

Registrační dokumentace

Ing. Alena Pýchová



Úvod

- ❑ registrační dokumentace se předkládá ve formátu CTD – povinný pro všechny typy procedur v rámci EU
- ❑ CTD určuje formát, v jakém mají být předložena data, ale neurčuje, jaká data je nutné předložit pro konkrétní přípravek/ výrobní proces/ právní základ žádosti
- ❑ Struktura CTD je popsána v dokumentu „Notice to Applicants“ (EudraLex Volume 2B)
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en



Registrační dokumentace

- ❑ s žádostí o registraci/změnu/prodloužení se předkládá registrační dokumentace, která je posuzována v rámci registračního řízení
- ❑ obsah dokumentace je vymezen právními předpisy
 - národní, EU direktiva
- ❑ stejné požadavky pro všechny typy procedur (NP, DCP, MRP, CP)
- ❑ moduly 1 - 5
 - liší se podle typu žádosti o registraci (právní základ)
 - data z klinických studií, literární data a výrobní data musí být získána v souladu s relevantními dokumenty ICH, pokyny CHMP, EK, pracovních skupin při EMA (QWP, BWP, SWP...) a pokyny GxP

Obecné požadavky

- ❑ EudraLex Vol. 2B „Notice to Applicants“
- ❑ doporučené velikost písma, způsob úpravy dokumentů atd.
- ❑ obsah registrační dokumentace **nezávisí na typu registrační dokumentace, ale na právní základu žádosti**
- ❑ právní základ žádosti závisí na registrační strategii společnosti

Právní základ žádosti

Právní základ	10(1) generika	10(3) hybridní	10(a) literární	8(3) nová žádost – mixed dossier
Typ přípravku	Bioekvivalentní k referenčnímu přípravku	Bioekvivalence nemůže být prokázána nebo se přípravek liší od referenčního přípravku (indikace, síla, léková forma, cesta podání)	Tzv. well-established use	Přípravek obsahující známou léčivou látku, pro kterou ale nejsou dostupná literární data
BE studie	x	---	---	---
KH	---	(x)	---	x
Neklinická a klinická data	Reference na neklinická a klinická data ref.LP, výsledky BE studie (abbreviated dossier)	Úplná nebo částečná reference na neklinická a klinická data ref.LP, výsledky BE studie (abbreviated dossier)	Neklinická a klinická data získána z dostupné literatury	Vlastní data žadatele + publikovaná data (full dossier)
Kvalita (modul 3)	Full dossier	Full dossier	Full dossier	Full dossier
Texty (SmPC, PIL, obal)	jako referenční přípravek	jako referenční přípravek, popř. vlastní	vlastní	vlastní

Rozdělení registrační dokumentace

Rozděleno do 5 modulů:

- ☐ Modul 1 – administrativní informace – žádost, texty, farmakovigilance...
 - obsahuje specifické dokumenty pro určitý region
 - obsah a formát může být specifický na základě národní legislativy a požadavků autorit jednotlivých států
- ☐ Modul 2 – expertní posudky na M3, 4, 5 (2.3 – kvalita, 2.4 a 2.6 preklinika, 2.5 a 2.7 klinika), obsah (2.1), úvod (2.2)
- ☐ Modul 3 – kompletní farmaceutická data týkající se léčivé látky a léčivého přípravku (kvalita)
- ☐ Modul 4 – kompletní preklinická dokumentace (bezpečnost)
- ☐ Modul 5 – kompletní klinická dokumentace (bezpečnost a účinnost)
- ☐ Modul 2-5: celosvětově harmonizované požadavky (podle pokynů ICH; pravidelně aktualizovány pracovní skupinou ICH, implementaci v EU zajišťuje EK) The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

Administrativní informace (modul 1)

❑ 1.0 Průvodní dopis

- Informace usnadňující orientaci v dokumentaci, doplňující informace
- V případě MRP/DCP – prohlášení o totožnosti dokumentace předložené v RMS a CMSs

❑ 1.2 Formulář žádosti (eAF)

- Formulář žádosti – pozor na aktualizace
- Povinné přílohy žádosti
- Pozn: Annex 5.10 a 5.11 – informace mohou být obsaženy v jednom dokumentu
- Přílohy se mohou lišit v závislosti na národních požadavcích (např. Annex 5.1 - platby



Administrativní informace (modul 1)

❑ Annex 5.6, 5.9 a 5.22

	EEA	MRA, ACAA	Non-MRA
DP manufacturing	Manufacturing license issued by national authority	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	Manufacturing license issued by national authority GMP certificate issued by any EEA authority
Testing for batch release(2.5.1.2)	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	NA
Batch release (QP)	Manufacturing license and GMP certificate issued by national authority	NA	NA

- ❑ EEA = EU member states, Norway, Island, Lichtenstein
- ❑ MRA = Switzerland, Australia, New Zeland, Canada, Japon (only non-sterile DP), Israel
- ❑ non-MRA = the rest
- ❑ UK!!!

Administrativní informace (modul 1)

❑ 1.3 Informace o LP

- SPC, příbalová informace, označení na obalu (vnitřní, vnější) - QRD Template
- Vzorek LP nebo krabička – dle národních požadavků
- Test srozumitelnosti údajů (readability test)
- Text na obal v Braillově písmu (Podle pokynu Komise je ustanovení čl. 56a směrnice 2001/83/ES platné pro všechny léčivé přípravky registrované po 30.10.05)

❑ 1.4. Informace o autorech (expertech) přehledných zpráv k Modulům 3 - 5

- Prohlášení expertů s datem a vlastnoručním podpisem (přesně daný formát) spolu s CV (také podepsané!)



Summary (modul 2)

❑ Modul 2 obsahuje kritický souhrn zásadních informací o léčivém přípravku

- preklinická, klinická data – moduly 2.4 – 2.7
- informace o kvalitě a výrobě - modul 2.3

❑ Zásadní dokumenty v případě některých typů žádosti (např. WEU) nebo v případě předkládání změn v registracích

- ❑ Informace musí být v souladu s ostatními částmi dokumentace
- ❑ Prohlášení experta



Kvalita (modul 3)

- ❑ právní základ žádosti se musí odrazit i v popisu vývoje léčivého přípravku a musí být v souladu s právním základem uvedeným v žádosti a modulu 1.5
- ❑ popis vývoje léčivého přípravku závisí na lékové formě a právním základu žádosti (samostatná vs. generická)
 - samostatná, WEU – nemůže se odkazovat na žádný další LP (porovnání složení, porovnání disoluce atd).
 - generická, hybridní – porovnání s referenčním přípravkem
- ❑ doložení kvality léčivého přípravku nesouvisí s typem žádosti ani s právním základem žádosti – vždy musí být předložen kompletní modul 3
- ❑ mohou se použít data z literatury



Kvalita (modul 3)

- ❑ Skládá se ze 4 částí:
 - 3.2.S – informace o léčivé látce, může být více složek (folder)
 - 3.2.P – informace o léčivém přípravku, může být více složek
 - 3.2.A – pouze jedna složka
 - 3.2.R – pouze jedna složka



3.2.S Léčivá látka

- ❑ Full dossier – povinný pro některé typy přípravků (biologické, vakcíny, ATMP atd.)
- ❑ ASMF – dle pokynu CHMP/QWP/227/02
 - applicant's ("open") part a manufacturer's restricted ("closed") part
 - Letter of Access (Annex 5.10)
 - written confirmation from the DS manufacturer to inform applicant in case of modifications (Annex 5.11)
 - pozor na datum předložení restricted part
- ❑ CEP – výroba a kvalita léčivé látky v souladu s PhEur monografií
 - posuzováno EDQM
 - CEP v Annex 5.10
 - autority mohou vyžadovat předložení dodatečných informací, kterou nejsou uvedeny v CEP (např. stability, nečistoty, obal, TSE/BSE statements etc.)
 - platnost CEP!



3.2.S Léčivá látka

CTD format		ASMF	CEP
		Applicant's Part	
3.2.S.1	General information	x	Optional
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	Optional
3.2.S.1.2	Structure	x	Optional
3.2.S.1.3	General properties	x	Optional
3.2.S.2	Manufacture	x	
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	x	x
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	X (flow chart and short description)	
3.2.S.2.3	Control of Materials	X	
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	As far as the information is also relevant for the Applicant/MA holder	
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation	X	
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	X	
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	x
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	x
3.2.S.6	Container Closure System	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7.3	Stability data	x	X (if not covered by CEP)



3.2.S Léčivá látka

- ☐ V dokumentaci jsou obsaženy nejméně 2 kapitoly 3.2.S
 - Informace od výrobce léčivé látky
 - Informace od výrobce finálního přípravku
- ☐ Informace od výrobce finálního přípravku:
 - jak kontroluje API před jejím použitím ve výrobě finálního přípravku
 - kapitoly 3.2.S.4 a 2.3.S.5



3.2.P Léčivý přípravek

- ☐ Musí být předloženy kompletní informace
- ☐ Důležitou součástí je popis vývoje finálního přípravku – odvíjí se od právního základu žádosti
- ☐ Nutné uvést všechna výrobní místa, a to včetně všech míst podílejících se na testování
- ☐ Více výrobních míst přípravku
 - nutné doložit, že finální přípravek ze všech míst výroby má stejnou kvalitu
 - validace, stabilita - pro všechna místa
- ☐ Certifikáty analýzy – ne starší než 3 roky



Module 3 - příklady

- ❑ Module 3 není určen pro doložení splnění GMP podmínek
 - process validation vs. manufacturing device qualification and validation
 - microbiological quality of the product vs. clean rooms
- ❑ Product development
 - referenční přípravek – přípustný pouze EU referenční přípravek
 - biobatch
 - vývoj disoluční metody (discrimination power)
- ❑ Process validation – na 3 šaržích (pilot vs. commercial)
 - Nestandardní výrobní proces musí být vždy validován na 3 komerčních šaržích v době předložení MAA



Bezpečnost a účinnost (modul 4 a 5)

- ❑ právní základ žádosti určí obsah modulu 4 a 5 (modulů 2.4 – 2.7) – zda je nutné provádět vlastní klinická hodnocení, popř. jaká
 - vlastní studie (nová žádost, generika)
 - literární reference (WEU)
 - kombinace vlastních dat a literárních referencí (8.3, WEU, hybridní)
- ❑ v případě nahrazení vlastních studií literárními referencemi je nutné důkladně zdůvodnit relevantnost daných literárních referencí
 - full texty
 - kombinace léčivých látek vs. monokomponenty
 - dostatečný počet literárních referencí
 - zdůvodnění odchylek od současných legislativních požadavků



Bezpečnost a účinnost (modul 4 a 5)

- ❑ na základě výsledků klinických studií se stanoví:
 - indikace - nelze uvádět indikace, které nejsou dostatečně podloženy výsledky klinických studií (tedy kde nebyla dostatečně prokázána účinnost)
 - kontraindikace
 - dávkování
 - klasifikace pro výdej
- ❑ závěry uvedené v modulu 4 a 5 se následně použijí k tvorbě údajů o přípravku, které jsou dostupné lékařům a pacientům (SmPC, PIL, text na obale)



eCTD sekvence

- ❑ soubor dokumentů ve specifickém formátu
 - pro tvorbu je potřeba mít software
- ❑ každé nové podání vyžaduje novou sekvenci – odpovědi na připomínky, změny, prodloužení
- ❑ čísla sekvencí slouží k rozlišení jednotlivých podání v průběhu životního cyklu přípravku.
- ❑ číslování – 0000, 0001, 0002 ...
- ❑ sekvence mohou být v rámci jedné regulační činnosti vzájemně propojeny.
 - vždy je třeba uvést číslo související sekvence.
 - v případě činností zahrnujících pouze jednu sekvenci se použije stejné číslo sekvence.



Tracking table

- ☐ Vždy musí být součástí podání – přehled podaných sekvencí a k čemu se daná sekvence vztahuje
- ☐ Formát se liší podle procedury (jedna nebo více zemí v proceduře)

Sequence	Submission description	CZ
0000	Initial Marketing Authorisation Application	FEB 2012
0001	Responses to validation queries	MAY 2012
0002	Responses to validation queries	MAY 2012
0003	Responses to validation queries	MAY 2013
0004	Responses to assessment queries 2	SEP 2013
0005	Responses to assessment queries 3	DEC 2013
0006	Responses to assessment queries 4	FEB 2014
0007	Correction to the published annexes-after approval	AUG 2014
0008	Variation type IA in	SEP 2014
0009	Variation type IB	SEP 2014

Sequence No.	Description	RMS	CMS			
		PL	BG	CZ	SK	
0009	Variation type IA	Aug 2026				
0008	Mock-up correction – national submission	-	-	June 2026	-	
0007	Consolidated sequence	May 2026	May 2026	May 2026	May 2026	
0006	D207 responses	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	
0005	D204 responses	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	
0004	D200 responses	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	Apr 2026	
0003	D160 responses	Feb 2026	Feb 2026	Feb 2026	Feb 2026	
0002	D106 responses	Nov 2025	Nov 2025	Nov 2025	Nov 2025	
0001	Validation sequence	Dec 2024	Dec 2024	Dec 2024	Dec 2024	
0000	Initial submission – new MAA	Sept 2024	Sept 2024	Sept 2024	Sept 2024	



Validace sekvence

- ☐ Jedná se o technickou validaci, nikoliv o validaci obsahu
- ☐ sekvence musí být před předložením zkontrolovány a shledány technicky platnými
- ☐ validační report je součástí balíčku dokumentů zasílaných na autoritu
- ☐ vyžaduje se validační software – lze bezplatně stáhnout



Podání CESP

- ☐ Common European Submission Portal
- ☐ <https://cespportal.hma.eu>
- ☐ systém umožňující komunikaci mezi žadateli (farmaceutické firmy) a evropskými národními regulačními agenturami
 - portál pro hromadné podávání žádostí v rámci EU zajištění bezpečné výměny informací
 - možnost předání informací více agenturám současně
- ☐ Musíte mít přístup – zajistí zaměstnavatel



Podání CESP

- ☐ skládá se z:
 - tvorby XML dokumentu
 - samotného podání dokumentace v ZIP složce
- ☐ pro každé nové podání nutné vytvořit tzv. „New Delivery File“
 - tento dokument s příponou .xml je třeba vytvořit k tomu, aby byla dokumentace doručena na určené authority
 - Delivery File je nutné stáhnout a uložit, následně se připojí k podávané zazipované sekvenci.
DOKUMENT NIJAK NEPŘEJMENOVÁVAT
- ☐ následně se nahraje sekvence ve formátu .zip a Delivery file
- ☐ potvrzovací e-mail na adresu, na kterou je vyplněný uživatel CESPu



Podání CESP

- ☐ skládá se z:
 - tvorby XML dokumentu
 - samotného podání dokumentace v ZIP složce
- ☐ pro každé nové podání nutné vytvořit tzv. „New Delivery File“
 - tento dokument s příponou .xml je třeba vytvořit k tomu, aby byla dokumentace doručena na určené autority
 - Delivery File je nutné stáhnout a uložit, následně se připojí k podávané zazipované sekvenci.
DOKUMENT NIJAK NEPŘEJMENOVÁVAT
- ☐ následně se nahraje sekvence ve formátu .zip a Delivery file
- ☐ potvrzovací e-maily na adresu, na kterou je vyplněný uživatel CESPu



Podání CESP

- ☐ Dokumentace v ZIP složce
- ☐ Podání v rámci worksharingu
 - Jedna složka zip, která obsahuje všechny sekvence, všechny validační protokoly, všechny working documents
 - Jedno podání CESP – vyberu všechny státy, kam chci poslat (jako v DCP)

0006

working documents

eVReport

common-outer

common-pl

common-spc

riskmgtsystem



Dotazy?

Děkuji za pozornost

pychova@reclinmed.com

