



Procedure in formato eCTD: aspetti regolatori.

Prime esperienze

***48° Simposio AFI
Rimini, 11-13 Giugno 2008***

Introduzione

- Nel corso della presentazione verranno fornite alcune informazioni sulla implementazione del formato eCTD da parte dell'EMA;
- Successivamente saranno discussi gli aspetti salienti delle BPG del CMD(h) sull'uso dell'eCTD nelle MRP e DCP;
- Infine si accennerà brevemente alla esperienza in atto all'AIFA sull'uso del formato eCTD nelle domande di autorizzazione di medicinali secondo la MRP e la DCP

Implementazione da parte dell'EMA

Il 22 Gennaio 2008 l'EMA ha pubblicato uno Statement of Intent

EMA implementation of electronic-only submission and eCTD submission in the centralised procedure: Statement of intent

con 3 milestones

Milestone 1

- Dal 1 Luglio 2008: per tutte le application, esistenti e nuove, e per tutte le tipologie di submission è accettato solo il formato elettronico (eCTD o non eCTD) senza richiesta di copie cartacee.
- Il formato eCTD è quello raccomandato
- Rimane la possibilità di richiesta di copie cartacee da parte dei relatori e dei membri del CHMP

Milestone 2

- Dal 1 Gennaio 2009: per tutte le application e per tutte le tipologie di submission, è fortemente raccomandata la sola e-submission sia in formato eCTD sia in formato non eCTD.
- Il formato cartaceo sarà una eccezione al formato elettronico raccomandato.
- Relatori e membri del CHMP non riceveranno copie cartacee da questa data

Milestone 3

- Dal 1 Luglio 2009 EMEA raccomanda fortemente submission elettroniche nel solo formato eCTD.
- Copie cartacee ed altri formati elettronici saranno una eccezione al formato eCTD generalmente raccomandato per tutte le applications.
- Questo si applica a tutte le applications ed a tutte le tipologie di submissions.
- Relatori e membri del CHMP non riceveranno copie cartacee o altri formati elettronici da questa data

Implementazione da parte dell'EMEA

- Lo statement of Intent è accompagnato da due documenti di Questions § Answers
 - ◆ Il primo, collegato allo Statement, è relativo ad aspetti strategici e generali dell'implementazione
 - ◆ Il secondo, pubblicato successivamente il 7 Febbraio 2008, è relativo ad aspetti pratici e tecnici dell'implementazione
- Entrambi i documenti sono disponibili sul sito EMEA

Q&A aspetti strategici e generali

- Cosa è un Non e-CTD electronic submission (NeeS)?
 - ◆ Qualunque presentazione di informazioni elettroniche di un dossier
 - ◆ Semplice insieme di file e folders corrispondenti al modello CTD. I file sono generalmente in formato PDF o Word
 - ◆ NeeS non consente di correlare successive presentazioni del dossier
 - ◆ NeeS non consente con facilità di conoscere lo stato corrente del dossier

Q&A aspetti strategici e generali

■ Cose è un eCTD?

- ◆ Come formato specifico è uno standard internazionale per la submission della versione elettronica del formato CTD
- ◆ Come formato per submission, consente di gestire il lifecycle dei files individuali del dossier e di tutto il prodotto
- ◆ Elemento fondamentale è la struttura XML che fornisce due funzioni fondamentali:
 - ★ Hyperlinked table of contents
 - ★ Informazioni descrittive (Meta-data) sui files che costituiscono il contenuto dell'eCTD

Q&A aspetti pratici e tecnici: Formato dei file

- Formato richiesto: i documenti con parti narrative e tabelle dovrebbero essere in formato PDF testo. Per un periodo transitorio è accettabile la presentazione delle Product information e del Summary Documents del Modulo 2 in formato RTF/Word in aggiunta al PDF per semplificare la revisione di questi documenti.
- I documenti in formato RTF/WORD non devono essere inclusi nella struttura XML, ma inseriti in un folder separato del eCTD.
- File PDF prodotti direttamente da un documento elettronico sono “molto preferiti” ai file generati da documenti scannerizzati

Q&A aspetti pratici e tecnici: Mezzi di presentazione

- Per la presentazione della domanda devono essere usati “hard media” quali CD o DVD
- Sono fornite indicazioni precise sulle informazioni che devono essere inserite sulle etichette di ciascun CD o DVD
- E' fortemente raccomandato l'uso di DVD piuttosto che di CD multipli.
- Nel caso di application costituita da più CD, è raccomandato di non suddividere i moduli individuali su più CD. Se ciò fosse inevitabile, i “subfolders” devono essere in sequenza ed un singolo subfolder non deve essere splittato su più CD

Q&A aspetti pratici e tecnici: la validazione

- Sono introdotti due diversi concetti di validazione:
 - ◆ *Technical validation*: validazione della presentazione eCTD
 - ◆ *Business Validation*: validazione regolatoria/scientifica del contenuto della submission
 - ◆ In caso di errore evidenziato nella fase di *Technical validation*, la submission non viene caricata nel sistema di review e viene richiesta all'Applicant una sequenza sostitutiva 0000
 - ◆ In caso di errore evidenziato nella *Business validation*, viene richiesta all'Applicant una sequenza aggiornata 0001

Q&A aspetti pratici e tecnici: Requisiti Regionali

- Esistono alcune specifiche differenze tra i requisiti eCTD della EU e degli USA
 - ◆ Study Tagging File richiesti in USA ma non in EU dove tuttavia una domanda che eventualmente li contenesse non viene comunque rifiutata
 - ◆ Uso di SAS transport files per i dati richiesto in USA, ma non accettato in EU
 - ◆ Uso di node extensions accettata in EU, ma non negli USA. Costituiscono un modo di fornire informazione al di fuori della struttura organizzativa dell'eCTD. E' "altamente raccomandato" l'uso di node extension al posto di Study Tagging File in EU per organizzare i reports degli studi

Q&A aspetti pratici e tecnici: Glossario

- Cosa é la “Sequenza”?
 - ◆ E' equivalente alla submission che è definita come segue:
 - ◆ Submission: A single set of information and/or documents supplied by the applicant as a part of, or the complete, Application. In the context of eCTD' this is equivalent to “**sequence**”
 - ◆ Di conseguenza: ogni modifica/aggiornamento/richiesta di informazioni al dossier, deve essere inviata all'autorità regolatoria nella forma di nuova sequenza

Le Agenzie Nazionali e l'eCTD

Gli Heads of Medicines Agencies (HMA) il 28 febbraio 2005 a Reykjavik hanno concordato quanto segue:

“By an agreed end -2009 dead line, the European Regulatory Network must have the infrastructure and processes in place to handle electronic-only eCTD to successfully support the related decision-making progress for medicinal products within the European Union”

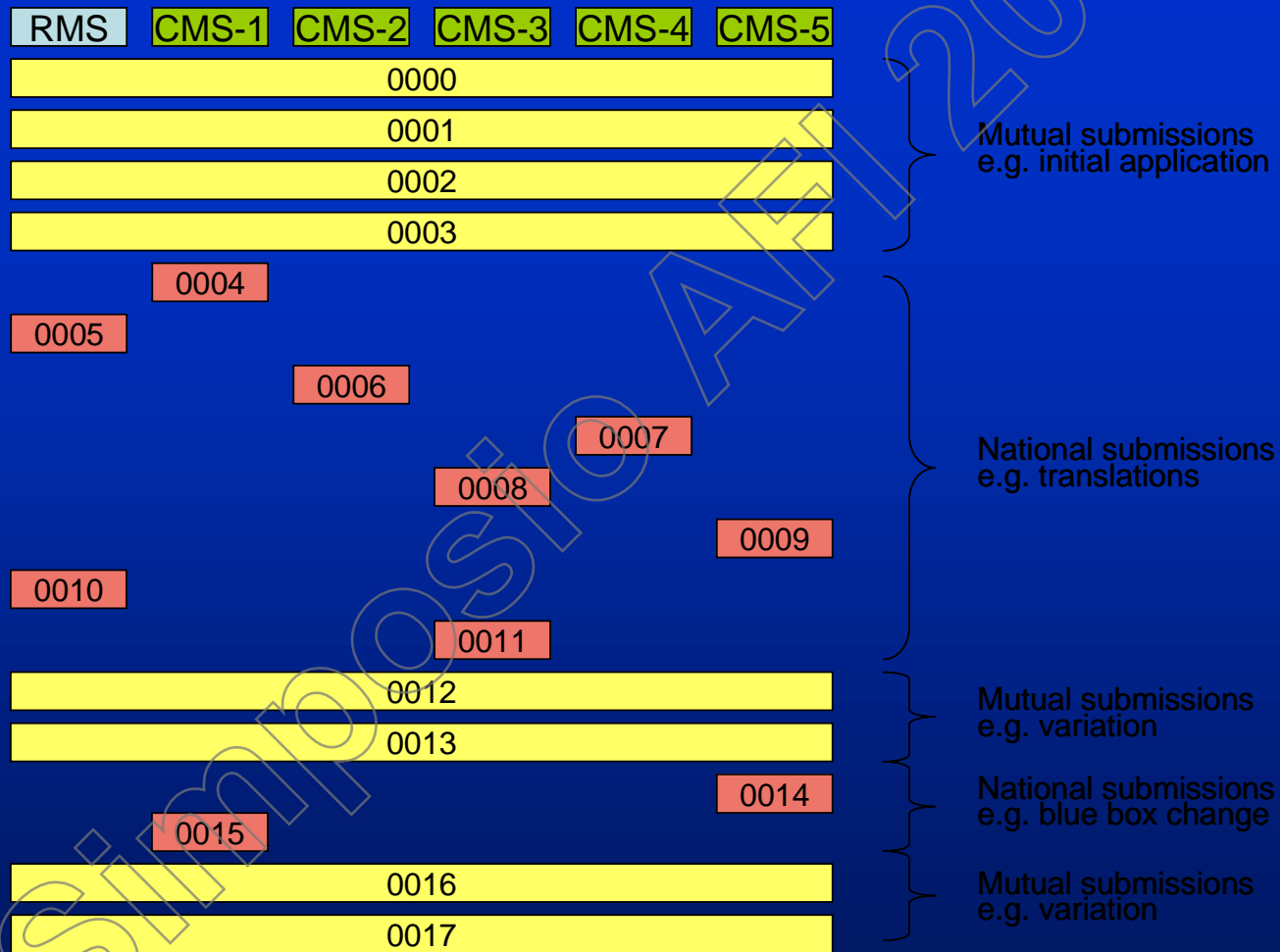
Le BPG del CMD(h) sull'uso del formato eCTD nelle MRPs e DCPs

- E' attualmente disponibile sul sito HMA/CMD(h) la versione 1.0 datata 23 Aprile 2008 della Best Practice Guide del CMD(h) sull'uso dell'eCTD nelle procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrata
- La Guida si applica solo al formato eCTD e non al formato NeeS
- I principi generali si applicano sia alle MRPs sia alle DCPs, ma esistono alcune differenze di dettaglio per le due procedure che vengono approfonditamente illustrate dalla BPG

Concetti generali

- La submission effettuata al RMS ad ai vari CMSs è gestita come un eCTD unico e comprensivo (comprehensive)
- Tuttavia, per il momento, in assenza di un “central repository” per la presentazione delle domande in MRP/DCP è necessario presentare una copia dell’eCTD ad ogni Autorità nazionale coinvolta
- Il contenuto fornito ad ogni NCA è identico per le parti comuni, mentre le informazioni relative agli aspetti specificamente nazionali (Stampati, trasferimenti di titolarità, Blue box ecc.) sono fornite alla sola NCA interessata.
- Quindi è possibile presentare submissions alle NCA in un ordine non sequenziale.
- L’Applicant deve mantenere l’intero set delle sequenze come un “Comprehensive Record”

II “Comprehensive Model”



Il “Comprehensive Model”

- Deve sempre essere presente una tabella strutturata inclusa come allegato alla Cover letter che fornisca la storia delle sequenze fornite ad ogni NCA
- Il modello Comprehensive è quello raccomandato, perché assicura che venga utilizzato lo stesso numero di sequenza per tutte le submissions e riduce i rischi di confusione tra gli NCAs.
- Tuttavia solo nel breve periodo, è accettabile ma non raccomandato, che l'Applicant presenti eCTD nazionali separati ad ogni NCA (Parallel National Model). Infatti il modello comprehensive richiede una infrastruttura di gestione che non tutti gli applicant sono in grado di approntare nel breve termine.

II National Parallel Model

RMS	CMS-1	CMS-2	CMS-3	CMS-4	CMS-5
0000	0000	0000	0000	0000	0000
0001	0001	0001	0001	0001	0001
0002	0002	0002	0002	0002	0002
0003	0003	0003	0003	0003	0003
	0004				
0004					
		0004			
				0004	
			0004		
					0004
0005					
			0005		
0006	0005	0005	0006	0005	0005
0007	0006	0006	0007	0006	0006
					0007
0008					
0009	0007	0007	0008	0007	0008
0010	0008	0008	0009	0008	0009

Mutual submissions
e.g. initial application

National submissions
e.g. translations

Mutual submissions
e.g. variation

National submissions
e.g. blue box change

Mutual submissions
e.g. variation

Il National Parallel Model

- La linea guida non fornisce dettagli su questo modello perché il suo uso deve essere considerato come una misura strettamente *ad interim*. Sulla cover letter deve essere indicato il modello utilizzato
- Gli Applicant sono incoraggiati a transitare al modello comprehensive appena possibile
- Occasioni adeguate per la “migrazione” sono al momento di
 - ◆ Una repeat Use Procedure
 - ◆ Uno switch d RMS
 - ◆ Anche altre fasi del ciclo di vita di un medicinale, dopo consultazione con il RMS
- L'Applicant non può mai migrare dal modello Comprehensive a quello Parallelo

Esperienza AIFA

- Progetto di sperimentazione eCTD in due fasi
 - ★ Fase I: installazione di un viewer eCTD messo a disposizione dall'EMEA (DocuBridge v3.6) con l'obiettivo di verificare la corretta acquisizione e navigazione di un eCTD
 - ★ Fase II: installazione di un ulteriore viewer (Eurs is yours) con l'obiettivo di sperimentare la gestione del life cycle di un dossier
- La sperimentazione è stata svolta in collaborazione con aziende farmaceutiche che hanno fornito dossier generati con diversi builder

Esperienza AIFA

- La fase I si è conclusa nel dicembre 2004 e i risultati raggiunti sono stati illustrati a Farmindustria durante l'incontro del 20 dicembre 2004
- La fase II è partita il 31 maggio 2005 e si è conclusa con l'incontro con Farmindustria del 19 dicembre 2005

Esperienza AIFA

- L'AIFA ha installato nel primo trimestre 2008 il viewer selezionato dall'EMEA Eurs is yours ed ha avviato il processo di acquisizione degli eCTD in modo da rendersi pronta per l'effettiva implementazione della gestione dei dossier in formato elettronico
- L'AIFA invita tutte le aziende a presentare le domande anche formato eCTD per continuare ad andare avanti in questo nuovo e importante progetto

Grazie a tutti per
l'attenzione!