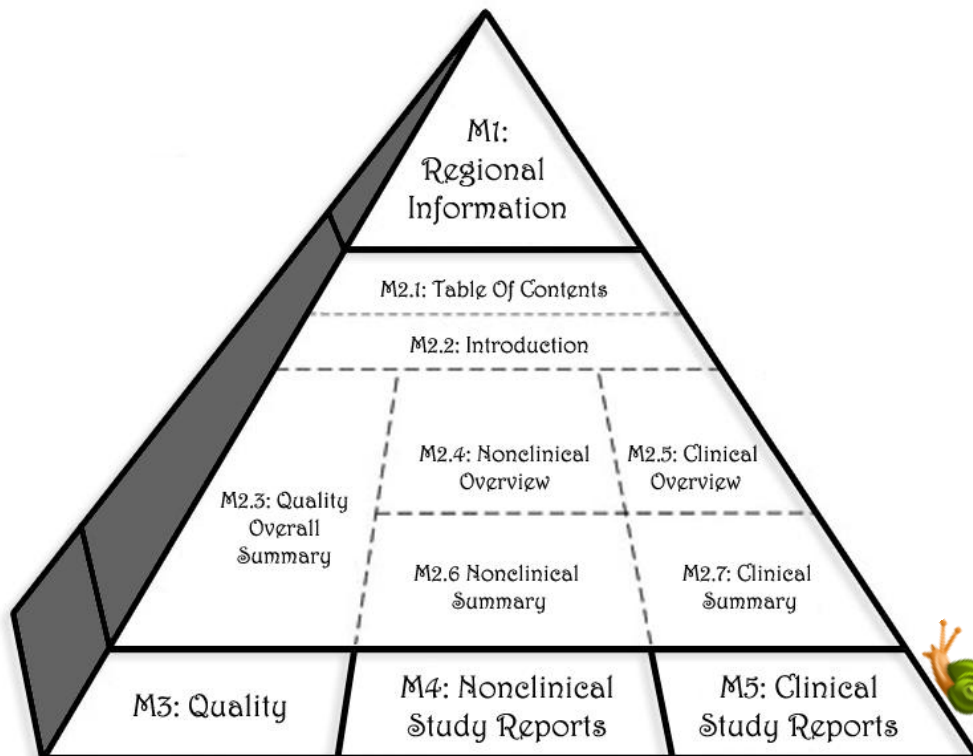


Elektronické podávanie registračnej dokumentácie podľa ICH

Balajka M+A s.r.o. | www.ectd.sk



História

1990 vznikla Medzinárodná konferencia o harmonizácii technických požiadaviek na registráciu humánnych liekov

november 2000 Spoločný technický dokument

júl 2003 Formát eCTD sa stal povinný pre nové registrácie v EÚ a Japonsku.

súčasnosť eCTD je jediným akceptovaným formátom pre elektronickú dokumentáciu pri predkladaní žiadostí o registráciu alebo zmeny v registrácii lieku na FDA (USA) alebo EMA (Európska lieková agentúra).

Na základe dohody medzi všetkými liekovými agentúrami členských štátov EÚ, implementácia eCTD by mala byť realizovaná pre jednotlivé liekové agentúry EÚ (vrátane Slovenskej republiky) v priebehu roka 2010



Dôležité dokumenty

www.ich.org

M4 : The Common Technical Document

M4 : Organisation.

M4Q: Module 2 : Quality Overall Summary (QOS)

Module 3 : Quality

M4S: Nonclinical Summaries and Organisation of Module 4

M4E: Module 2 : Clinical Overview and Clinical Summary

Module 5 : Clinical Study Reports

estri.ich.org

Electronic Common Technical Document Specification V3.2.2 (Modul 2 až 5)

esubmission.ema.europa.eu

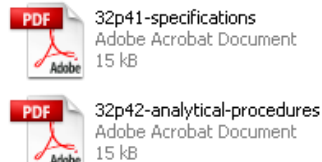
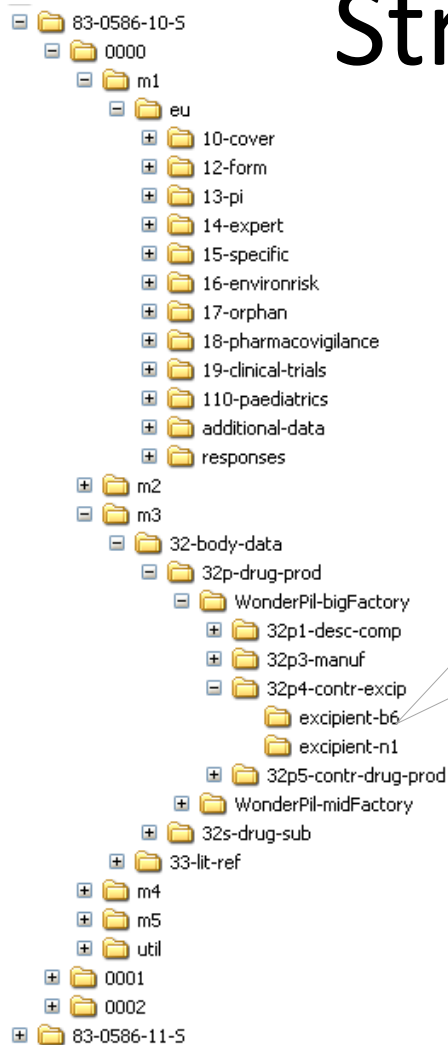
EU Module 1 v1.4

Current validation criteria 2.1 (platné do 31 augusta 2011)

eCTD New validation criteria v3.0 (od 1 septembra 2011)



Štruktúra eCTD formátu



- m3-2-p-drug-product [manufacturer: big_farma] [product name: WonderPil_10] [dosage form: crm]
 - m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product
 - [description-and-composition](#) [new]
 - m3-2-p-3-manufacture
 - m3-2-p-3-2-batch-formula
 - [32p32-batch-formula](#) [new]
 - m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls
 - [32p33-manuf-process-and-controls](#) [new]
 - m3-2-p-4-control-of-excipients [excipient: excipient-b6]
 - m3-2-p-4-1-specifications
 - [32p41-specifications](#) [new]
 - m3-2-p-4-2-analytical-procedures
 - [32p42-analytical-procedures](#) [new]
 - m3-2-p-4-control-of-excipients [excipient: excipient-n1]
 - m3-2-p-4-1-specifications
 - [32p41-specifications](#) [new]
 - m3-2-p-4-2-analytical-procedures
 - [32p42-analytical-procedures](#) [new]
 - m3-2-p-5-control-of-drug-product
 - m3-2-p-5-1-specifications
 - [specifications](#) [new]



Zabezpečenie dokumentácie

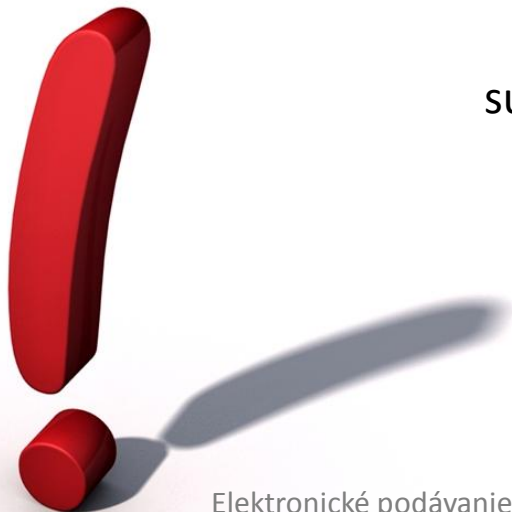
```
<m3-2-p-3-manufacture>
  <m3-2-p-3-2-batch-formula>
    <leaf ID="id-4eXrK-32p32-batch-formula.pdf"
      operation="replace"
      checksum="a5c6bcbf65b71615d648afd8c2a2c434"
      checksum-type="md5"
      xlink:href="m3/32-body-data/32p-drug-prod/pro-name-a/32p3-manuf/32p32-batch-formula.pdf"
      xlink:type="simple"
      modified-file=" ../0000/index.xml#id-4eXrK-32p32-batch-formula.pdf"
      xmlns:xlink="http://www.w3c.org/1999/xlink">
      <title>32p32-batch-formula</title>
    </leaf>
  </m3-2-p-3-2-batch-formula>
  <m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls>
    <leaf ID="id-e12kX-32p33-manuf-process-and-controls.pdf"
      operation="replace"
      checksum="512feba9be2da3822f32f8080ae0bf45"
      checksum-type="md5"
      xlink:href="m3/32-body-data/32p-drug-prod/pro-name-a/32p3-manuf/32p33-manuf-process-and-controls.pdf"
      xlink:type="simple"
      modified-file=" ../0000/index.xml#id-e12kX-32p33-manuf-process-and-controls.pdf"
      xmlns:xlink="http://www.w3c.org/1999/xlink">
      <title>32p33-manuf-process-and-controls</title>
    </leaf>
  </m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls>
</m3-2-p-3-manufacture>
<m3-2-p-4-control-of-excipients excipient="excipient-n1">
```



- [m2]
- [m3]
- [util]
- index xml
- index-md5 txt

Envelope

| | |
|------------------------|--|
| country | SK |
| submission type | <Typ žiadosti z ežiadost'> |
| tracking number | <variabilný kód z ežiadost'> <registračné číslo na Slovensku> |
| applicant | <Žiadateľ, Názov z ežiadost'> |
| agency code | SK-SIDC |
| procedure type | <Žiadost', Typ reg z ežiadost'> |
| inventedname | <i>The name of the medicinal product</i> |
| Inn | <i>International Nonproprietary Name</i> |
| sequence | <i>0000 – 9999</i> |
| related-sequence | <i>Len pri doplnení dokumentácie</i> |
| submission-description | |



Pokyny k envelope sú v EU Module 1 Specification Version 1.4

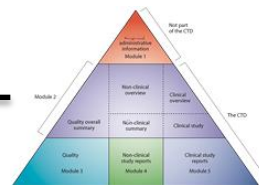
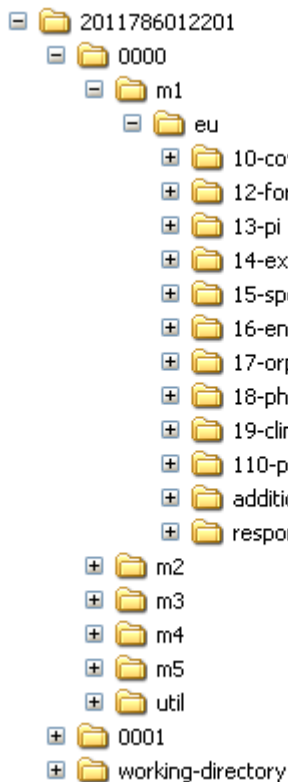
Podávanie žiadostí

- 1) Vyplnenie ežiadostí a získanie variabilného symbolu
- 2) Vygenerovanie eCTD sekvencie/í podľa scenára
 - I. Nová registrácia
 - II. Žiadosť o zmenu – jedna dokumentácia
 - III. Žiadosť o zmenu – viacej dokumentácii / hromadná zmena
 - IV. Doplnenie dokumentácie pri súbehu žiadostí
 - V. Prepísanie chybnjej sekvencie
 - VI. Prechod z papierovej dokumentácie na elektronickú



I. Nová registrácia

Na jednom DVD / CD môže byť len **jedna žiadosť** na novú registráciu pre jeden liek.
V envelope sa uvádza tracking number č.1 = **variabilné číslo** vygenerované cez eŽiadosť



seq. : 0000

r.seq. :

Var: 2011786012201

Reg.no :



seq. : 0001

r.seq. :

Var: 2011786012201

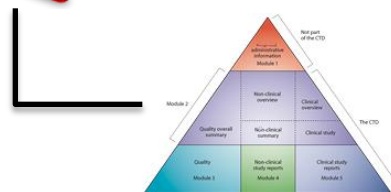
Reg.no :



II. Žiadosť o zmenu – jedna dokumentácia

Na jednom DVD / CD môže byť len **jedna žiadosť** o zmenu.

V envelope sa uvádza tracking number č.1 = **variabilné číslo** a tracking number č.2 = **registračné číslo lieku** uvedené v ežiadosť



seq. : 0001

r.seq. :

Var: 2011686012907

Reg.no: 83/0586/10-S

- 83-0586-10-5
 - 0001
 - m1
 - eu
 - 10-cover
 - m3
 - 32-body-data
 - 32p-drug-prod
 - pro-name-a
 - 32p1-desc-comp
 - 32p3-manuf
 - 32p4-contr-excip
 - 32p5-contr-drug-prod
 - 33-lit-ref
 - util
 - working-directory



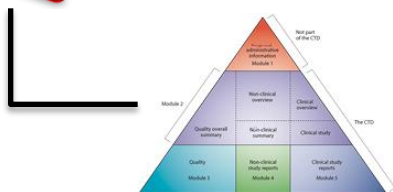
III. Žiadosť o zmenu – viacej dokumentácii

Na jednom DVD / CD môže byť len **jedna žiadosť** o zmenu.

V envelope sa uvádza tracking number č.1 = **variabilné číslo** a tracking number č.2 = **registračné číslo lieku** uvedené v ežiadosť



83-0586-10-S



seq.: 0001

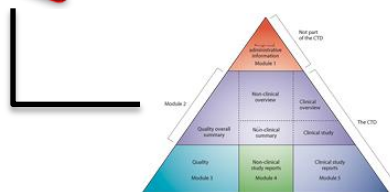
r.seq.:

Var: 2011686013507

Reg.no: 83/0586/10-S



83-0586-11-S



seq.: 0002

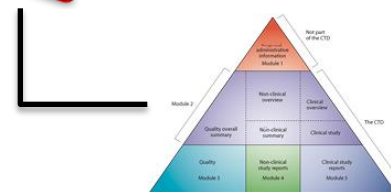
r.seq.:

Var: 2011686013507

Reg.no: 83/0586/11-S



83-0586-12-S



seq.: 0002

r.seq.:

Var: 2011686013507

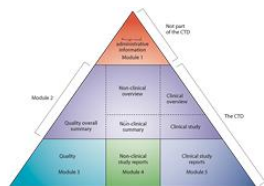
Reg.no: 83/0586/12-S

- 83-0586-10-S
 - 0001
 - m1
 - m3
 - util
 - working-directory
- 83-0586-11-S
 - 0002
 - m1
 - m3
 - util
 - working-directory
- 83-0586-12-S
 - 0002



IV. Doplnenie dokumentácie pri súbehu žiadostí

II.

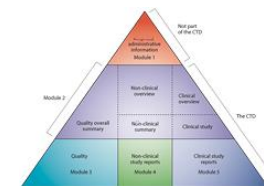


seq.: 0001

r.seq.:

Var: 2011786012201

Reg.no: 83/0586/10-S



seq.: 0004

r.seq.: 0001

Var: 2011786012201

Reg.no: 83/0586/10-S

I.a



seq.: 0002

r.seq.:

Var: 2011786013508

Reg.no: 83/0586/10-S

I.b



seq.: 0003

r.seq.:

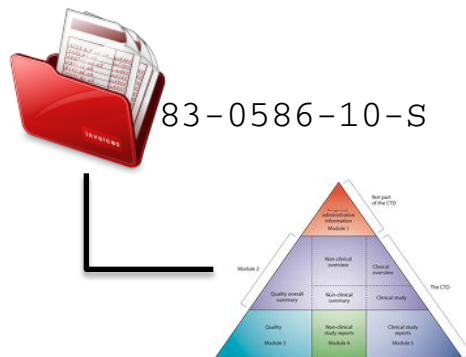
Var: 2011796013301

Reg.no: 83/0586/10-S



V. Prepísanie chybnjej sekvencie

Opakovaním zaslaním tej istej sekvencie dôjde k prepísaniu. Je to možné len ak žiadosť je na technickom posúdení a je správne uvedené v envelope tracking number č.1 = **variabilné číslo** a tracking number č.2 = **registračné číslo lieku** uvedené v ežiadost'



seq. : 0001

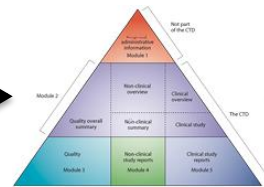
r.seq. :

Var: 2011686012907

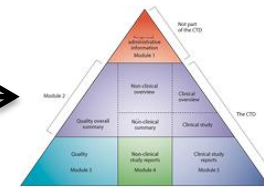
Reg.no: 83/0586/10-S



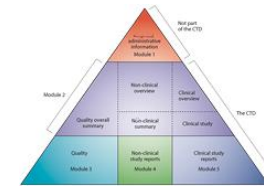
Prechod z papierovej dokumentácie na elektronickú



seq. : 0000
r.seq. :
Var:
Reg.no: 83/0586/10-S



seq. : 0001
r.seq. :
Var: 2011686012907
Reg.no: 83/0586/10-S



seq. : 0000
r.seq. :
Var: 2011686012907
Reg.no: 83/0586/10-S



Technická validácia – časté chyby

eCTD žiadosť bez chrpticových súborov index.xml a eu-regional.xml
Poškodené CD / DVD

PDF - documents with illegal versions found
PDF - Hyperlinks - Intra Sequence, broken
PDF - Bookmarks - Intra Sequence, broken

Adherence to Naming Conventions
Path or file name contains invalid characters
Path exceeds the maximum length of 180
Invalid file extension used
Unreferenced files
Country specific leaf - file naming

Unknown, invalid, or misconfigured xml file
Validate against stored DTD
Element sequence-number matches folder name
Element related-sequence 4 digits



Možné prínosy eCTD

Len jedna platná verzia SPC, PIL v eCTD dokumentácii a na internete.

Sledovanie sekvencie od podania po rozhodnutie.

On-line odsúhlasovanie pripomienok regulátora k žiadosti ale aj k jednotlivým modulom či dokumentom.

Doplnenie žiadosti o dokumenty odsúhlasené cez diskusiu.



Len jedna platná verzia SPC, PIL v eCTD dokumentácii a na internete.



...\m1\eu\13-pi\131-spclabelpl\sk\sk\sk-spc-xxxx.pdf

...\m1\eu\13-pi\131-spclabelpl\sk\sk\sk-pl-xxxx.pdf

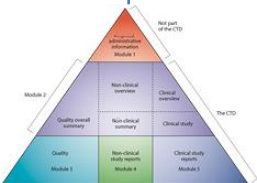
Postup:

1. Zaslanie žiadosti
2. Odsúhlasení SPC, PIL a ďalšej dokumentácie k žiadosti
3. Vytvorenie finálnej sekvencie obsahujúcej všetky zmenené a odsúhlasené dokumenty vrátane SPC, PIL
4. Odoslanie k regulátorovi, validácia
5. Vydanie kladného rozhodnutia
6. Publikácia SPC, PIL na internete. Ako doplňujúca informácia sa uvádza číslo sekvencie.

Zmena SPC PIL zverejneného na internete je možná len cez zaslanie novej sekvencie.

V prechodnom období je možné na internete zverejniť aj dokumenty zaslané mimo sekvencie ale budú osobitne označené

Kvôli publikácii na internete sa neodporúča použiť ... \m1\eu\13-pi\131-spclabelpl\sk\sk\sk-combined-xxx.pdf



Sledovanie sekvencie od podania po rozhodnutie.




Koncepcia formátu eCTD umožňuje poskytnúť nadštandardné služby žiadateľom. Jednou z nich je sledovanie žiadosti.

Princíp:


1. Kópiu žiadosti odoslanej regulátorovi si ponechajte na disku
2. Každá žiadosť obsahuje jednu a viac sekvencií. Každá sekvencia obsahuje nezameniteľnú identifikáciu
3. Špecializovaný softvér cez zabezpečený kanál odošle údaje z envelope a aj jedinečné indikátory
4. Výsledkom je informácia:
 - a. cez ktoré oddelenia žiadosť prešla,
 - b. kde sa nachádza a
 - c. či je otvorená komunikácia pri schvaľovacom procese z regulátorom



Komunikácia pri schvaľovacom procese

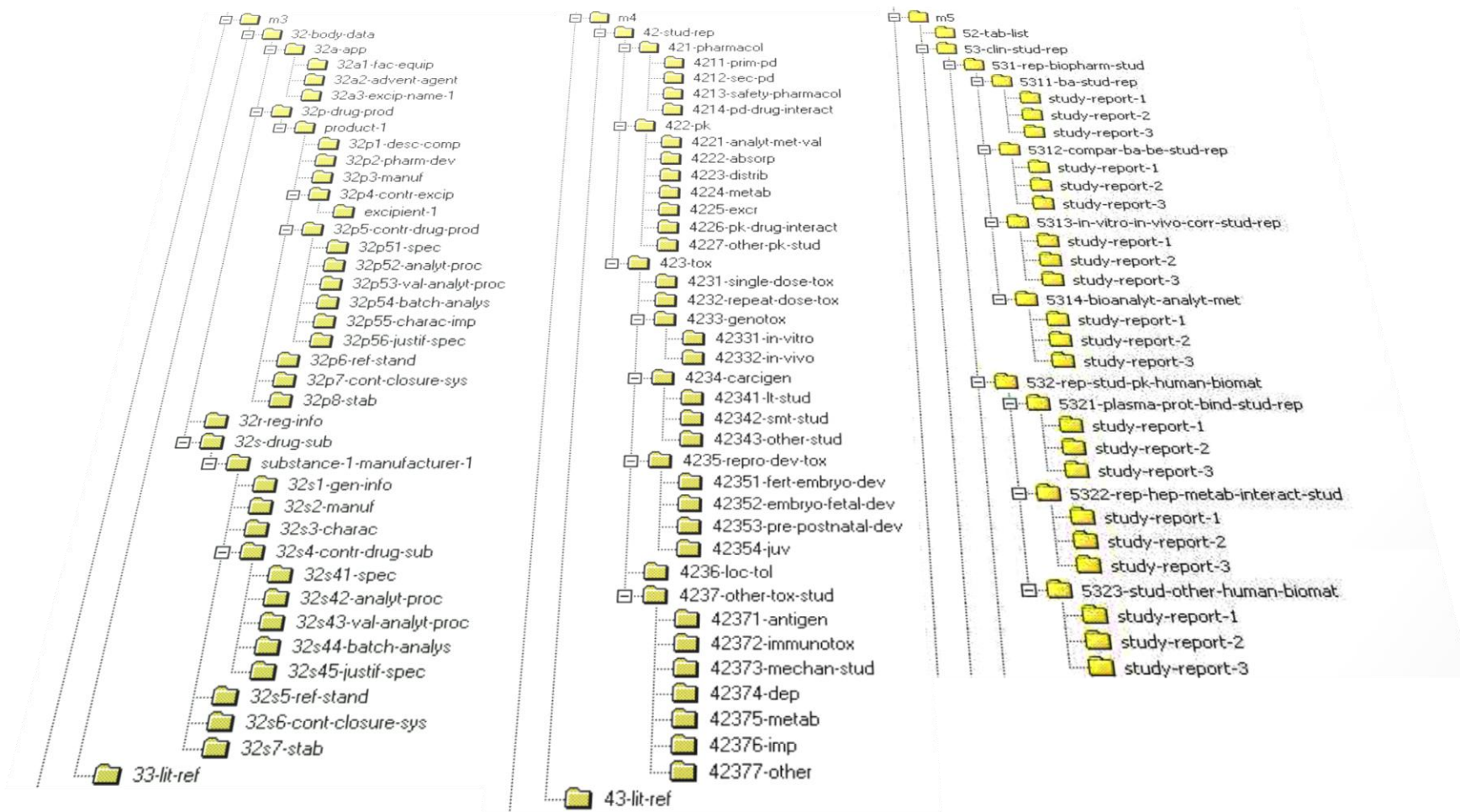
- m3-quality 
 - m3-2-body-of-data
 - m3-2-s-drug-substance [manufacturer: Big Factory] [substance: Pioglitazone Hydrochloride]
 - m3-2-s-2-manufacture 
 - [manufacturer](#) [new] [2011786012201 | 0001 | zmena II, | schválená]
 - [manufacturer](#) [replace] [2011786042390 | 0004 | zmena I.a | príjem dokumnetácie] 
 - [Príjem žiadostí | 1.3.2011]

Morbi imperdiet elementum velit, a elementum nulla condimentum eu. Nulla consequat orci ut lorem imperdiet egestas. Donec eget pharetra justo. Integer consequat libero nec est pellentesque ac mattis lectus molestie. Suspendisse odio felis, tincidunt sed consequat ac, auctor iaculis felis. Phasellus fermentum tempor rutrum. Nulla facilisi. Phasellus tristique ullamcorper massa, et congue sapien feugiat non. Mauris molestie fringilla libero in dictum. Morbi ultricies ultricies lacus eu porta. Suspendisse bibendum, lectus eu rhoncus fringilla, erat urna mattis ante, et ultricies augue erat ac erat. Sed feugiat, dolor ut pretium scelerisque, tortor felis pulvinar risus, eu lobortis nisi augue sed velit. Proin orci velit, ornare a dignissim quis, aliquam id purus. Ut ullamcorper ante eget lacus blandit eleifend ut a sem. Aliquam augue nibh, vestibulum sed cursus eget, tincidunt in est.
 - [Aplicant | 10.3.2011] [manufacturer.doc](#)

Donec sagittis suscipit iaculis. Nullam imperdiet ligula sit amet tellus dignissim aliquam. Suspendisse ut odio eu velit hendrerit vehicula a a libero
 - m3-2-s-4-control-of-drug-substance 
 - m3-2-s-4-1-specification
 - [specification](#) [new] [2011786012201 | 0001 | zmena II, | schválená]
 - m3-2-s-4-2-analytical-procedures
 - [id-hplc](#) [new] [2011786012201 | 0001 | zmena II, | schválená]
 - m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures



Praktická ukážka



Zhrnutie

Balajka M+A s.r.o. | www.ectd.sk

