



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Madrid, 29 septiembre 2008

Formatos electrónicos eCTD's y NEES: Aspectos prácticos



Madrid 29 de septiembre de 2008

Introducción

Indice

- **Introducción al formato eCTD**
- **Introducción al formato NEES**
- **Aspectos prácticos de interés**
- **Calendario de puesta en marcha publicado por la AEMPS**

Formatos electrónicos aceptados

1 **eCTD**: Consiste en una versión electrónica del CTD pero con un valor técnico añadido que facilita la **gestión automatizada del ciclo de vida del medicamento** y en consecuencia la tramitación y evaluación de las solicitudes. Un envío eCTD está compuesto por:

- Una estructura de carpetas poblada por ficheros
- Dos ficheros de control (backbone) en formato XML

2 **NEES** (**Non-eCTD Electronic Submissions**). Consiste en un conjunto de carpetas y ficheros electrónicos agrupados en módulos de acuerdo con la estructura definida en la guía CTD (papel).

la estructura de carpetas, sus nombre y los nombres de los ficheros deberán ajustarse al estándar ICH eCTD Specification V 3.2.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Formatos electrónicos eCTD's y NEES: Aspectos prácticos

FORMATO ELECTRÓNICO eCTD



Madrid 29 de septiembre de 2008

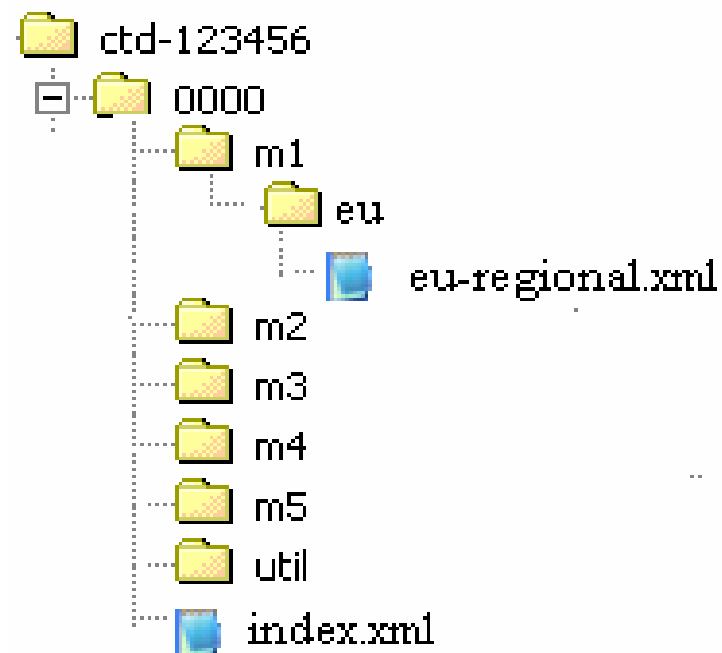
Formato eCTD

- 1 El estándar eCTD se define con el propósito de facilitar el intercambio de información entre la Industria y las Entidades Reguladoras. En su versión actual solo recoge el intercambio en un sentido:

Industria → Agencia

- 2 Un envío eCTD esta compuesto de los siguientes elementos:

- Estructura de directorios poblados de ficheros con el contenido
- Ficheros de control XML (Backbone)



Formato eCTD

Los ficheros XML tienen dos propósitos:

- 1) Hacen las veces de **índice** del envío informando de la distribución de los documentos en las distintas carpetas y evitando la duplicidad de la información
- 2) Permiten gestionar el ciclo de vida de los documentos a lo largo de sucesivos envíos.

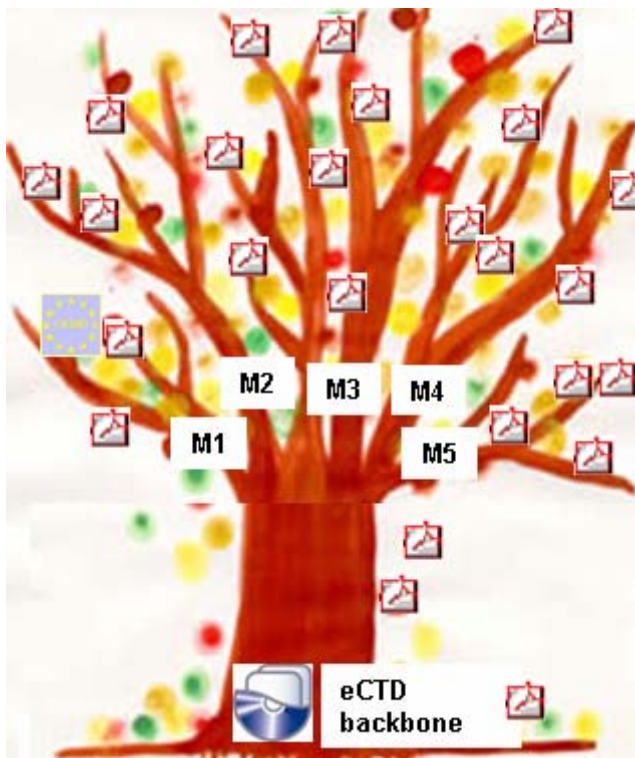
Para cada fichero incluido en el envío se indica su ubicación física y una huella digital para garantizar su integridad.

```
<m2-5-clinical-overview xml:lang = "en">  
  <leaf ID="s123456" operation = "new" xlink:type = "sim"  
    checksum = "e854d3002c02a61fe5cbe926fd973401"  
    xlink:href = "m2/25-clin-over/clinical-overview.pdf" a  
    <title>Clinical Overview</title>  
  </leaf>  
</m2-5-clinical-overview>
```

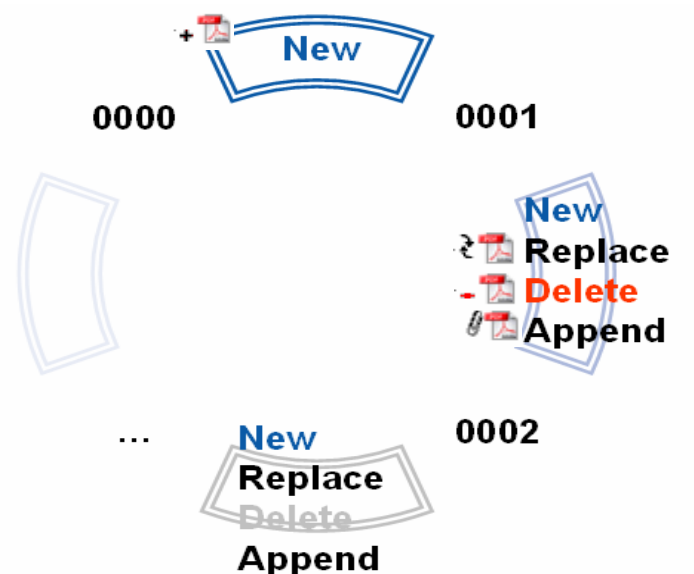
```
<collectionInfo>  
  <checksum>1234567890</checksum>  
</collectionInfo>  
<leaf ID="s123456" operation="new" xlink:type="sim">  
  <checksum>e854d3002c02a61fe5cbe926fd973401</checksum>  
<title>Clinical Overview</title>  
<xlink:href>m2/25-clin-over/clinical-overview.pdf</xlink:href>  
</leaf>  
</collectionInfo>
```



Formato eCTD: Gestión del Ciclo de Vida



- 0000 - Solicitud inicial de Autorización
- 0001 - Respuestas a preguntas
- 0002 - Respuestas a objeciones en Evaluación
- 0003 - Envío de Ficha Técnica Prospecto y Etiquetado
- 0004 - Variación técnica
- 0005 - Variación por cambio de etiquetado
- 0006 - Respuestas a preguntas relativas a la variación 0004
- 0007 - Respuestas a preguntas relativas a la variación por cambio en el etiquetado 0005



Formato eCTD: Gestión del Ciclo de Vida

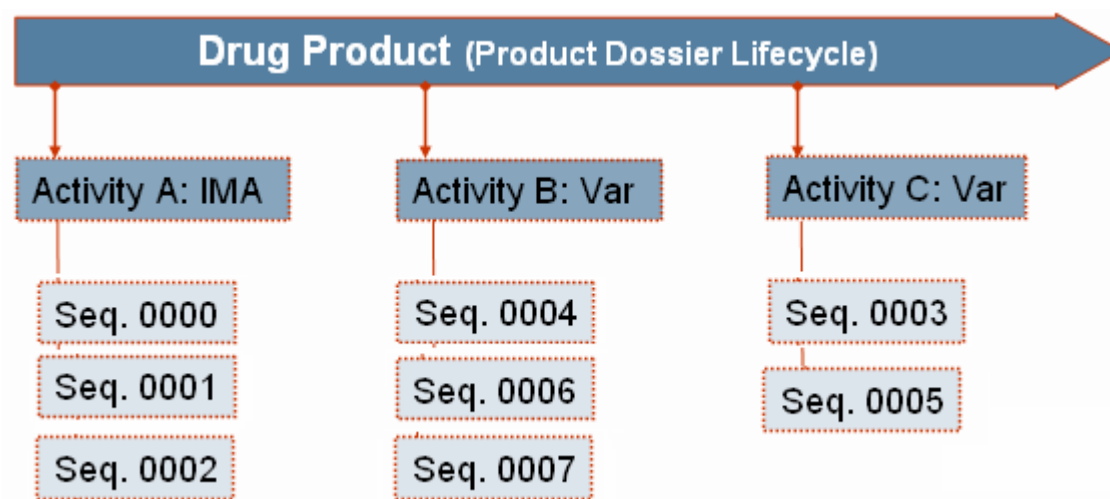
Gestión del Ciclo de Vida:

- El primer envío es autocontenido sin referencias externas
- Los siguientes envíos son actualizaciones incrementales del primer envío y responden a aclaraciones, variaciones, renovaciones

Operation attribute value	Meaning	What the reviewer might see when using the Agency review software	
		This file	Previous file
New	The file has no relationship with files submitted previously.	Current	
Append	This means there is an existing file to which this new file should be associated. (e.g., providing missing or new information to that file). It is recommended that append not be used to associate two files in the same submission (e.g., splitting a file due to size restrictions).	Current	Current - Appended
Replace	This means there is an existing file that this new file replaces.	Current	Replaced
Delete	There is no new file submitted in this case. Instead, the leaf has the operation of “delete” and the “modified-file” attribute identifies the file in a previous submission that is to be considered no longer relevant to the review.		No longer relevant to the review

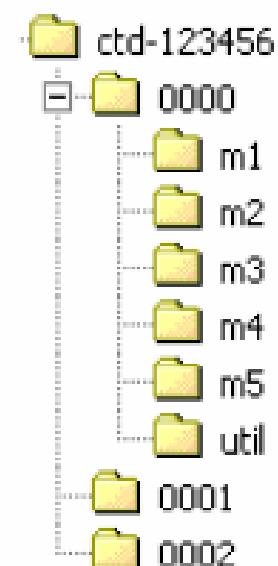
Formato eCTD: Gestión del Ciclo de Vida

- Los solicitantes pueden realizar varios envíos en distinto orden secuencial. No se puede repetir un nº de secuencia.
- Los distintos envíos tienen una agrupación lógica por “actividades”



Tipos de Envío

- Solicitudes iniciales de Autorización
- Información suplementaria tras la validación
- Preguntas a respuestas
- Variaciones
- Renovaciones



■ Distintas formas de construir el XML.

Ejemplo si la estructura del primer eCTD para un producto engloba dos medicamentos de capsulas de 100mg y 200mg y se envían documentos comunes para ambas concentraciones, Si se introduce una extensión de línea para capsulas de 150mg, el solicitante tendría tres opciones:

1. **Sustituir los documentos comunes relativos a 100/200mg por documentos relativos a 100/150/200mg**
2. **Insertar en el dossier existente nuevas carpetas para las secciones 32p y 23p**
3. **Otra opción sería crear un nuevo expediente distinto que mantendría un ciclo de vida distinto para las capsulas de 150mg.**

■ Actualmente se están desarrollando guías a nivel europeo para establecer opciones recomendadas

Estructura XML: Versatilidad del estándar

Posibilidades dadas por el estándar con dos productos (100 y 200 mg) usando el atributo DosageForm

<u>Organización del XML</u>	<u>Documentos</u>	<u>Atributo DosageForm</u>	<u>Estructura de Carpetas</u>
Un nodo XML sin especificar la concentración apuntando a un documento común	Un documento común para ambas concentraciones	Tablets-all strengths O 100mg Tablets y 200mg Tablets	" \0000\m3\32-body-data\32p-drug-prod\wonderdrug-tablets\32p3-manuf\manufacturers.pdf"
Dos nodos XML, uno para cada concentración apuntando a documentos separados en carpetas separadas	Un documento por concentración	100mg tablets 200mg tablets	" 0000\m3\32-body-data\32p-drug-prod\wonderdrug-tablets-100mg\32p3-manuf\manufacturers.pdf" " 0000\m3\32-body-data\32p-drug-prod\wonderdrug-tablets-200mg\32p3-manuf\manufacturers.pdf"
Dos nodos XML, uno para cada concentración, cada nodo con su atributo <u>DosageForm</u> , apuntando ambos a un documento común	Un documento común para ambas concentraciones	100mg tablets 200mg tablets	" \0000\m3\32-body-data\32p-drug-prod\wonderdrug-tablets\32p3-manuf\manufacturers.pdf"

Estructura XML:

■ XML herramientas informáticas

Ofrecen distintas posibilidades de menor a mayor capacidad:

- Visores/Validadores
- Generación de envíos eCTD
- Mantenimiento del ciclo de vida de los productos

■ Marcas comerciales:

- Buscar herramientas contrastadas en el proyecto ETICS del grupo ICH M2
<http://www.etics.us/>
- Cumplan con los EU Validation Criteria:
http://www.agemed.es/aplicaciones/docs/EU_Validation_Criteria.xls

IABG LSS, Lorentz, Datafarm, Image Solutions, Liquent, Gecco, IBM
Validador gratuito solicitándolo a: (eurs@extedo.com)

Formato eCTD: Validaciones básicas

Validaciones básicas

1. Todos los ficheros están referenciados en el XML backbone
2. Los ficheros XML deben estar bien contruidos
3. Todos los caracteres usados deben ser válidos
4. La operaciones de Replace y Delete deben apuntar a ficheros existentes en anteriores envíos.
5. Los PDF Hyperlinks/Bookmarks deben ser correctos.
6. El número de secuencia debe tener 4 dígitos
7. El numero de secuencia no puede haber sido usado antes
8. Los formatos de los ficheros deben estar aceptados
9. Las huellas MD5 de todos los ficheros deben ser correctas

EU Validation Criteria:

http://www.agemed.es/aplicaciones/docs/EU_Validation_Criteria.xls



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Formatos electrónicos eCTD's y NEES: Aspectos prácticos

FORMATO ELECTRÓNICO NEES



Madrid 29 de septiembre de 2008

Envíos NEES

- **NEES (Non-eCTD Electronic Submissions).** El formato NEES es la versión electrónica en PDF de un CTD guardado en una estructura de carpetas predefinida
- La estructura de carpetas se puede descargar de la web de la AEMPS en las siguientes direcciones.

Módulo 1

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/update_2007-03/eum1-v1.3.zip

Módulos 2 a 5: password (template)

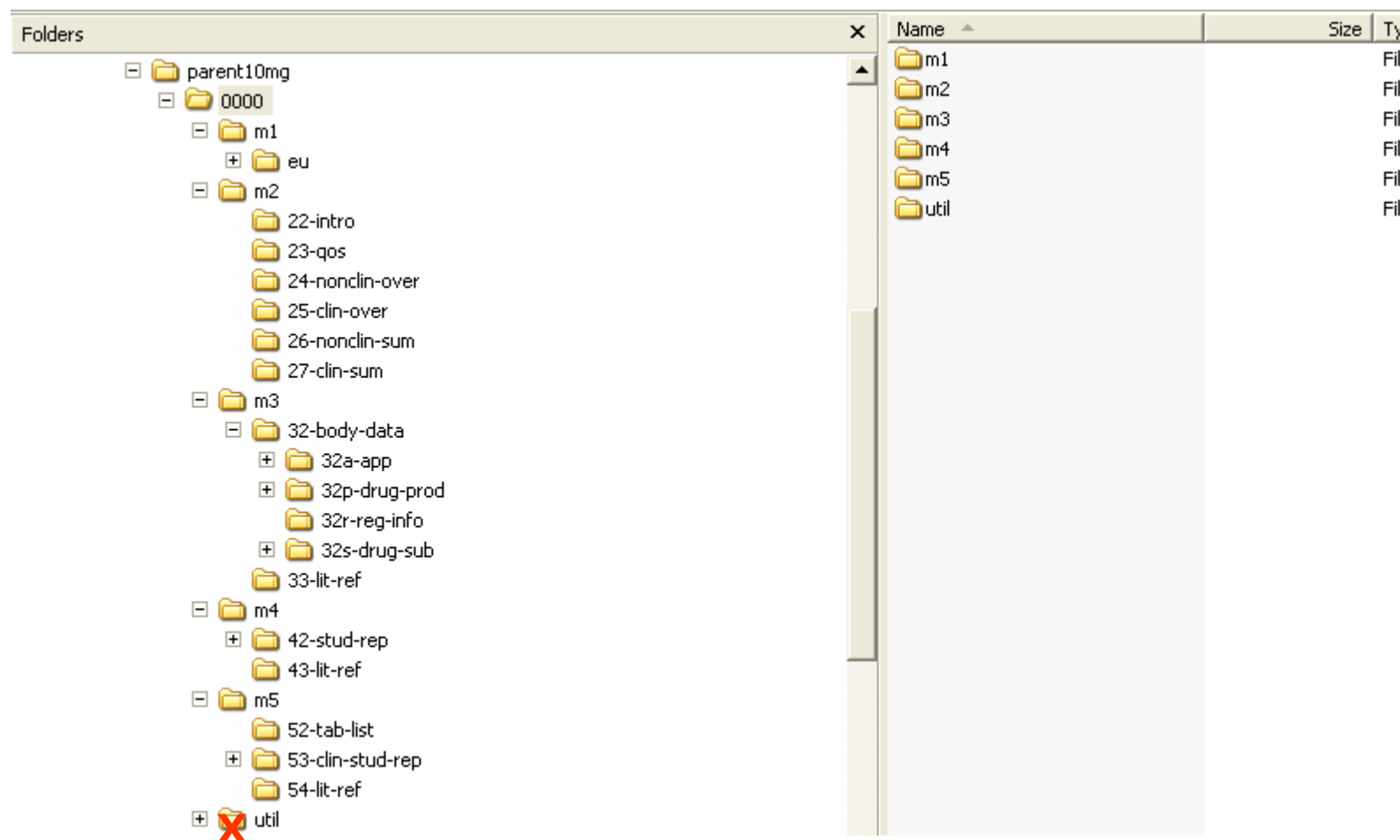
http://estri.ich.org/eCTD/eCTD_Empty_Folder_Template_v3_02.zip

Envíos NEES: Estructura de carpetas

Descargar el árbol de carpetas y modificarlo según el procedimiento de Registro, el tipo de expediente y el tipo de envío.

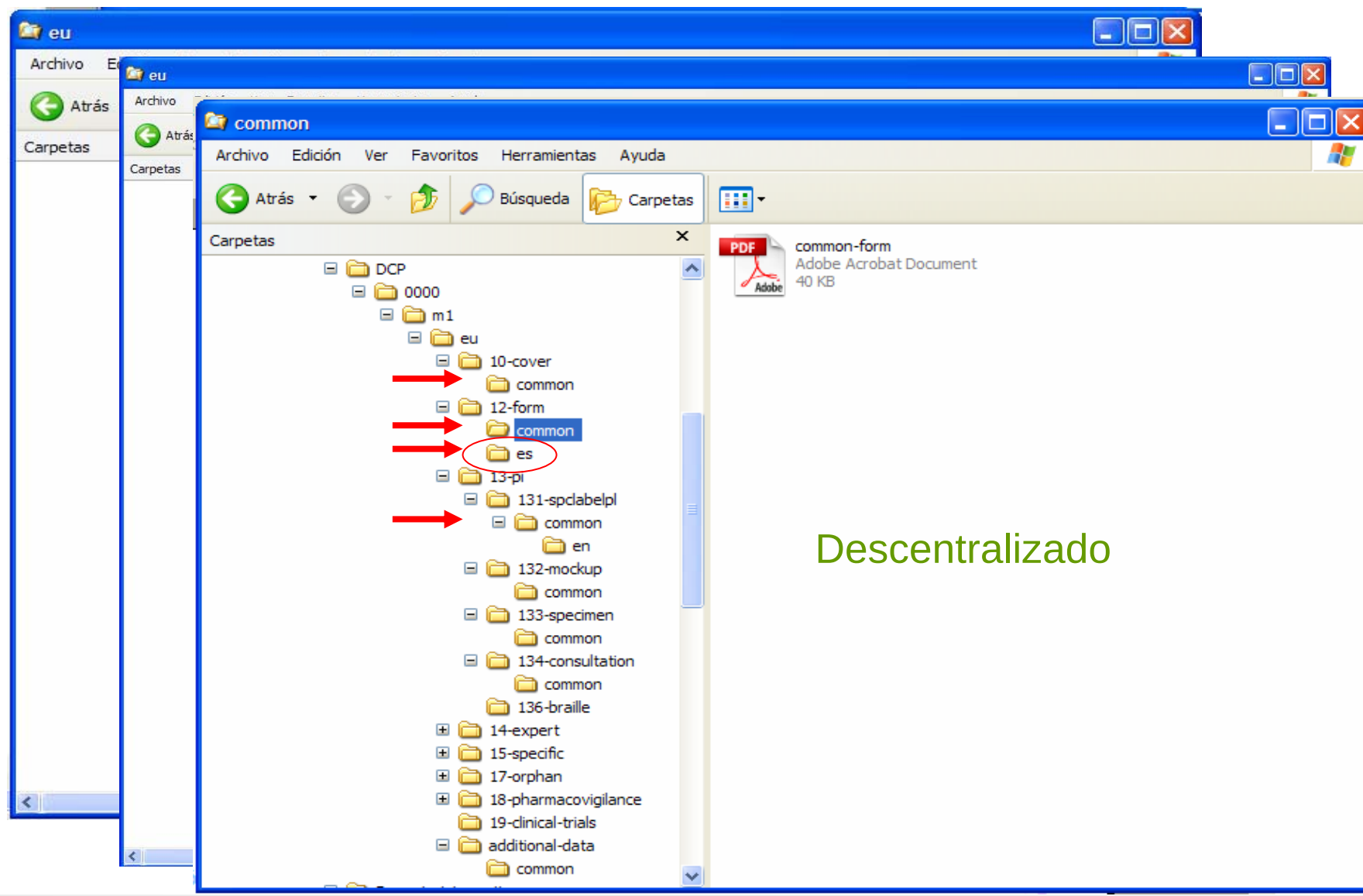
- Según el tipo de procedimiento (MRP, DCP, Nacional), es el Módulo 1 el que se ve afectado.
- Según el tipo de expediente (Genérico, bibliográfica, Completas) se ven afectados el resto de Módulos.
- Tipo de envío
 - Nuevo registro
 - Variaciones
 - Revalidaciones
 - Respuestas a preguntas,

Envíos NEES: Estructura de carpetas



Se eliminan las carpetas que no contengan ficheros

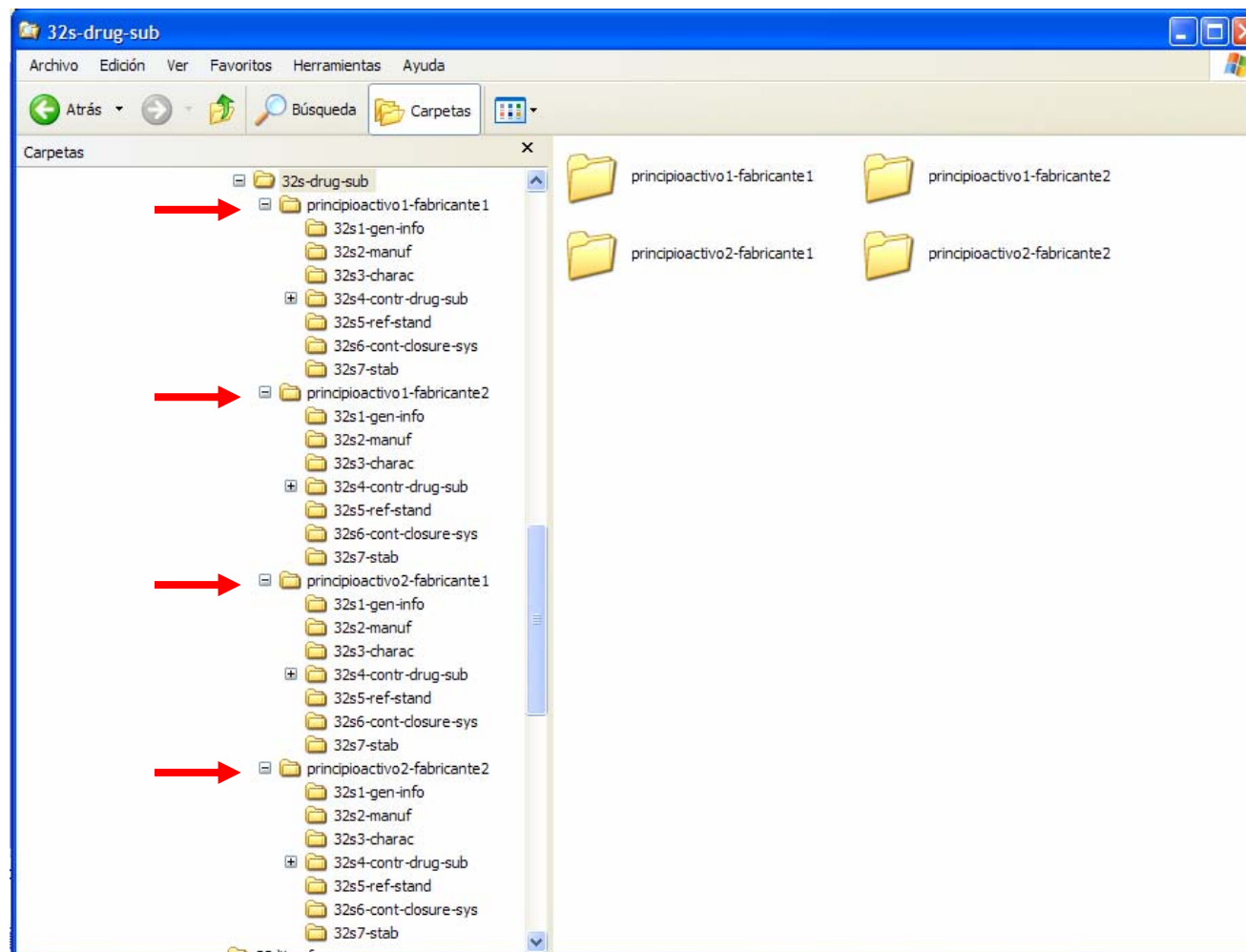
Envíos NEES: Estructura de carpetas



Descentralizado

Envíos NEES: Estructura de carpetas

Nuevo registro
con varios
principios
activos y con
más de un
fabricante algún
principio



Nomenclatura de carpetas y ficheros: Envíos NEES

Al asignar nombre a ficheros y carpetas usaremos siempre que sea posible el nombre propuesto en los documentos de referencia EU-Module 1 e ICH V 3.2

Anexo 4 del documento eCTD Specification V 3.2

080527_1645 (D:)

ctd-2008010377

0000

m1

m2

m3

32-body-data

32a-aap

32p-drug-prod

product-1

32p1-desc-comp

32p2-pharm-dev

32p3-manuf

32p4-contr-excip

32p41-spec

excipient-1

78	Number	3.2.P
	Title	Drug Product (name, dosage form) – <i>Name</i>
	Element	m3-2-p-drug-product
	Directory	m3/32-body-data/32p-drug-prod/product-1
	Comment	The folder name should always include the name of the drug product '5mg'. Where there is more than one drug product (e.g., powder for 'powder-for-reconstitution' and the second 'diluent'. Refer to regional guidance for definition of what constitutes a drug product application.

Sustituir product-1 por el nombre real del producto

Nomenclatura de carpetas y ficheros: Envíos NEES

Apéndice 2 del documento EU Module 1 V1.3

5	Number	
	Title	
	Element	
	File	m1/eu/10-cover/CC/CC-cover-VAR.EXT
	Comment	Filename for the cover letter composed of a required (e.g. fr-cover-variationrationale.pdf, should be CC-cover.pdf. Additional document with the Cover letter in section 1.0.

Codes*	Definition		
		SPC DOC	Description
CC	Destir		
LL	Langu	spc	Summary of Product Characteristics
EXT	File e	annex2	Annex II
SPCDOC	Docu	outer	Outer Packaging
VAR	Varial	interpack	Intermediate Packaging*
DDDD	A seq	impack	Immediate Packaging
AR	Choic	other	Other product information
		pl	Package Leaflet
		combined	Text file with the concatenation of the following documents: spc + annex2 + outer + interpack + impack + other + pl, in this sequence as applicable for the Centralised Procedure. Only one file per language is required.

Nomenclatura de carpetas y ficheros: Envíos NEES

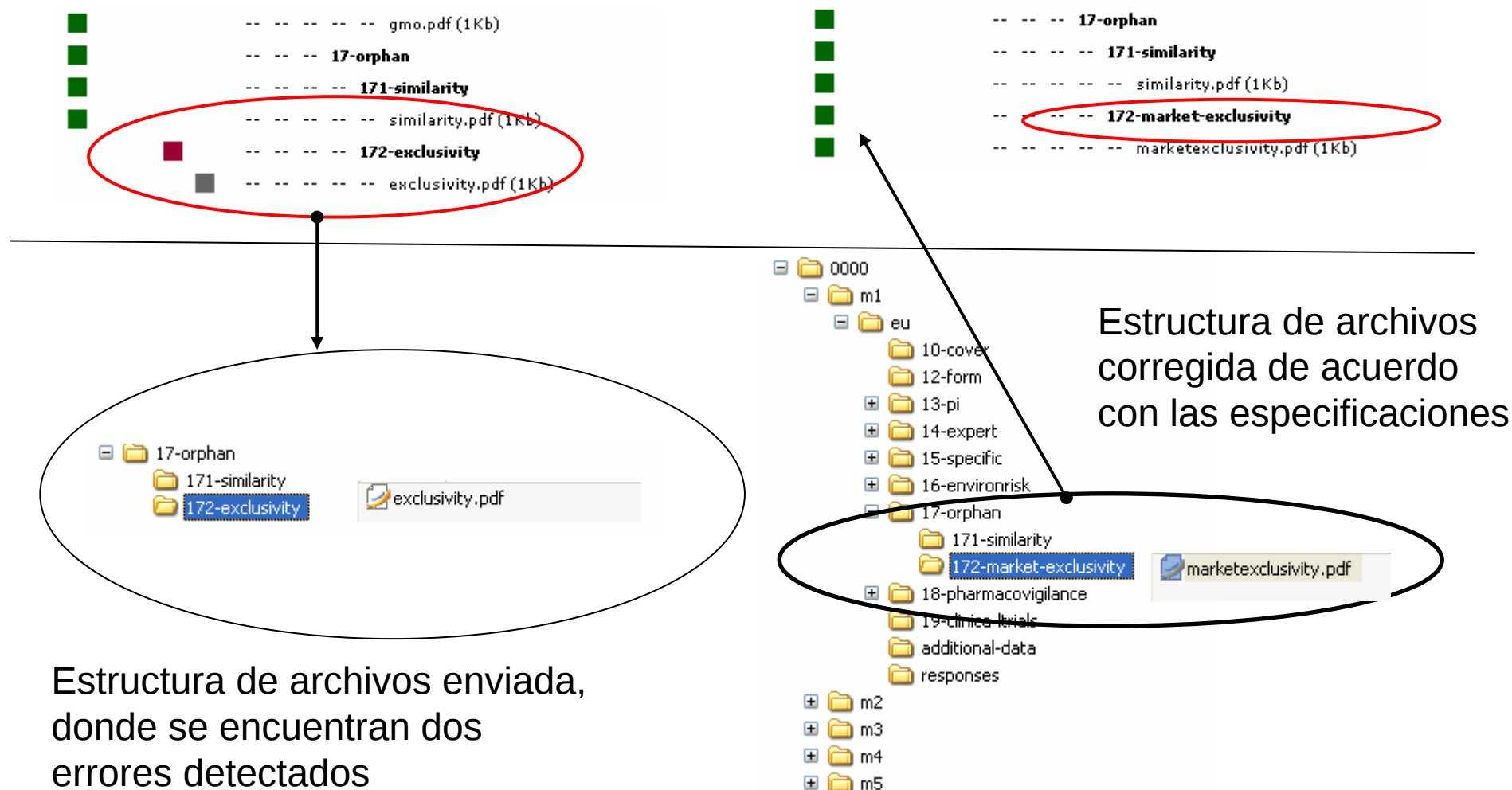
- La **parte fija** la distinguimos porque viene en letra normal y no puede cambiarse
- La **parte variable** viene en letra itálica y la sustituimos, por un valor definido en el estandar o por un valor libre significativo del contenido del fichero (*VAR*)

CC- form-*VAR*. EXT

es-form-proofpayment.pdf

Los nombres van en minúsculas y solo se admiten letras, números y guiones

Validación del envío



Envíos NEES: Validación con la herramienta eCTD Checker

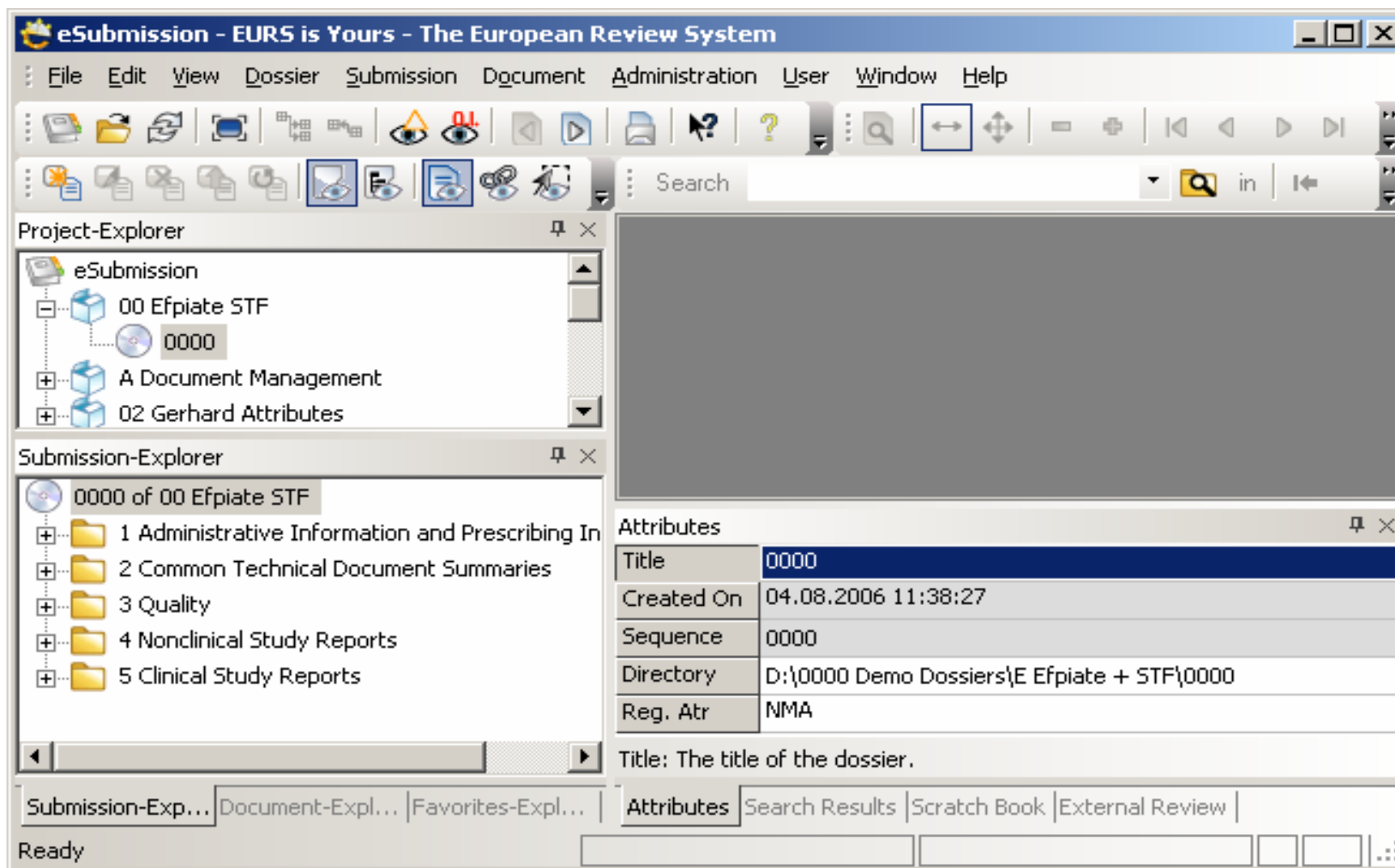
Código de colores:

- Carpeta totalmente correcta
- Carpeta que contiene archivos y no debería (quizás los archivos no se encuentran en el nivel más bajo)
- Nombre de carpeta o archivo contiene caracteres no permitidos
- Este documento no está permitida en una carpeta e-CTD.
- Este archivo no puede ser comprobado minuciosamente porque se encuentra en una carpeta incorrecta (no existe norma para comprobarlo)

Version 3.0 eCTD Checker en enero 2009

La validación con la herramienta e-CTD Checker la realizamos antes de incluir los ficheros TOC (Tabla de contenidos), puesto que la estructura e-CTD no contempla dichos documentos y su validación daría error.

Consideraciones Generales: Herramienta de Evaluación de la AEMPS



eSubmission - EURS is Yours - The European Review System

File Edit View Dossier Submission Document Administration User Window Help

Search in

Project-Explorer

- eSubmission
 - 00 Efpiate STF
 - 0000
 - A Document Management
 - 02 Gerhard Attributes

Submission-Explorer

- 0000 of 00 Efpiate STF
 - 1 Administrative Information and Prescribing Information
 - 2 Common Technical Document Summaries
 - 3 Quality
 - 4 Nonclinical Study Reports
 - 5 Clinical Study Reports

Attributes

Title	0000
Created On	04.08.2006 11:38:27
Sequence	0000
Directory	D:\0000 Demo Dossiers\E Efpiate + STF\0000
Reg. Atr	NMA

Title: The title of the dossier.

Submission-Exp... Document-Expl... Favorites-Expl... Attributes Search Results Scratch Book External Review

Ready

Un dossier puede incluir varios medicamentos

- **Un mismo expediente electrónico pueden incluir distintas concentraciones/formas farmacéuticas de un único medicamento (administrativamente cada concentración es un medicamento distinto)**
- **En la solicitud inicial de autorización para cada concentración se incluirá su correspondiente formulario de solicitud y el expediente en los distintos módulos contendrá tanto los documentos comunes a todas las dosis como los específicos de cada dosis.**

A lo largo del ciclo de vida de un expediente, los envíos relacionados con ese expediente se identificarán por un número facilitado por RAEFAR (identificador de expediente electrónico) que se genera cuando se realiza el primer envío relativo a ese expediente.

- **Es posible incluir en un mismo envío varias variaciones que comparten documentación de soporte**
- **En la carta de acompañamiento se indicarán todas las variaciones incluidas en el envío así como el identificador de expediente electrónico al que van asociadas las variaciones (todos estos números los facilitará Raefar al enviar los formularios de solicitud de las variaciones)**
- **Variaciones concatenadas (1 formulario de solicitud)**
- **Variaciones independientes (tantos formularios de solicitud como variaciones se incluyan en el envío)**

Información del producto en una carpeta aparte en formato word

Las solicitudes iniciales de autorización, incluirán una carpeta raíz con la estructura de carpetas eCTD/NEES del envío y una segunda carpeta fuera esta estructura para alojar los documentos de información de producto en formato word.

■ Referencias mas importantes

<http://esubmission.emea.europa.eu/>

<http://www.agemed.es/aplicaciones/dossi-Electro.htm>



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Formatos electrónicos eCTD's y NEES: Aspectos prácticos

Calendario



Madrid 29 de septiembre de 2008

FASES PARA LA IMPLANTACIÓN DEL eEXPEDIENTE EN LA AEMPS

■ Fase Piloto Febrero 2008 – Diciembre 2008:

- Publicación en la Web de la Agencia de los plazos para la presentación de los expedientes en formato electrónico.
- Guía Informativa con los requerimientos específicos de los expedientes electrónicos.
- Documento con Preguntas frecuentes
- Enlaces relevantes a la documentación relacionada.
- Para participar en la prueba piloto hay que enviar un email a la siguiente cuenta de correo test_ectd@agemed.es.

■ A partir del 1 de Enero del 2009:

- La AEMPS aceptará expedientes electrónicos tanto en formato NEES como en eCTD de acuerdo con los requisitos específicos de la Guía publicada en esta Web. Recomendando siempre el envío en formato eCTD tratando de forma excepcional las solicitudes en papel.

FASES PARA LA IMPLANTACIÓN DEL eEXPEDIENTE EN LA AEMPS

- Esto afecta a todos los tipos de envío salvo ASMF y PSUR para los cuales se darán las oportunas instrucciones durante 2009.
- La relación de tipos de envío viene recogida en la página 12 del documento EU Module 1 Specification Version 1.3
- Si todavía no estás preparado para eCTD haz la transición a eCTD a través de NEES. NEES será aceptable mientras la UE lo admita y siempre antes de julio de 2010
- La transición NEES eCTD no será obligatorio el reformateo de expedientes, aunque lo deseable es realizar un primer envío eCTD con la situación consolidada del dossier.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Gracias por su atención



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Oficina Virtual



www.agemed.es/aplicaciones



Madrid 29 de septiembre de 2008