

# Технические аспекты реализации eSTD в ИСН регионе

Аластер Никсон, Председатель, Рабочая группа по eSTD , EFPIA, Директор, Стандарты предоставления документации, GSK



efpia\*

# Демонстрация eSTD



European Federation of Pharmaceutical  
Industries and Associations

[www.efpia.eu](http://www.efpia.eu) 2

# Совместное обязательство по внедрению eCTD

- \* Органы здравоохранения и отрасль разделяют общую цель обеспечения доступа пациентов к безопасным и эффективным лекарственным препаратам
- \* ICH eCTD формат (M8) был введен в 2003 году и был внедрен более чем 30 национальными органами здравоохранения (НА)
- \* При условии аккуратного внедрения, eCTD подводит нас ближе к высокому профессионализму в поддержке вышеуказанного тезиса
- \* Важнейшие факторы успеха
  - \* Партнерство между регуляторными органами и индустрией, использование опыта
    - \* Консультации, тестирование, пилотные проекты и обсуждение
    - \* Пример – широкое сотрудничество в рамках ЕС по eCTD и вопросам электронной подачи документов
      - \* Совместные группы НА и отрасли по eCTD – активная деятельность с 2003 с высокой степенью участия
      - \* Процесс контроля изменений продолжается, вносятся сотни изменений
      - \* Максимизация полезности eCTD с точки зрения регуляторной активности.
      - \* Примеры сотрудничества включают поддержку и совместную разработку дорожной карты, порталов и автоматизированных критериев обработки и проверки регистрационного досье

# Сроки внедрения eCTD и рассмотрения



# Планирование перехода на eCTD формат – выбор разработчиков и программного обеспечения

- \* Взаимодействие с выбранными разработчиком(ами) с целью определения сроков и инфраструктурных потребностей для реализации программных решений
- \* Органы здравоохранения и Заявители используют технологии (инструменты), предложенные разработчиком, чтобы **1 Создать 2 Валидировать 3 Просмотреть и проанализировать** подаваемые в формате eCTD заявки
- \* Общие стандарты и критерии для **1 2 3 = успех**
  - \* Инструменты валидации различаются, все нацелены на то, чтобы следовать одинаковым критериям на рынке – это обеспечивает выбор разработчика технологии, одинаковые результаты валидации
  - \* Если интерпретация отличается между разработчиками, должен существовать механизм работы с регуляторными агентствами
  - \* Решение ЕС – процесс запроса изменений. Вебинары разработчиков по новым релизам также помогли заявителям.
- \* Как и в случае с Инструментами валидации, Органы здравоохранения и Заявители не всегда покупают у одного и того же разработчика инструмент просмотра / анализа
  - \* Разработчики eCTD предлагают различные способы предоставления одних и тех же стандартных решений для обзора: **Индивидуальная серия; Сводная; Текущее представление**

# Планирование перехода на eCTD – дорожная карта

- \* После действий по выбору разработчика, как правило, Орган здравоохранения создает дорожную карту, которая описывает путь к полному внедрению eCTD
  
- \* Обычно принимается во внимание следующее:
  - \* Выбор и испытание инструмента
  - \* Обучение рецензентов Органов здравоохранения и групп технической обработки; отраслевых авторов, групп подачи заявки
  - \* Поэтапное внедрение для Нового лекарственного препарата
    - \* Выборочные - > Обязательные сроки
  - \* Внедрение для Зарегистрированного лекарственного препарата
    - \* Выборочные - > Обязательные сроки
  - \* Управление пересмотром руководств(а) eCTD
  - \* Рассмотрение преимуществ, связанных с созданием безопасного шлюза / портала для доставки заявки, позволяющего подавать заявки из виртуальных мест поддержки
  - \* Создание сервисных подразделений поддержки решения технических вопросов / проблем МАН

# Планирование перехода на eCTD – дорожная карта – общая цель

- \* Тщательный и совместный подход к внедрению полезен как для Органов здравоохранения, так и для Отрасли
- \* Рекомендуется привлекать индустрию и органы здравоохранения из регионов, которые внедрили eCTD, а также местных экспертов.
- \* Это включает в себя образование, предварительное планирование и участие отрасли в тестах / пилотных проектах.
- \* Преимущества совместных усилий включают в себя:
  - \* Уменьшение усилий как Органов здравоохранения, так и Отрасли
  - \* Накопление отраслевого опыта
  - \* Рынки, не использующие CTD, или электронный документооборот могут извлечь выгоду из введения NeeS до внедрения eCTD с точки зрения повышения осведомленности и опыта обработки и рассмотрения подачи в электронном формате CTD

# Планирование перехода на eCTD – участие отрасли

- \* Органы здравоохранения и отрасль разделяют общую цель обеспечения доступа пациентов к безопасным и эффективным лекарственным препаратам
- \* Формат eCTD ICH (M8) был введен в 2003 году и был внедрен более чем 30 национальными органами здравоохранения (NAs)
- \* При условии аккуратного внедрения, eCTD подводит нас ближе к высокому профессионализму в поддержке вышеуказанного тезиса
- \* Важнейшие факторы успеха
  - \* Партнерство между регуляторными органами и индустрией, накопление опыта
    - \* Консультации, тестирование, пилотные проекты и обсуждение
    - \* Пример – широкое сотрудничество в рамках ЕС по eCTD и вопросам электронной подачи документов
      - \* Совместные группы НА и отрасли по eCTD – активная деятельность с 2003 с высокой степенью участия
      - \* Процесс контроля изменений продолжается, вносятся сотни изменений



# Планирование перехода на eCTD – Общие рекомендации

- \* Спецификации Модуля 1 разрабатываются на **региональной** основе и должны предоставляться с учетом региональных требований. M2-5 должен **следовать спецификациям ICH**.
- \* Лучшие практики форматирования и валидации на рынках, которые приняли eCTD, следует принимать во внимание в интересах согласованности и гармонизации.
- \* Преимущества **минимизации объема eCTD** для лекарственного препарата
  - \* Уменьшение времени и усилий Органов здравоохранения и Отрасли
    - \* Меньше отдельных досье для создания, валидации, импорта и анализа
  - \* Заявка eCTD может покрыть все лекарственные формы и дозировки лекарственного препарата
- \* **Повторное использование сведений**. Физический документ предоставляется один раз и является доступным по ссылке из множества мест.
  - \* Одна заявка в формате eCTD может содержать несколько «листов», каждый из которых ссылается (связан) на один и тот же физический документ
  - \* Если путь к заявке согласуется, сведения могут использоваться в разных документах eCTD
  - \* Сведения, уже представленные при подаче заявки, не должны предоставляться повторно

# Планирование перехода на eSTD – Валидация

- \* Последовательности (серии) eSTD проверяются до подачи заявки Заявителем и после получения Органом здравоохранения. Эта техническая проверка является запланированным шагом и автоматизированной подготовкой к загрузке в инструмент анализа. Технические проблемы перестают быть неожиданными и могут быть исправлены до анализа сведений Органом здравоохранения.
- Принято / Не принято и Лучшие практики, определенные в критериях проверки
  - **Принято / Не принято** – Непринятие (отклонение) означает, что eSTD не будет загружен в систему НА. Подача заявки отклоняется из-за технического несоответствия и запрашивается замена (с тем же порядковым номером).
  - **Лучшая практика** – Непринятие (отклонение) приводит к принятию eSTD с рекомендацией, направленной на предотвращение повторения в будущем. Заявитель должен сделать все возможное, чтобы проверить и соблюдать требования Органа здравоохранения до подачи eSTD. Важно отметить, что такие заявки могут быть отклонены во время следующей проверки сведений, если удобство рассмотрения претерпело существенные изменения

# Планирование перехода на eCTD – Рекомендации

- Разделить техническую проверку и критерии валидации, проверку сведений и бизнес-правила для этого конкретного типа подачи заявки на два отдельных процесса с определенными сроками.
- Техническая валидация – критерии
  - **Принято / Не принято** – в идеальном варианте, ограничивается факторами, важными для загрузки и анализа, такими как допустимые XML или читаемые PDF-файлы. Следует избегать проверок менее важных характеристик eCTD, таких как имена файлов, недопустимые ссылки и закладки, поскольку они могут привести к ненужному отклонению досье.
  - **Лучшая практика** – не следует использовать для отклонения поданной заявки на начальном этапе проверки, только позже, когда начинается экспертиза, если количество ошибок влияет на результат анализа.



# Планирование перехода на eCTD

## Переход на eCTD для новых препаратов

- \* Опыт показывает, что поэтапный и тщательный подход к внедрению eCTD является предпочтительным вариантом для НА и индустрии – уменьшение количества времени, напрасных усилий и осуществление плавного перехода
  - \* Начало поэтапного внедрения для нового продукта позволяет обучаться и НА и индустрии.
- \* Как правило, время на освоение является:  
Необязательным → Обязательный срок допускает поэтапность
  - \* пилотных проектов, обучения, передачи органам здравоохранения, подготовки заявителя

## eCTD для зарегистрированных препаратов

- \* eCTD может начинаться с любой регуляторной активности
- \* Основной материал может быть использован для повторной подачи существующих утвержденных сведений, однако ...
- \* Представление основных материалов eCTD для зарегистрированных продуктов часто приводит к большому количеству проблем
  - \* Зачастую сложность напрямую связана с возрастом продукта.
  - \* Перемещение существующих продуктов в старый формат

# Подход к различным дозировкам и различным лекарственным формам



# Управление дозировками и лекарственными формами

Торговое наименование	Состав	Содержание активного вещества	Номер лицензии	
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/01	eCTD 1
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/02	eCTD 2
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/03	eCTD 3
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/04	eCTD 4

Каждое досье (одобрение) в своей собственной eCTD заявке



# Управление дозировками и лекарственными формами

Торговое наименование	Состав	Содержание активного вещества	Номер лицензии	
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/01	eCTD 1
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/02	
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/03	eCTD 2
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/04	

Каждая лекарственная форма в своей собственной eCTD заявке

# Управление дозировками и лекарственными формами

Торговое наименование	Состав	Содержание активного вещества	Номер лицензии	
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/01	eCTD 1
«Майдраг»	Порошок для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/02	
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	500 мг	ABC/1234/03	
«Майдраг»	Порошок и растворитель для раствора для инфузий	1 500 мг	ABC/1234/04	

Все лекарственные формы / дозировки в одной eCTD заявке

# Управление дозировками и лекарственными формами

Одна eCTD заявка для каждой дозировки или лекарственной формы

## Преимущества

Новая дозировка (расширение продуктовой линейки) может быть включена в новый eCTD и не влияет на существующий жизненный цикл

Каждая дозировка или лекарственная форма контролируется отдельно.

## Недостатки

По каждой дозировке или лекарственной форме составляются отчеты о клинических и доклинических исследованиях (отсутствие перекрестных ссылок для различных документов eCTD в различных регионах)

Любые изменения лекарственного препарата или изменения, которые влияют на дозировку / лекарственную форму продукта (например, изменения маркировки, связанные с безопасностью), означают создание и направление многочисленных последовательностей eCTD, по одной в каждой заявке eCTD.

Жизненный цикл поддерживается отдельно и его не нужно контролировать в многочисленных, потенциально одинаковых заявках eCTD

Общие документы должны быть включены в каждую заявку eCTD (отсутствие перекрестных ссылок с одного документа eCTD в другой в различных регионах)

Эксперту сложно понять, какие документы нужно читать / какие из них являются уникальными. Поэтому это необходимо подробно описать в каждой заявке, которая обычно состоит из нескольких идентичных последовательностей в разных жизненных циклах eCTD заявок.

# Управление дозировками и лекарственными формами

## Один комбинированный eCTD для различных дозировок и лекарственных форм

### Преимущества

Общие документы представляются только один раз и поэтому эксперт читает их только один раз

При любых изменениях действующего вещества или связанных с безопасностью изменениях, которые влияют на продукт, необходима только одна серия

Общие документы могут быть включены только один раз (например, фармацевтическая разработка для различных дозировок таблеток)

Все жизненные циклы находятся в одном месте

### Недостатки

Одни серии касаются всех продуктов, включенных в заявку eCTD, другие серии могут влиять только на одну дозировку или лекарственную форму. Заявители должны использовать форму для описания того, что включает в себя каждая серия.

При добавлении новой дозировки (расширении продуктовой линейки) все общие документы могут замениться на документы, в которых указывается существующая дозировка или новая дозировка, а также добавляться новые дополнительные документы с дозировке

Управление жизненным циклом становится более сложным в следующих случаях:

- Заявитель хочет передать определенное регистрационное удостоверение (на определенную дозировку) в одной заявке другому Владельцу регистрационного удостоверения.
- Заявитель хочет аннулировать одну дозировку
- Изменения могут быть применимы только для отдельной дозировки, в результате чего будут созданы специфические документы для дозировки. Их необходимо включить в жизненный цикл и оформить вместе с существующей документацией, в которой указываются только существующие дозировки (не подверженные изменениям), если такая документация первоначально является общей

# Управление дозировками и лекарственными формами

## Рекомендации

- \* Объединение дозировок *и лекарственных форм* по возможности для уменьшения рабочей нагрузки на регуляторные органы и индустрию
- \* Учитывайте различия между продуктами (стабильность, маршрут доставки, активные фармацевтические субстанции и др.)
- \* Индустрия: определитесь с решением и будьте готовы его обосновать
- \* Регуляторные органы: используйте метаданные eCTD для понимания того, что входит в заявку eCTD

## Ведение eCTD

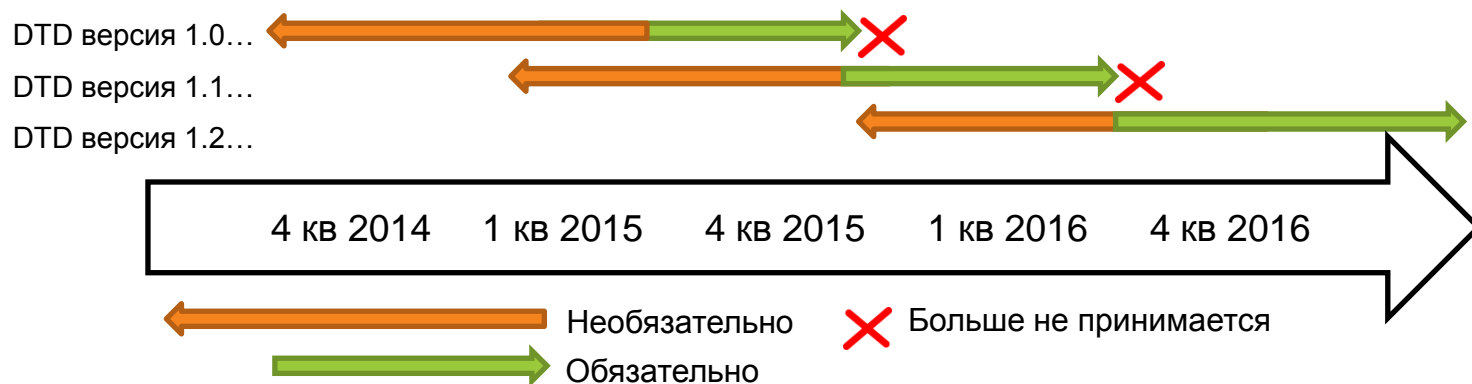


# Управление пересмотром руководств(а) eSTD

- \* Изменение технической спецификации eSTD может включать:
  - \* Разработка и тестирование новой спецификации и технических файлов (DTD, Schema, XSL)
  - \* Поставщики разрабатывают и выпускают измененные решения eSTD для измененной спецификации
  - \* Затем органы здравоохранения и индустрия проверяют, тестируют и внедряют новые или измененные решения в производственную среду
  - \* Переход на полное производство и аннулирование предыдущего руководства
- \* Таким образом, органам здравоохранения необходимо достаточное количество времени на техническую реализацию до установления требований или изменения руководства или стандартов
- \* Отраслевые рекомендации:
  - \* Изменение спецификаций eSTD тщательно регулируется для минимизации количества и частоты изменений.
  - \* После выпуска нового или измененного Руководства для eSTD необходим переходный период, который предоставляет произвольный и обязательный срок продолжительностью как минимум 12 месяцев между доступностью нового стандарта и обязательного использования.

# Управление пересмотром руководств для eCTD (пример лучших практик)

	Спецификация eCTD м1 версия 1.4 с DTD версия 1.0	Спецификация eCTD м1 версия 1.5 с DTD версия 1.1	Спецификация eCTD м1 версия 1.6 с DTD версия 1.2
Информация по версии	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Спецификация	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Приложение DTD	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Примеры	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Пакет	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Руководство по внедрению	Ссылка	Ссылка	Ссылка







## Краткие выводы и заключение

# Максимальное увеличение выгоды от подачи электронных документов

- \* Логистика подаваемых документов – электронные шлюзы
  - \* Внедрение большинства eCTD началось с представления досье eCTD на CD или DVD
  - \* Электронные шлюзы – это намного более эффективный способ отправки и получения eCTD досье
- \* Использование метаданных
  - \* В отличие от информации в PDF-документах, метаданные могут быть напрямую загружены в систему проверки и оценки
  - \* eCTD имеет несколько метаданных, которые описывают представление документов на конверте m1.
  - \* В дальнейшем метаданные могут предоставляться в файлах доставки, отправленных с eCTD или в форме заявки (в Европе, eAF)
  - \* Создание фиксированного стандарта для папки с eCTD (более 0000, 0001 и др.) позволяет делать ссылки с одной заявки на другую

# Краткая рекомендация для внедрения

Переход к стандарту ICH eCTD приветствуется индустрией, и данный подтвержденный подход позволяет достичь единой цели с минимальными доработками:

## \* Новые продукты:

- \* *Представление документов eCTD с [x дата] – необязательных и подготовленных*
  - \* Возможность выбора участников отрасли для пилотного проекта
  - \* Организация обучения и руководства / вопросы и ответы для заявителей
  - \* Поощрение внедрения, без значительных валидационных испытаний (например, отказ из-за нерабочих гипертекстовых ссылок)
- \* *Обязательное представление eCTD после [дата]*
  - \* Уведомление, соблюдение переходного периода для портфолио и технологий

## \* Продукты, зарегистрированные в настоящее время

- \* *Представление документов eCTD с [x дата] – подготовленные, необязательные и рекомендованные исходные данные*
  - \* Предоставленные исходные данные с акцентом на Модуль 3.
- \* *Представление документов eCTD после [y дата] – обязательные, необязательные и рекомендованные исходные данные.*
  - \* Со временем различные варианты обеспечат подачу в электронном виде в систему НА без дополнительных расходов, времени или ресурсов НА или заявителя

- \* Представление документов в формате eCTD с целью отмены требований НА к бумажным документам.

## Ключевые уроки из других регионов

- \* Необходимо понятное руководство, разработанное на основе руководства ИСН
- \* Общеизвестные материалы (например, на сайте регуляторного органа)
- \* Предварительные уведомления об изменениях и достаточно времени на исполнение
- \* Вовлеченность в процесс индустрии

# Ключевые рекомендации

Пункт	Позиция отрасли
<p>Удаленная поддержка сообщества ICH в США / ЕС / Японии / Канаде / Китае и стимул для включения стран Европы, Ближнего Востока, Азии, Африки, Панамериканских стран и стран Тихоокеанского региона</p> <p>Работа над международной дорожной картой</p>	<p>EFPIA поддерживает и поощряет принятие глобальных стандартов. EFPIA продолжает действовать на всех уровнях в ICH, HL7, CDISC и др. и учитывает новые стандарты или изменение существующих стандартов на международном уровне.</p>
<p>Стремление уменьшить региональные особенности в Модулях 2–5 (упростить) и перенос региональных требований только в Модуль 1</p>	
<p>Удовлетворение региональных потребностей (не игнорируйте такие стандарты, как CDISC, если они указаны в модулях M2–M5)</p>	
<p>Поддержка и гармонизация региональных ассоциаций в 31 стране в соответствии с процедурой ЕС; расширение GCC в случае использования общих особенностей Модуля M1</p>	<p>EFPIA также поддерживает региональную гармонизацию, если есть возможность развивать и разделять стандарты, соответствующие международным стандартам, таким как гармонизация электронных документов на территории ЕС, принятие eCTD в Евразии и др.....</p>

# Ключевые рекомендации (продолжение)

Пункт	Позиция отрасли
<p>Сотрудничество с агентствами и представителями отрасли при создании новых локальных спецификаций eCTD (не нужно каждый раз изобретать велосипед)</p> <p>Достаточное количество времени для переходных периодов (поставщики!)</p>	<p>EFPIA долгое время сотрудничает с SDO и агентствами для развития взаимовыгодных стандартов и руководств, а также для соответствующего контроля за изменениями и поддержки процессов. Например, в Европе компании, являющиеся членами EFPIA, работали с агентствами ЕС с 2003 года над развитием возможностей документооборота в электронном виде во всех странах ЕС, способствуя гармонизации, предоставляя технические ресурсы и ноу-хау, а также выражая регуляторному органу точку зрения заявителя.</p>
<p>Стремление повторно использовать документы в международном масштабе путем инструментальной телематической поддержки (Нормативный словарь, ISO-IDMP)</p> <p>Открытость для принятия английского языка (уменьшение количества переводов)</p> <p>Гармонизация с использованием одного формата (eCTD) для регистрации, СТА, орфанных препаратов, педиатрических, медицинской техники, ветеринарии вместо отдельных форматов</p>	<p>EFPIA также поддерживает международные инициативы, такие как IDMP, и иную деятельность в отношении международной гармонизации требований и технологий. Такие инициативы повышают безопасность и доступ к лекарственным препаратам во всем мире.</p>

efpia\*

Вопросы?



European Federation of Pharmaceutical  
Industries and Associations

[www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)



## **EFPIA, подразделение в Брюсселе**

«Леопольд Плаза Билдинг»

Rue du Trône 108

B-1050 Брюссель – Бельгия

Телефон: +32 (0)2 626 25 55

[www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)