

Практический опыт и предложения по внедрению eSTD

Экспертная группа по регуляторной информации и технологиям





Внедрение eCTD в странах ICH региона

**Leigh Sandwell, Руководитель
тематического направления EFPIA по
внедрению ICH M8 (eCTD), Директор
Publishing EU/RoW , Pfizer.**

Повестка дня

- * Цели презентации
- * Сводные рекомендации
- * Исходные данные по eCTD
- * Структура и формат CTD и eCTD
- * Всемирная карта внедрения eCTD
- * Перспективы внедрения и рекомендации отрасли
- * Подход к различным дозировкам и различным лекарственным формам
- * eCTD для зарегистрированных лекарственных препаратов
- * Поддержание eCTD
- * Ключевые сводные рекомендации

Цели



Цели презентации

- * Данная презентация является основой для презентации RITEG (Экспертная группа по регуляторной информации и технологиям) EFPIA (Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций), обеспечивающей информирование и предоставляющей рекомендации отрасли в отношении сферы применения, использования и внедрения eCTD.
- * Цель состоит в распространении данной презентации в качестве материала для самостоятельного использования представителями отрасли в процессе их взаимодействия с регуляторными органами по всему миру.
- * Данная презентация обновляется два раза в год в I и в III квартале.

Сводные рекомендации EFPIA

- * EFPIA полностью поддерживает применение ICH eCTD и признает ряд преимуществ от применения данной системы, к числу которых относятся:
 - * Улучшенное управление информацией, хранение, извлечение, архивирование документов
 - * Электронная обработка, поиск, перекрестная адресация
 - * Текущее управление информацией о продукте в досье
- * Рекомендации EFPIA, содержащиеся в данных слайдах:
 - * Взаимодействие – регулятор <> отрасль <> поставщики программного обеспечения
 - * Сроки – закладывайте время на переходный период (минимум 12 месяцев)
 - * Согласованность с существующими стандартами
 - * Исходные условия предоставляются только в виде рекомендаций
 - * Используйте технологию максимальным образом – электронные шлюзы и автоматическую загрузку, использование метаданных

Исходные данные по eSTD



Международный совет по гармонизации (ICH)

Члены Международного совета по гармонизации

* Постоянные члены:

- * Члены-основатели, представляющие регуляторов: ЕС, Европа; Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения / Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям, Япония; Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами, США
- * Члены-основатели, представляющие отрасли: Европейская федерация фармацевтической промышленности и ассоциаций, Ассоциация фармацевтических производителей Японии, Американская ассоциация фармацевтических исследователей и производителей

* Постоянные члены, представляющие регуляторов:

- * Министерство здравоохранения Канады; Швейцарское агентство по лекарственным препаратам

* Члены, представляющие регуляторов:

- * Агентство по контролю за состоянием здоровья населения, Бразилия; Китайское Управление по контролю за продуктами и лекарствами; Корейское Управление по контролю качества продуктов и лекарств

* Члены, представляющие отрасли:

- * Биотехнологическая отраслевая организация; Международная ассоциация по стандартным и биосходным лекарствам; Международная ассоциация безрецептурных препаратов

Наблюдатели Международного совета по гармонизации

* 23 наблюдателя:

- * В том числе Росздравнадзор, Россия; Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций, Всемирная организация здравоохранения, Управление по контролю за оборотом лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, Австралия; Европейское управление по обеспечению качества медицинских услуг и лекарственных препаратов; Азиатско-тихоокеанское экономическое сотрудничество, Ассоциация государств Юго-Восточной Азии

<http://www.ich.org/>

Определение CTD

- * Общий технический документ (CTD) определяет порядок организации подачи документации в **бумажном** виде, которая принимается соответствующими регулирующими органами
- * Междисциплинарная рабочая экспертная группа ICH (M4 EWG) определяет CTD
- * Вне сферы регулирования: Рекомендации по местным (общегосударственным / региональным) требованиям к содержанию

Определение eCTD

- * Общий технический документ в электронном виде (eCTD) является **электронным вариантом** CTD. Это стандартный формат текста, данных и изображений для упрощенной электронной передачи информации от передающего лица к получателю.
- * Междисциплинарная рабочая группа экспертов (EWG) / Рабочая группа по внедрению (IWG) ICH M8 определяет формат и спецификации eCTD в отношении управления общей документацией
 - * Текущая версия eCTD – v.3.2.2.
 - * Следующая версия eCTD - v4.0 (начало применения по всему миру с 2019 года)
- * Вне сферы регулирования: Рекомендации относительно региональных требований

До внедрения eCTD



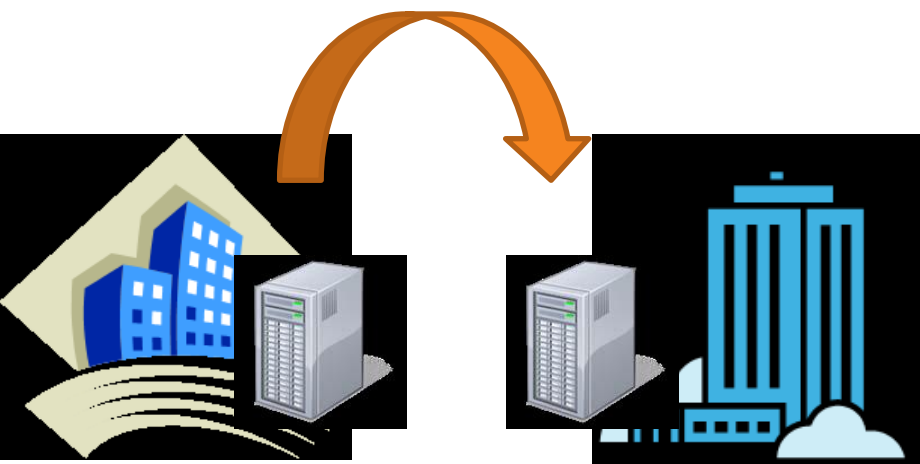
CTD досье в шкафу для документации



Стол рецензента

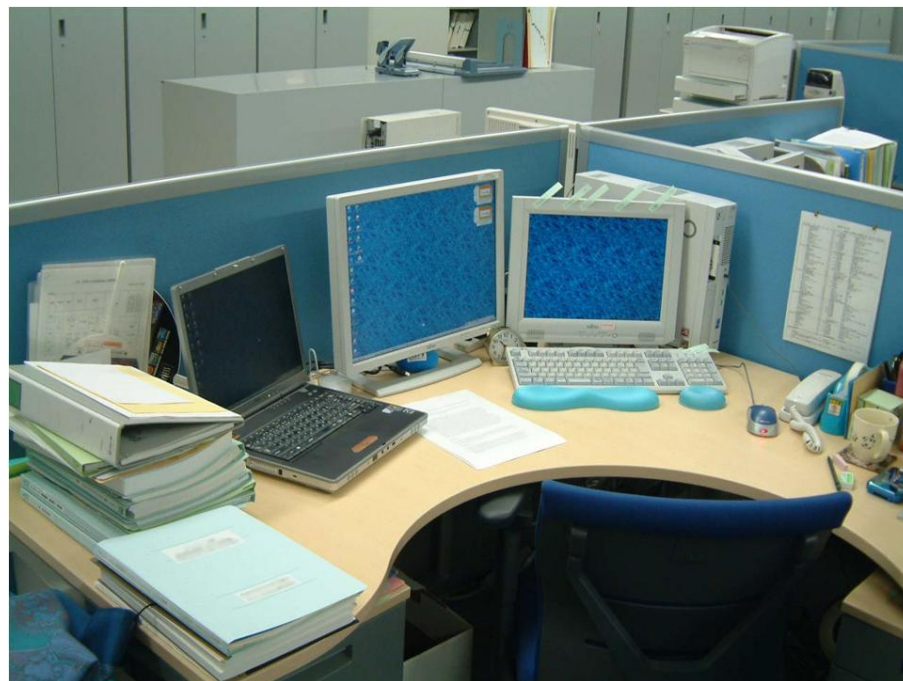
После внедрения eCTD

eCTD – это стандартный формат обмена данными и метаданными



Отрасль – шлюз / портал – Агентство

CTD досье на сервере



Стол рецензента

Преимущества eCTD

* Ожидания:

- * Высокая доступность
- * Простой обзор / навигация
- * Быстрый поиск
- * Поддержка в течение всего жизненного цикла
- * Заменяет бумажные документы

* Результаты:

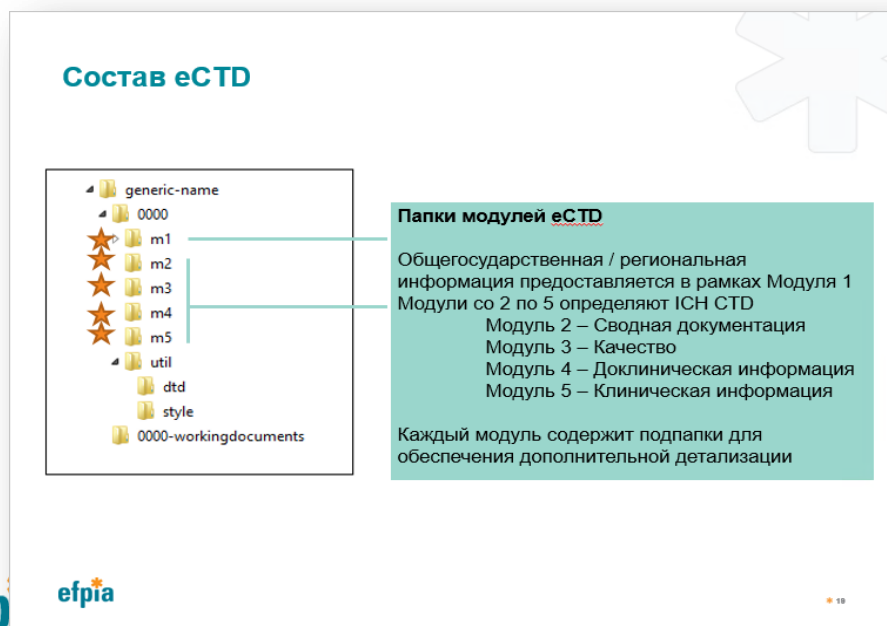
- * Ожидаемые преимущества были достигнуты
- * Влияет на улучшение:
 - * Качества данных
 - * Возможности повторного использования
 - * Более быстрого и безопасного доступа к регистрационному досье через шлюз или портал
 - * Управления в течение всего жизненного цикла

Проблемы, связанные с eCTD

- * Внедрение eCTD послужило вызовом для органов здравоохранения и отрасли:
 - * Ограниченный уровень знаний о порядке применения технологии оказывает влияние на уровень ее внедрения
 - * Программное обеспечение / ИТ-инфраструктура / Функциональная совместимость
 - * Планы перехода для новых и зарегистрированных препараты
 - * Четкая коммуникация и интерпретация требований
 - * Управление и внедрение новых спецификаций

Концепция основного досье

- * Первоначальная подача на одном или нескольких рынках
- * Последующая документация для подачи, полученная из первоначального досье (при наличии)
- * ICH Стандарты разрешают клонирование, целевую доработку и настройку



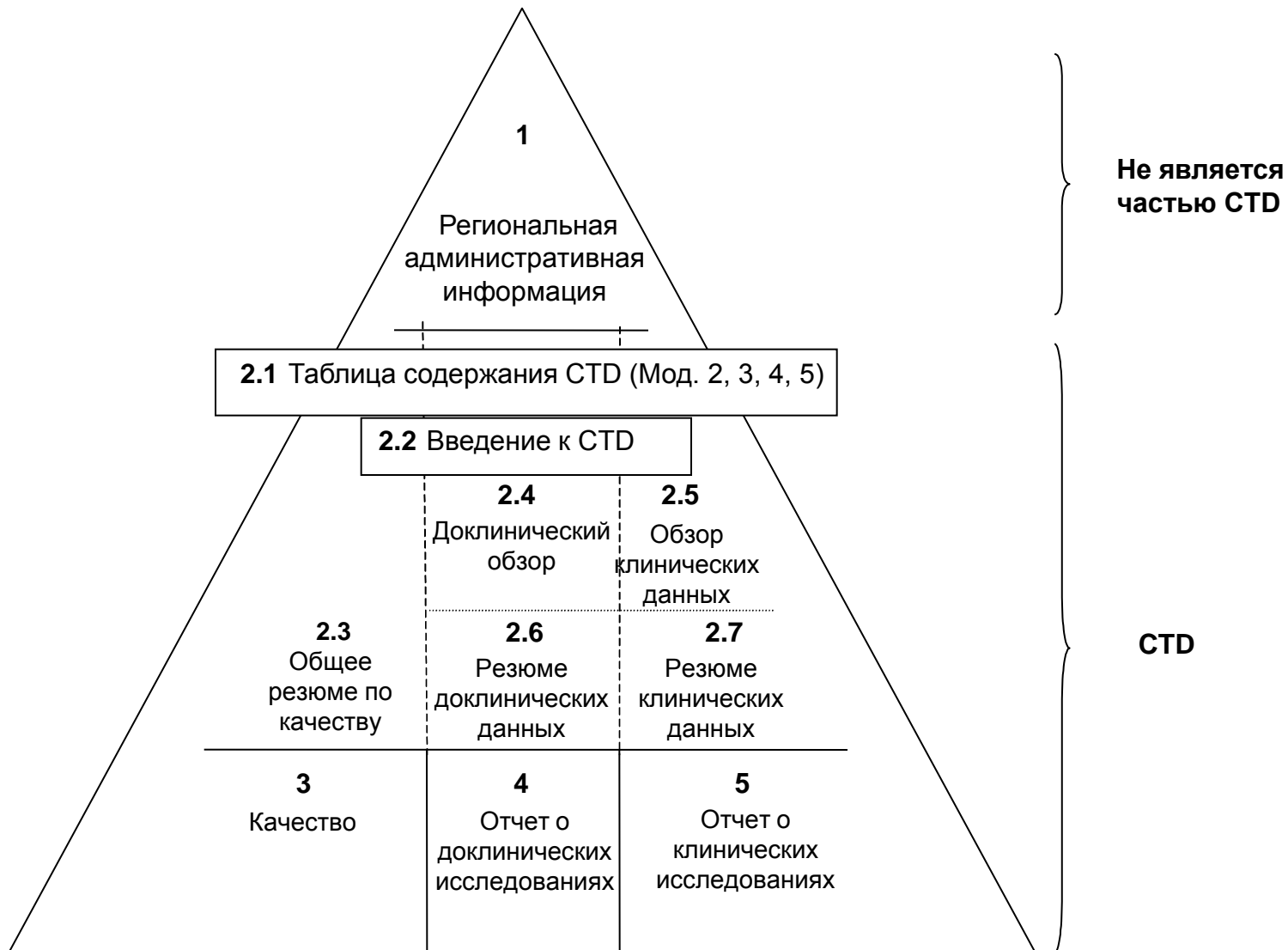
Модуль 1 eCTD позволяет производить модификацию документации специфичную для конкретной страны



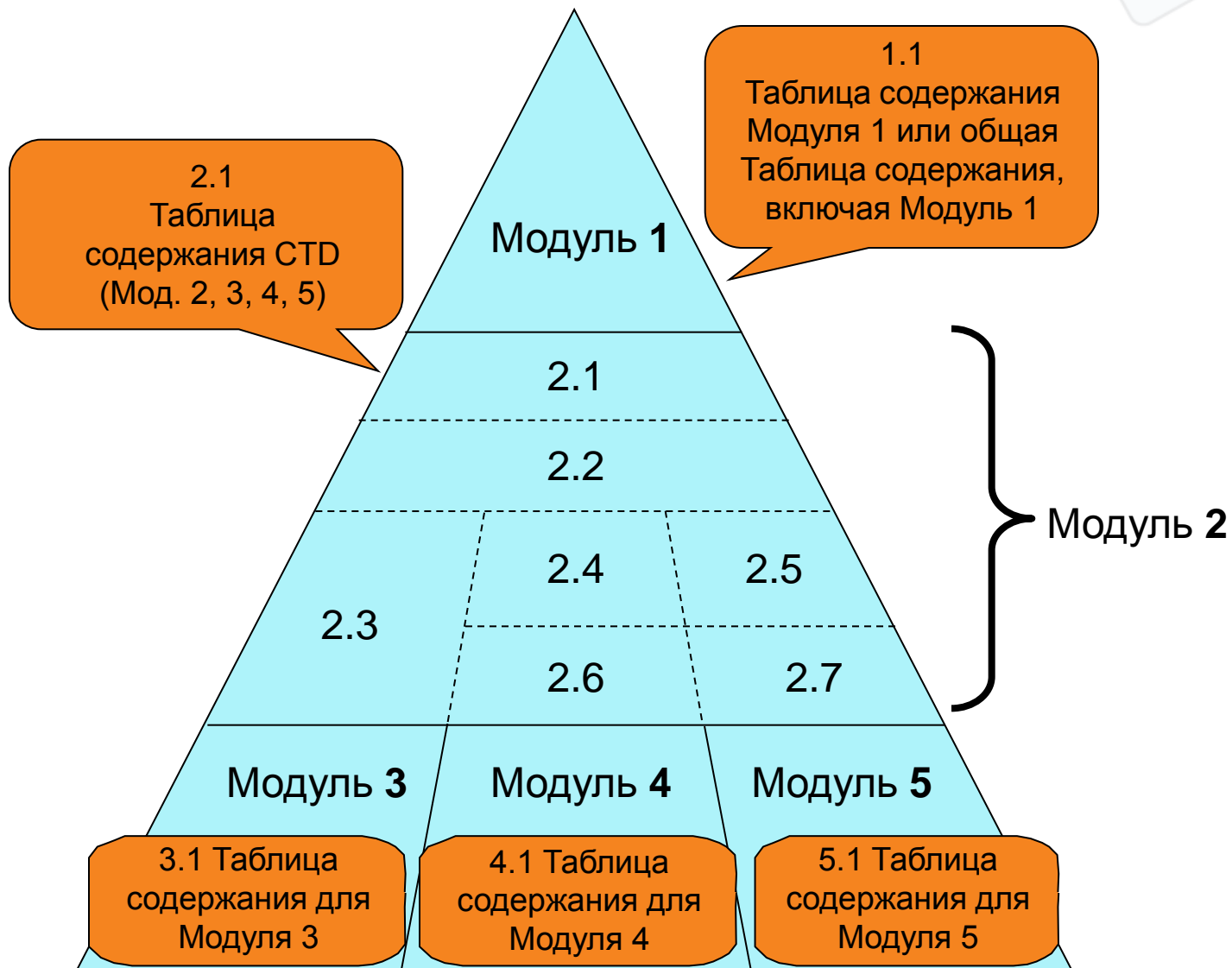
CTD и eCTD

Структура и формат

Пирамида CTD

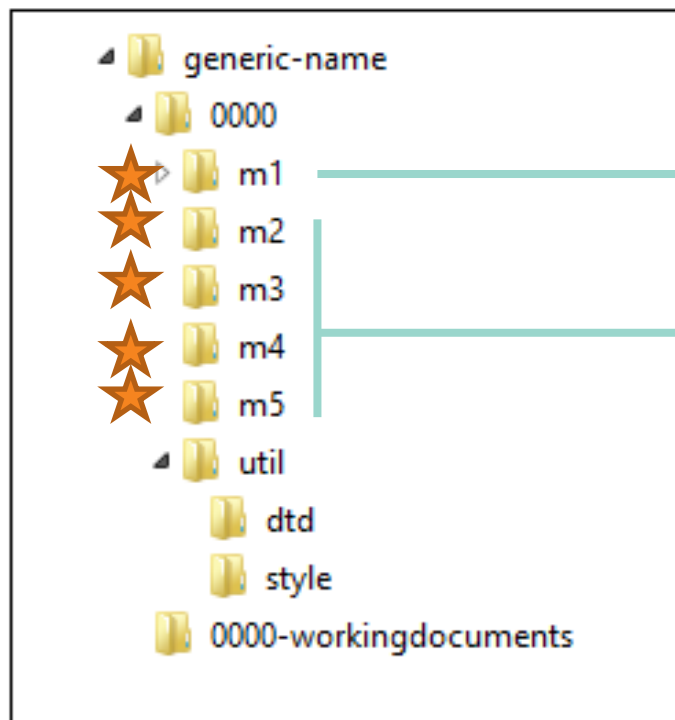


Пирамида CTD





Состав eCTD



Папки модулей eCTD

Национальная / региональная информация предоставляется в рамках Модуля 1

Модули со 2 по 5 определяют ICH CTD

Модуль 2 – Сводная документация

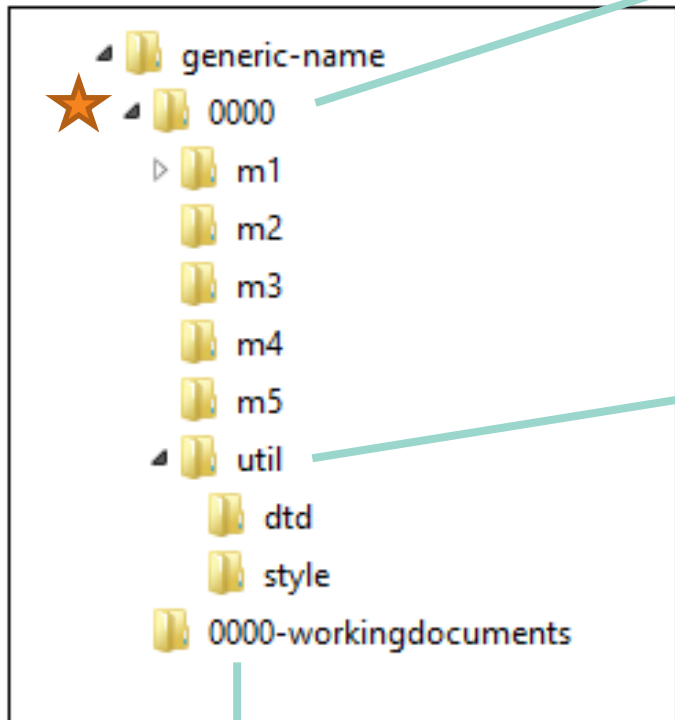
Модуль 3 – Качество

Модуль 4 – Доклиническая информация

Модуль 5 – Клиническая информация

Каждый модуль содержит подпапки для обеспечения дополнительной детализации

Состав eCTD



Порядковый номер eCTD

Первоначальная подача в формате eCTD, как правило, имеет номер 0000 (0001 в США согласно последней спецификации).

Последующие ответы и Подача документации в рамках жизненного цикла последовательно нумеруются 0001, 0002, т. д. и представляют собой отдельные комплекты подаваемой документации

Папка утилит eCTD

dtd

Содержит ICH и региональные DTD файлы / схематические файлы, охватывающие соответственно Модули со 2 по 5 и Модуль 1

стиль

Содержит Региональные таблицы стилей и таблицы стилей ICH, охватывающие соответственно Модули со 2 по 5 и Модуль 1

Примечание. Концепция «Рабочих документов» не является международным стандартом, однако, как правило, используется во внутренних процедурах ЕС

Файлы XML eCTD

- * Каждый eCTD содержит два файла XML, образующих Содержание, метаданные о подаче, документы и структуру eCTD
 - * Основа Модулей со 2 по 5 в виде [index.xml](#) размещается в папке [nnnn](#) (четыре цифры), шаблон определяется ICH
 - * Региональные шаблоны xml определяются регионом, применяющим на практике ICH принципы
 - * Рекомендации в отношении региональных требований
 - * Расположены в папке [\nnnn\m1\xx\](#) (где xx – это двухсимвольный код страны / региона)
 - * [xx-regional.xml](#) также может включать «Вложенную» информацию, содержащую дополнительные сведения о подаче

Атрибуты Жизненного Цикла

- * Все документы (листы) в eCTD должны иметь атрибут операции в процессе жизненного цикла

Операция	Значение / применение
создать новый	Применяется для того, чтобы выбрать страницу, которая никогда раньше не подавалась для этого лекарственного препарата
заменить	Используется для замены предыдущей версии страницы новой версией
удалить	Используется для скрытия от просмотра страницы, которая больше не имеет никакого отношения к отчету или была отправлена по ошибке
присоединить	Применяется для установления связи страницы с другой страницей, которая уже была представлена Важное замечание: операцию «присоединить» обычно не рекомендуется использовать (за исключением STF в США) из-за сложностей, которые это вызывает при управлении жизненным циклом eCTD, например, сможете ли вы присоединить документ к уже присоединенному и что делать, если документ, к которому был присоединен новый документ, удален?

Язык eCTD

- * XML (Расширяемый язык разметки гипертекста)
 - * Структурированный стандарт обмена данными, который является одновременно человеко- и машиночитаемым
- * Основа
 - * Оглавление в формате XML
- * Страница
 - * Содержит информацию о документе в eCTD
 - * Ссылается на физический файл в файловой системе
- * Узловая точка
 - * Раздел в eCTD, например 3.2.S.4.1
 - * Содержит листовые документы
- * Наименование файла eCTD
 - * Наименование физического файла, связанное со страницей оглавления, включая путь к файлу (например, 0000\m1\eu\10-cover\ema\ema-cover.pdf)
- * Заголовок страницы или заголовки eCTD
 - * Название документа, которое будет отображаться рецензенту, например «Сопроводительное письмо»
- * Серия eCTD
 - * Четырехзначный порядковый номер, идентифицирующий конкретную подаваемую заявку, например 0000

Язык eCTD

- **Жизненный цикл**
 - Жизненный цикл подачи заявки – Отношение между последовательностями eCTD, использующие метаданные Соответствующей последовательности
 - Жизненный цикл документа – Отношение между версиями документа в зависимости от атрибутов операций жизненного цикла (создать, заменить, удалить и присоединить)
- **Метаданные ICH eCTD**
 - Информация, используемая для определения содержания разделов подачи заявки, например показание, действующее вещество, производитель
- **Региональные (m1) метаданные**
 - Информация в формате XML, описывающая подачу заявки
- **Контрольная сумма MD5**
 - Уникальная вычисляемая числовая характеристика документа, используемая для выявления его изменения
- **Исходные данные**
 - Обеспечение наличия части или всех текущих документов подачи заявки (обычно в качестве исходной серии eCTD, но может быть предоставлено позже в жизненном цикле)
 - Многие Органы здравоохранения настоятельно рекомендуют обеспечивать наличие исходных данных, но позиция отрасли заключается в том, что это не является обязательным требованием
- **Текущее состояние**
 - Отображение только тех документов во всех последовательностях, которые являются актуальными (то есть не Удалены / Заменены)

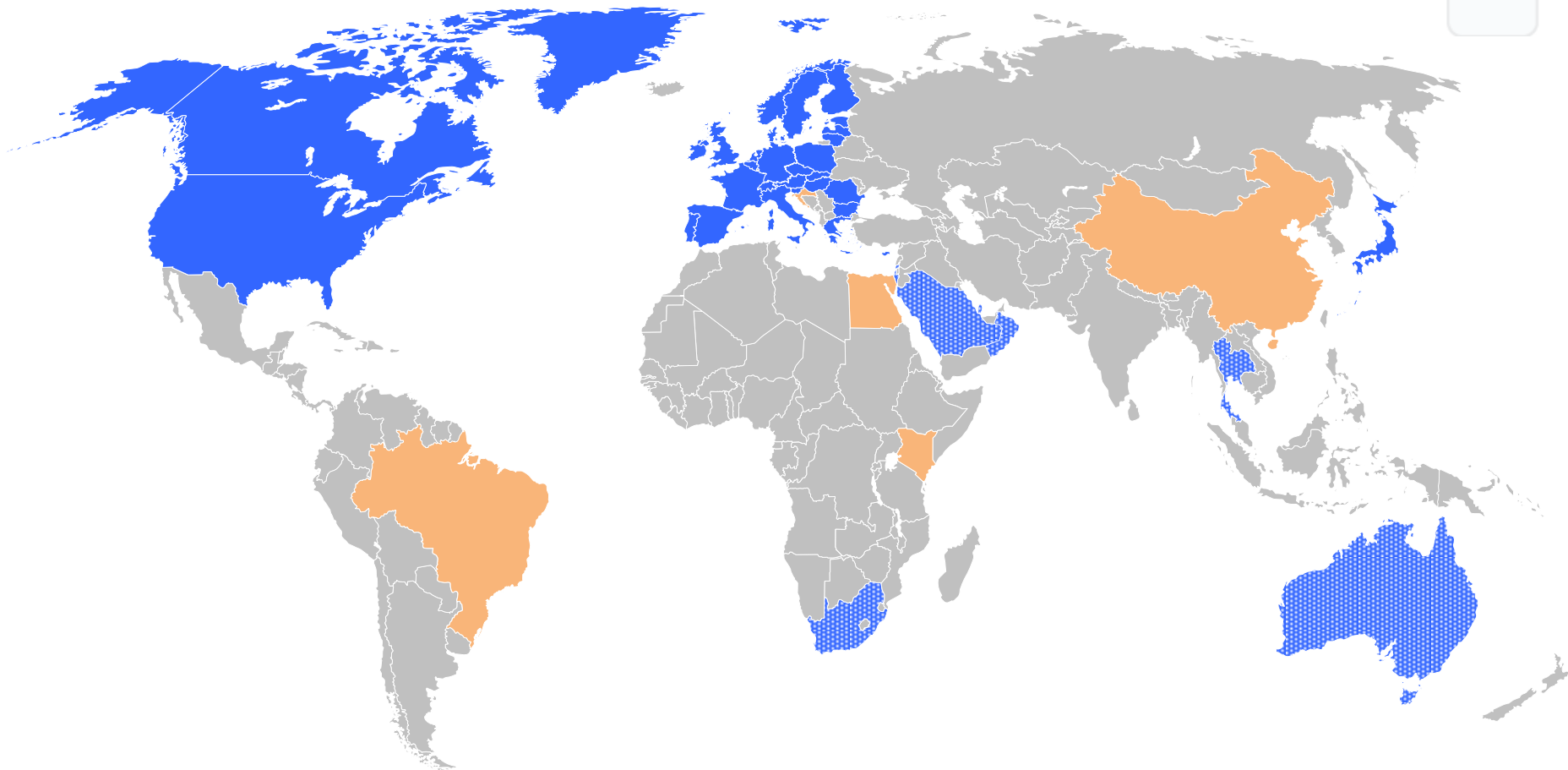
Язык eCTD

- Регуляторные активности
 - Набор последовательностей eCTD, связанных с одним и тем же регуляторным этапом, например серия изменений и соответствующие серии ответов
- Повторное использование документа
 - Возможность ссылаться на ранее представленный документ по гиперссылке
 - Также можно повторно снова включать документы в другой раздел или другую серию eCTD или заявку без физического повторного предоставления файла
- STF (Файл Тегов Исследования)
 - Предоставляет метаданные для классификации отчетов об исследованиях в Модуле 4 и 5 (по требованию США, оформляется в Канаде)
 - Не разрешено в Японии и не требуется другими органами здравоохранения, но если файл STF включен, он будет проверен
- Расширение Узловой точки
 - Предоставляет возможность создать узел только на самом низком уровне eCTD, чтобы помочь сохранить целостность содержимого
 - Применяется во многих регионах в качестве альтернативы STF
- Схема / DTD
 - Устанавливает правила структурирования XML
- Таблица стилей
 - Используется для отображения eCTD XML в удобной форме


Всемирная карта внедрения eSTD




Наглядное представление внедрения eSTD к середине 2016 года



 Страны, давно применяющие eSTD (Основной регион ICH) – Канада, Европа (CP), Япония, США

 Страны, начавшие применять eSTD позднее – Австралия, Бахрейн, Оман (2017), Саудовская Аравия (2017), Южная Африка, Швейцария, Таиланд, Объединенные Арабские Эмираты

 Запланировано внедрение eSTD – Бразилия, Китай, Египет, Иордания, Кения, Сербия, Сингапур

efpia*

Вопросы?



Европейская федерация фармацевтической
промышленности и ассоциаций

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

EFPIA Brussels Office

Leopold Plaza Building

Rue du Trône 108

B-1050 Brussels - Belgium

Tel: +32 (0)2 626 25 55

www.efpia.eu