

Exposé zum Thema:

eCTD - Neue Wege der elektronischen Arzneimittelzulassung und die Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse im pharmazeutischen Unternehmen

Einreichung zur Erstellung einer Dissertationsarbeit bei

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim
am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs
der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität in Bonn

-

vorgelegt von
Herrn Apotheker Jörg Schnitzler
aus Bergisch Gladbach

November 2005

Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CANDA	Computer Assisted New Drug Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CFR	Code of Federal Regulation
CTD	Common Technical Document
DAMOS	Drug Application Methodology on Optical Storage
DGMP	Directorate General for Medicinal Products, Belgium
DMS	Dokumenten – Management – System
eCTD	electronic Common Technical Document
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
ESTRI	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information
EVMPD	EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
EWG	Expert Working Group
FDA	Food and Drug Administration
HL7	Health Level 7
HTML	Hypertext Markup Language
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
MANSEV	Market Authorisation by Network Submission and Evaluation
MD5	Message Digest Algorithm
MERS	Multiagency Electronic Regulatory Submission Project
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers Association
PIL	Package Information Leaflet
PIM	Product Information Management
SAFE	Secure Access for Everyone
SEDAMM	Soumission Electronique de Dossiers d'AMM
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPL	Structured Product Labeling
STF	Study Tagging File
TOC	Table of Content
W3C	World Wide Web Consortium
XML	Extended Markup Language

1. Zusammenfassung

Die Arzneimittelzulassung ist mit der Einführung des eCTD – Standards dem erklärten Ziel der papierlosen Einreichung einen großen Schritt näher gekommen. Während die vollständige Implementierung bei den Zulassungsbehörden in den ICH – Regionen (Europa, USA, Japan) bis 2009 abgeschlossen sein soll, planen europäische Länder wie Belgien, Portugal, UK und Irland mit eigenen Initiativen den Vorteil elektronischer Einreichungen schon früher zu nutzen. Eine Implementierung des eCTD – Standards in der pharmazeutischen Industrie zur Erfüllung der elektronischen Einreichung ohne parallele Einführung neuer Prozesse und Systeme wird nicht den erhofften Zeit- und damit verbundenen Kostenvorteil bringen. Um einen größtmöglichen „Return – on - Investment“ zu erhalten, ist eine gezielte Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse nötig, um mögliche Synergien zu nutzen. So werden Vorteile einer elektronischen Dokumentenerstellung zur Einreichung innerhalb eines eCTD erst in Kombination mit einem elektronischen Dokumenten – Management – System zum tragen kommen. Die Vermeidung redundanter Datenspeicherung aufgrund freier Verfügbarkeit in verschiedenen Systemen durch Nutzung offener Standard – Formate wie XML und PDF ist die Grundlage eines effektiven elektronischen regulatorischen Netzwerkes.

Die vorliegende Arbeit soll die Möglichkeiten der pharmazeutischen Industrie aufzeigen, durch Implementierung des eCTD – Standards in ein bestehendes regulatorisches Umfeld und eine gezielte Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse einen maximalen Nutzen zu erzielen. Neben den Herausforderungen der Implementierung des eCTD – Standards sollen die Rahmenbedingungen und die Umsetzung des Harmonisierungsprozesses auf internationaler Ebene innerhalb der EU und mit den USA verglichen werden.

2. Hintergrund

Arzneimittelzulassung

Für die Zulassung neuer Arzneimittel müssen umfassende Dokumentationen zur pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit angefertigt und eingereicht werden. Der Versand des zusammengestellten Dossiers in Form von Papierdokumenten an die zuständigen Zulassungsbehörden verursacht nicht nur erhebliche Kosten für Drucken, Versand und Archivierung, sondern zieht auch ein zeitaufwändiges Recherchieren, Suchen and Analysieren für die Reviewer nach sich. Die angestrebte Verkürzung der Entwicklungszeiten eines Produkts bis zur Marktreife und die Senkung der damit verbundenen Kosten sind wichtige Erfolgsfaktoren für die Pharmaindustrie. Die Entwicklungszeit eines neuen Arzneimittels bis zur Marktreife liegt im Durchschnitt bei 10 bis 12 Jahren. Dieser lange Zeitraum sowie die hohen Kosten von durchschnittlich 800 Millionen US-Dollar (etwa 730 Millionen Euro) machen deutlich, dass die rasche Markteinführung eines Produkts ein ausschlaggebender Faktor ist. Die elektronische Erstellung, Übermittlung und das Lifecycle-Management des Zulassungsdossiers kann jedes Unternehmen bei der Verwirklichung dieses Ziels unterstützen. Für die Behörde wie auch den pharmazeutischen Unternehmer kann die Zukunft der Arzneimittelzulassung nur in der elektronischen Zulassung liegen.

Die (elektronische) Einreichung

Traditionell werden Zulassungsdossiers bei der Behörde in Papierform eingereicht, obwohl heutzutage weitestgehend alle zulassungsrelevanten Dokumente auf Industrieseite elektronisch erstellt, verarbeitet und gespeichert werden. Für eine neue Wirksubstanz kann die Dokumentation der pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit schnell auf über 100.000 Seiten anwachsen. Wird die Zulassung in mehreren Ländern angestrebt, müssen einige Millionen Seiten produziert werden. Nach der erfolgreichen Zusammenstellung des Dossiers werden alle Module ausgedruckt und in Papierform in mehrfacher Kopie an die Behörde verschickt. Der Reviewprozess ist auf Behördenseite, aufgrund der mehreren Hundert Ordner umfassenden Zulassungsunterlagen, eine logistische Herausforderung. Der Reviewer hat unter Umständen keinen direkten Zugriff auf alle Ordner einer Einreichung, da ein Großteil in einem

Archiv ausgelagert sein kann. Benötigte Ordner müssen erst angefordert und anschließend aus dem Archiv geliefert werden. Der aufwendige logistische Prozess verursacht eine deutliche Zeitverzögerung der Prüfung der Zulassungsunterlagen. Das Prüfen elektronischer Unterlagen würde den Prozess deutlich entlasten. Die Speicherung innerhalb eines Dokumenten – Management – Systems (DMS) würde eine sofortige Verfügbarkeit aller eingereichten Daten und die gleichzeitige Bearbeitung eines Dossiers durch mehrere Reviewer erlauben, ohne dass mehrfache Kopien des Dossiers erzeugt werden müssten. Im Rahmen eines Workflows wäre die elektronische Kommentierung und Weiterleitung zum nächsten Sachbearbeiter möglich.

Elektronische Initiativen – CANDAs und DAMOS

In den letzten 10 Jahren gab es verschiedene Ansätze für Standards zur elektronischen Einreichung von Zulassungsunterlagen wie z.B. CANDAs (USA) und DAMOS (Deutschland, später Europa). Alle Projekte haben gemein, dass sie das Papier noch nicht ganz abgelöst, jedoch die Anzahl der Kopien eingeschränkt haben. Von diesen Projekten war bis heute DAMOS (Drug Application Methodology with Optical Storage) das Erfolgreichste in Europa. Seine Entwicklung startete 1989, vier Jahre nach der amerikanischen CANDAs – Initiative. Nach der Erprobungsphase von DAMOS wurde dieser Weg der Antragseinreichung 1998 offiziell als freiwillige Möglichkeit, eine Arzneimittelzulassung einzureichen, anerkannt.

Auf Industrieseite blieb anfangs bei der Beurteilung des Mehraufwands für eine elektronische Einreichung der erwünschte Effekt einer Beschleunigung des Zulassungsprozesses aus. Dies änderte sich jedoch gravierend mit der Einführung funktionierender Dokumenten – Management – Systeme (DMS).

3. Aktuelle Entwicklung

Ein Standard

Im November 2000 einigte sich die M4 - Arbeitsgruppe der ‚International Conference on Harmonisation‘ (ICH) auf das internationale Standardformat ‚Common Technical Document‘ (CTD) für die Präsentation von strukturierten Einreichungen bei Zulassungsbehörden innerhalb der drei ICH – Regionen (Europa, USA und Japan). Die USA mit ca. 50% Marktanteil, Europa mit ca. 25% Marktanteil und Japan mit ca. 12% Marktanteil stellen die drei wichtigsten pharmazeutischen Forschungs- und Handelsregionen dar. Ziel war es Zeit und Ressourcen auf Behörden- wie auch Industrieseite zu sparen und den Prüfprozess zu beschleunigen. Das CTD gibt die Organisation und die Granularität der einzureichenden Dokumente in Modulen und Sektionen vor. Das CTD ist aus fünf Modulen aufgebaut, wovon die Module 2 - 5 für alle ICH – Regionen identisch sind. Regionale Anforderungen (Modul 1) werden durch jeweilige Richtlinien der Länder spezifiziert. Im Juli 2003 wurde das CTD in allen drei ICH – Regionen implementiert und kurz darauf in der EU und Japan verpflichtend.

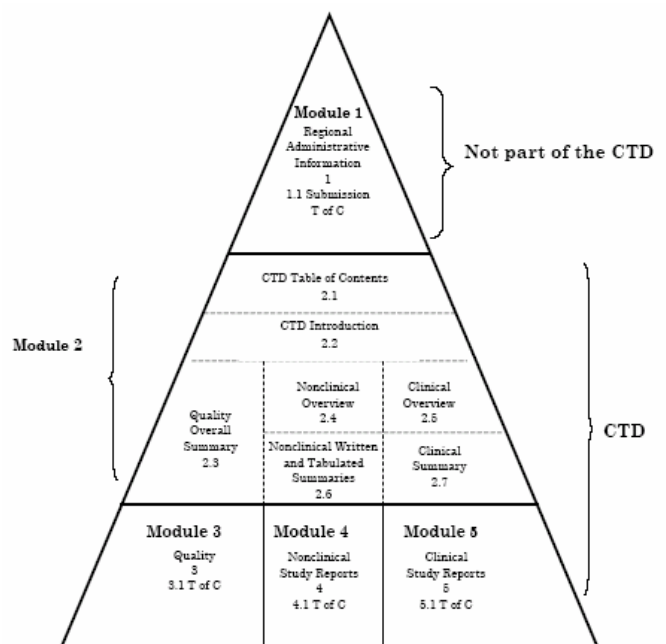


Abb. 1: Organisation ICH CTD [1]

Das electronic Common Technical Document (eCTD)

Als Ergebnis der Implementierung des CTD – Standards und der resultierenden Erfahrungen der Behörden und Industrie entwickelte die ICH die eCTD Spezifikation. Die ICH M2 – Arbeitsgruppe, auch bekannt unter dem Namen ESTR (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information), hat diesen Standard als eine Schnittstelle für die elektronische Übertragung von regulatorischen Informationen zwischen Industrie und Behörde definiert, unter spezieller Berücksichtigung der Erstellung, des Reviewprozesses und des Lifecycle – Managements der zulassungsrelevanten Dokumente.

Das eCTD basiert auf offenen Standards, wie z.B. dem Portable Document Format (PDF) und der Extended Markup Language (XML). Das XML – Format existiert bereits seit 1998 und wurde durch das W3C (World Wide Web Consortium) zu einem offiziellen internationalen Standard erklärt. Der Vorteil von XML gegenüber dem weitaus bekannteren HTML ist die Möglichkeit, Element – Typen innerhalb eines Dokumentes frei zu definieren. Dies geschieht durch die Erstellung sogenannter Dokument – Typ – Definition (DTD), welche die Gemeinsamkeiten der verwendeten Dokumente definieren. Die Sicherstellung der Integrität der eingereichten Dateien auf Behördenseite wird mit Hilfe der in die XML – Datei eingebundenen MD5 – Checksumme gelöst. Ihre Berechnung stellt für den Antragsteller den letzten Schritt der Kompilierung des Dossiers dar und würde nach jeglicher Veränderung an der Ursprungsdatei nicht mehr valide sein. Nach dem eCTD – Standard erstellte Dossiers können mit Hilfe eines gewöhnlichen Webbrowsers (z.B. Internet Explorer) betrachtet werden. Die XML – Datei wird im Browser als ein Inhaltsverzeichnis (TOC, Table of Content) des Dossiers dargestellt. Die eCTD Spezifikation listet die Kriterien auf, welche für eine valide elektronische Einreichung nötig sind. Sie beinhaltet z.B. Vorgaben zur Namensgebung der einzelnen Ordner, in denen die Dateien abgelegt werden.

Immer mehr Softwareanbieter entwickeln Softwarekomplettlösungen zur Erstellung von eCTDs und nehmen diese in ihre Produktpalette auf. An bereits marktreifen Produkten gibt es z.B. docuBridge™ von Lorenz Archiv – Systeme, eCTDXPress™ von ISI Image Solutions und eCTDmanager Suite™ von IABG Life Sciences Solutions. Erst mit der Unterstützung eines Dokumenten – Management – Systems wie z.B. dem quasi – Standard Documentum™ der Firma EMC lassen sich die Vorteile solch einer Kompilierungssoftware richtig nutzen.

Unterschiede trotz Standard

Trotz internationaler Standards wie dem CTD bzw. eCTD unterscheiden sich Einreichungen in z.B. den USA und Europa noch deutlich im Umfang der einzureichenden Daten und im unterschiedlichen Vorgehen der Begutachtung der Zulassungsunterlagen bei den Behörden FDA und EMEA. In Europa erfolgt eine „top-down“ – Begutachtung, d.h. der Reviewer wird sich angefangen bei den Expertengutachten bis hin zu den Berichten „hinunter“ arbeiten. Die Zusammenfassungen und Interpretationen des Antragstellers werden im Zweifel anhand der Daten überprüft. Im Gegensatz dazu erfolgt in den USA eine sogenannte „bottom – up“ – Begutachtung, bei der die FDA aufgrund der zusätzlich eingereichten Rohdaten eigene Schlüsse und Interpretationen erstellt und diese anschließend mit den Ergebnissen des Antragstellers vergleicht. Die Sichtung der gesamten Rohdaten stellte die amerikanische Behörde früh vor ein logistisches Problem bei der Handhabung von riesigen Ordnermengen und forcierte die Einführung der elektronischen Einreichung.

Europäische Zwischenlösungen

Einige europäische Länder wollen die Vorzüge der elektronischen Einreichung schon vor dem eigentlichen Datum der europaweiten Implementierung von eCTD im Jahr 2009 nutzen. Aus diesem Grund versuchen vereinzelt europäische Behörden Zwischenlösungen für die elektronische Einreichung bis zur eigentlichen eCTD – Implementierung zu etablieren. Portugal, England (Projekt Sentinel) und Irland planen in naher Zukunft eine Einreichung im elektronischen Format (bevorzugt im PDF – Format) entsprechend der CTD – Struktur zu akzeptieren. Papiereinreichungen werden auch weiterhin bearbeitet, jedoch wird jede einzelne Seite

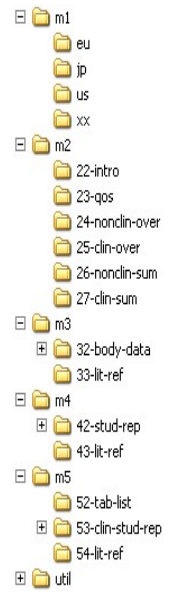


Abb. 3: Ordner eCTD

eingescannt und erst die elektronische Variante dem Reviewer zur Verfügung gestellt. Das Vorgehen, dass elektronische Dokumente auf Industrieseite erst ausgedruckt um anschließend auf Behördenseite wieder eingescannt zu werden, lässt den Vorteil elektronischer Dokumente fast verschwinden. Die Behörde gibt keinen zeitlichen Rahmen für die Dauer des Scanvorgangs für das Dossier an und kann somit die Verzögerung durch eine Papiereinreichung auch nicht zeitlich definieren. Die Ansätze der Länder sind, obwohl sie alle das gleiche Ziel der elektronischen Einreichung verfolgen, in ihren Anforderungen an den Antragsteller doch sehr verschieden. Diese sogenannten „regional requirements“ sollten im Sinne einer internationalen Harmonisierung möglichst vermieden werden.

Einen Anfang hat am 1. Oktober 2005 die belgische Behörde DGMP mit einer Richtlinie zur elektronischen Einreichung gewagt. Es wird weiterhin die Möglichkeit der Papiereinreichung gegeben, jedoch deutlich gemacht, dass Papiereinreichungen in der Bearbeitung letzte Priorität haben und vorher eingescannt werden müssen. Die elektronische Einreichung verlangt einen zügigen Wandel der industriellen Prozesse zur Dokumentenerstellung, da alle Dokumente schon in eCTD – Granularität verlangt werden, was einer bisherigen Papierordner gerechten Unterteilung in 450 Seiten widerspricht. Richtlinien für Autoren von klinischen Berichten müssen entsprechend geändert und die Autoren geschult werden. Seitens der Industrie gibt es durch die EFPIA deutliche Kritik am schnellen und nicht abgestimmten Vorgehen der Behörde. Diskussionen zur Akzeptanz von vorhandenen Papierordner gerechten 450 Seiten Dateien von klinischen Berichten sind bisher ohne Ergebnis. Eine Neueinteilung von bestehenden Berichten entsprechend der eCTD – Granularität für mehrere hundert Berichte pro Einreichung würde einen erheblichen Mehraufwand auf Industrieseite bedeuten.

Elektronische Einreichung vs. eCTD

Auf dem Weg vom CTD zum eCTD gibt es Zwischenlösungen, die schon die Vorteile der elektronischen Dokumente nutzen, jedoch noch nicht alle Vorteile des eCTD vereinen. Es handelt sich um einfache, mit Lesezeichen versehene PDF – Dokumente, welche in der CTD – Struktur in Verzeichnissen abgelegt sind. Das eCTD hingegen bietet eine Vielzahl von Vorteilen für Industrie und Zulassungsbehörde.

Vorteile des eCTD sind z.B.:

- Organisation der Dokumente innerhalb der XML – Datei (ersetzt PDF – TOC) und der schnelle Zugriff aufgrund der Hyperlinks und möglicher Querreferenzen
- Organisation und Präsentation von Metadaten zu einzelnen Dateien in der XML – Übersicht oder klinischen Studien innerhalb des Study Tagging File (STF, nur USA)
- Überprüfung der Integrität der Dokumente durch die Integration der MD5 – Checksumme
- Möglichkeit länderspezifische Versionen durch Anwendung jeweiliger Templates zu generieren (Modul 1)
- Verfolgbarkeit von Änderungen innerhalb des Lifecycle – Managements und der Darstellung und Einreichung des Delta - Inhaltes
- Vermeidung von doppelten Dateien innerhalb des Dossiers durch einfaches Linken auf ein- und dieselbe Datei
- Nutzen von „Copy & Paste“ für z.B. Reporte
- Möglichkeit 21 CFR Part 11 entsprechende elektronische Unterschrift zu verwenden

Neue und innovative Systeme haben jedoch auch Nachteile:

- Kostspielige Softwarelösungen, für kleine pharm. Unternehmen nicht lohnenswert
- Alternativ: zeitaufwendige manuelle Erstellung
- Umstellung von bestehenden internen Prozessen z.B. der Dokumentenerstellung und der Dossierkompilierung

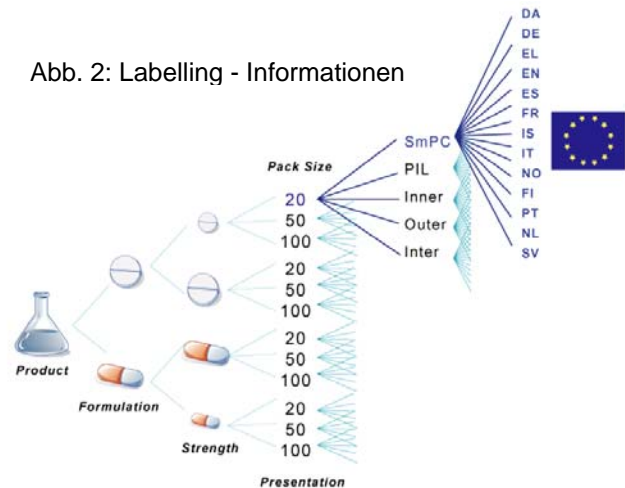
4. Schnittstellen mit anderen elektronischen regulatorischen Prozessen

Product Information Management (PIM) und Structured Product Labeling (SPL)

Das europäische PIM – Projekt schafft die Möglichkeit der XML – basierten Übermittlung von Labelling - Informationen (SmPC, PIL, etc.) innerhalb des zentralen europäischen Zulassungsverfahrens an die EMEA. Diese Texte werden für jede Darreichungsform, jede Packungsgröße, jede Wirkstärke und jeden Handelsnamen übermittelt. Die Dokumente werden in 25 europäischen Sprachen benötigt. Multipliziert man dies, so kommt man für einen neuen Wirkstoff auf Hunderte Texte, die Bestandteil des Zulassungsantrags sind. Im Rahmen des Life – Cycle – Prozesses sollen entsprechend dem PIM - Standard nur noch die Delta – Information anstatt der kompletten Texte, übermittelt werden. Ab November 2005 wird die EMEA ein kostenloses Programm (LAT – Light Authoring Tool) zur Verfügung stellen, mit welchem die benötigten XML – Dateien erstellt werden können. Die Synergien aus beiden XML – basierten Prozessen eCTD und PIM zu nutzen, ist ein weiterer Beitrag zur Zeiteinsparung im Zulassungsprozeß.

SPL stellt das amerikanische Gegenstück zu PIM dar (verpflichtend ab dem 31. Oktober 2005) und wurde in Zusammenarbeit von Health Level 7 (HL7) und der FDA entwickelt. Es basiert ebenso wie PIM auf dem plattformunabhängigen XML – Standard.

Abb. 2: Labelling - Informationen



SAFE – Projekt zur elektronischen Unterschrift

Rechtliche Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften, die gemäß den Vorschriften der amerikanischen Behörde erstellt, geändert, gepflegt, archiviert, abgerufen oder übermittelt werden, regelt die FDA - Richtlinie 21 CFR Part 11. Den Weg in Deutschland bereitete 2002 die Änderung des Bundesgesetzbuches und einer Reihe anderer Verordnungen dahingehend, das eine elektronische Unterschrift gemäß dem Signaturgesetz der eigenhändigen Unterschrift gleichgestellt ist.

Secure Access for Everyone (SAFE) ist eine globale Koalition für Identitätsmanagement und wurde gegründet um einen industrieweiten Standard für digitale Unterschriften zu entwickeln. Gegründet wurde die gemeinnützigen Gesellschaft SAFE - BioPharma mit Unterstützung von acht Mitgliedern der PhRMA: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Johnson&Johnson, Merck & Co, Procter&Gamble und Sanofi-Aventis. SAFE bietet in Zusammenarbeit mit der Royal Bank of Scotland und der Firma Cybertrust Berechtigungsnachweise (Credentials) für die digitale Unterschrift an, welche auf personalisierten Chipkarten (SmartCards) gespeichert werden. Durch die Autorisierung mittels persönlichem PIN – Code und der SmartCard können elektronische Dokumente mit einer elektronischen Unterschrift versehen werden.

Die europäische Zulassungsbehörde EMEA wird im Rahmen eines Pilotprojektes die Implementierung von SAFE als Zugangskontrolle und Möglichkeit der digitalen Unterschrift innerhalb von Eudralink testen. Eudralink ist eine Internetapplikation der EMEA und dient als Plattform zum verschlüsselten Dateiaustausch zwischen Industrie und Behörde oder Industrie und Industrie.

Europäische Datenbanken - EuroPharm, EudraCT, Eudravigilance

Die EMEA hat sich ehrgeizige Ziele mit dem Aufbau von europäischen Datenbanken zur Verwaltung von pharmazeutischen Informationen gesteckt. Ein pharmazeutischer Unternehmer muss zur Durchführung einer klinischen Studie seit dem 1. Mai 2004 eine EudraCT – Nummer über die entsprechende Internetseite anfordern. Nach der Eingabe der Rahmendaten der Studie generiert die Internetseite online eine XML – Datei, welche der Antragsteller downloaden und anschließend per Email an die Behörde schicken muss. Einmal von der Behörde gespeichert, könnten die übermittelten Daten in anderen Datenbanken wie z.B. Eudravigilance (EVMPD) verwendet werden. EuroPharm, eine per Internet öffentlich zugängliche europaweite Produktdatenbank soll 2006/7 online gehen und Informationen der SmPC, PIL und des Labelling in für Patienten verständlicher Sprache beinhalten. Die Pflege und Überprüfung der verwendeten Informationen setzt eine elektronische zentralisierte Verwaltung auf Industrieseite voraus. Um redundante Daten zu vermeiden, ist ein Austausch mit anderen Prozessen wie PIM und eCTD sinnvoll.

5. Aufgabenstellung

Nach der zeit- und kostenintensiven Implementierung des eCTD – Standards auf Behörden – und Industrieseite wächst der Bedarf den internen Nutzen der papierlosen Einreichung zu maximieren, um einen größtmöglichen „Return – on – Investment“ zu erhalten. Die vorliegende Arbeit soll die Möglichkeiten der pharmazeutischen Industrie aufzeigen, durch Implementierung des eCTD – Standards in ein bestehendes regulatorisches Umfeld und eine gezielte Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse einen maximalen Nutzen zu erzielen. Die Kombination mit geplanten Projekten der EMEA zur elektronischen Umstellung bestehender Prozesse wie z.B. PIM soll eine weitere Nutzensteigerung erzielen. Neben den Herausforderungen der Implementierung des eCTD – Standards sollen die Rahmenbedingungen und die Umsetzung des Harmonisierungsprozesses auf internationaler Ebene innerhalb der EU und mit den USA verglichen werden.

Durchführung der Arbeit

Anhand einer geplanten eCTD - Einreichung in den USA sollen zwei eCTD - Tools für eine mögliche Implementierung eines dieser Tools in ein bestehendes regulatorisches Netzwerk eines pharmazeutischen Unternehmens evaluiert werden. Zur Validierung der technischen Voraussetzungen für eine eCTD - Einreichung bei der FDA werden zwei eCTD - Piloten mit den Tools docuBridge der Firma Lorenz und eCTDXPress der Firma ISI Image Solutions erstellt und eingereicht. Auf der Grundlage von vorher zusammengestellten Requirements werden allgemeine Spezifikationen für ein eCTD-Tool definiert. Diese werden durch die behördlichen Anforderungen der EMEA und FDA ergänzt. Die Erfüllung der internen und der behördlichen Spezifikationen für ein eCTD werden für beide Tools überprüft. Eine Analyse von typischen Arbeitsschritten während der eCTD - Erstellung soll zu einer Bestimmung und Priorisierung von geschwindigkeitsbestimmenden Abläufen führen. Ein Vergleich des Zeitaufwands dieser Schritte in beiden Tools, der einmaligen Lizenzkosten und der laufenden Kosten soll eine Kostenanalyse ermöglichen.

Zur Vorbereitung der Implementierung eines eCTD – Tools werden anhand des direkten Vergleichs beider Tools während der Pilotphase, optimierte Prozessabläufe in der eCTD - Kompilierung entwickelt und zur Planung von Änderungen interner Prozesse z.B. der Dokumentenerstellung herangezogen. Der geplanten Implementierung in ein bestehendes Dokumenten – Management – System geht die Prozessdefinition (Zusammenstellung und Priorisierung von User – Requirements) und die daraus resultierende Erstellung von Spezifikationen voraus. Aufgrund dieser Dokumente wird eine Entscheidungsmatrix zur Beurteilung der eCTD – Tools von verschiedenen Anbietern erstellt. Strategien für das anschließende Roll – Out des eCTD – Tools und die Validierung (IQ, OQ, PQ) sollen für die gleichzeitige Verfügbarkeit des Tools in mehreren Ländern entwickelt werden. Richtlinien zur Pflege des Systems müssen zusätzlich für den länderübergreifenden Einsatz definiert werden.

Die Integration von PIM ins eCTD soll mit einer möglichst effizienten Vernetzung der benötigten regulatorischen Prozesse geschehen. Eine Analyse der Bereitstellung der benötigten Daten für PIM durch eine Labelling – Datenbank und das bestehenden Dokumenten – Management – System soll die Anforderungen an eine effiziente Vernetzung liefern. Die technische Integration des PIM- in den eCTD – Standard wird analysiert und diskutiert. Die Nutzung des kostenlos von der EMEA bereitgestellten Light Authoring Tools (LAT) oder eines kommerziellen Tools zur Generierung der benötigten XML-Dateien soll verglichen werden.

Die im Zusammenhang mit dem eCTD mögliche Integration der elektronischen Unterschrift wird durch die Teilnahme an der EMEA - Pilotstudie „SAFE –Secure Access for Everyone“ zum Thema elektronische Unterschrift / Verschlüsselung untersucht und ein Vorschlag für deren Umsetzung im eCTD – Standard erstellt. Vorteile der elektronischen Unterschrift für den regulatorischen Workflow – Prozeß (im DMS) während der Dokumentenerstellung werden diskutiert.

Die Etablierung von Datenbanken zur Pflege von Informationen für EU-Datenbanken wie EudraCT, EuroPharm und EudraVigilance wird auf eine mögliche Vernetzung mit den Prozessen von eCTD und PIM überprüft. Mögliche Synergien zwischen den Systemen werden aufgezeigt um redundante Daten zu vermeiden.

Parallel zu den oben genannten Schritten soll eine Überprüfung der Rahmenbedingungen des eCTD – Standards stattfinden. Die Zusammenstellung der Spezifikationen der Behörden FDA und EMEA an ein eCTD soll im Vergleich die Unterschiede der behördlichen Anforderungen aufzeigen. In Hinblick auf die Umsetzung des ICH - Harmonisierungsprozess zwischen USA und EU sollen diese diskutiert werden. Die Entwicklung in Japan wird beobachtet und ggf. in die Arbeit aufgenommen.

Die verschiedenen Länderinitiativen zur elektronischen Einreichung innerhalb der EU (Beispiel: Portugal, Belgien, UK, Irland) sollen ebenfalls auf ihre Unterschiede trotz des gemeinsamen Ziels des harmonisierten eCTD - Standards untersucht und diskutiert werden. Weitere Länderinitiativen werden ggf. aufgenommen.

Aufgrund der gesammelten Erfahrungen mit elektronischen regulatorischen Prozessen soll ein zusätzlicher möglicher Nutzen von XML innerhalb eines pharmazeutischen Unternehmens untersucht werden. Eine Beurteilung von Synergieeffekten durch Implementierung von weiteren XML – basierenden Prozessen, soll mögliche Chancen für die pharmazeutische Industrie zur Nutzensteigerung der elektronischen Umstellung regulatorischer Prozesse zeigen. .

Während der gesamten Arbeit werden neue Entwicklungen rund um das eCTD beobachtet, bewertet und ggf. in die Arbeit aufgenommen.

Folgend sind die geplanten Meilensteine der Arbeit aufgelistet:

Projekte

- **eCTD Pilot-Einreichung bei der FDA**
 - Erstellung zweier FDA-Pilot-Einreichungen (zur Vermeidung technischer Probleme bei der endgültigen Einreichung) mit Hilfe der eCTD - Tools eCTDXPress (ISI) und docuBridge (Lorenz)
 - Beurteilung beider Tools und Erstellung einer Entscheidungsmatrix zur Wahl des Tools für das Life – Cycle – Management
- **eCTD - Implementierung in ein bestehendes regulatorisches Umfeld**
 - Änderungen der internen Prozesse zur Dokumentenerstellung
 - Implementierung in ein bestehendes Dokumenten – Management - System
 - Prozessdefinition: Zusammenstellung und Priorisierung von User – Requirements
 - Definition der Spezifikation

- Erstellung einer Entscheidungsmatrix zur Beurteilung der eCTD – Tools von verschiedenen Anbietern
 - Roll – Out, Validierung (IQ, OQ, PQ) und Go – Live
 - Training
 - Pflege des Systems (Maintenance)
- **PIM – Product Information Management**
 - Teilnahme an der PIM - Pilotstudie (User Requirements, LAT - Softwaretest...)
 - Integration von PIM in das bestehende eCTD - Tool & DMS
 - Implementierung einer Labelling – Datenbank inkl. Schnittstellen zu PIM / SPL
- **Teilnahme an der EMEA - Pilotstudie „SAFE –Secure Access for Everyone“ zum Thema elektronische Unterschrift / Verschlüsselung**
 - Vorteile der elektronischen Unterschrift für den regulatorischen Workflow – Prozeß (im DMS)
 - Bewertung der möglichen Umsetzung im eCTD - Standard
- Nutzung von Produkt - Datenbanken als Informationsquellen für eCTD
- Etablierung von Datenbanken zur Pflege von benötigten Informationen für EU-Datenbanken wie EudraCT, EuroPharm und EudraVigilance

Überprüfung der Rahmenbedingungen:

- Zusammenstellung der technischen Anforderungen an ein eCTD (Guidelines, Specifications)
 - FDA
 - EMEA
 - Vergleich / Unterschiede
- Vergleich der Umsetzung des ICH - Harmonisierungsprozess zwischen USA und EU und Beobachtung der Entwicklung in Japan
 - Unterschiedliche oder zusätzliche technische Anforderungen der Behörden
- Vergleich von Länderinitiativen zur elektronischen Einreichung (Beispiel: Portugal, Belgien, UK, Irland) in Hinblick auf die Umsetzung des harmonisierten eCTDs.
- Zusätzlicher möglicher Nutzen von XML innerhalb eines pharmazeutischen Unternehmens? Beurteilung von Synergieeffekten durch Implementierung von weiteren XML – basierenden Prozessen

6. Literatur

- [1] ICH EWG M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 13. Januar 2004, www.ich.org
- [2] ICH EWG M2, Electronic Common Technical Document Specification, Version 3.2, 04 Februar 2004, www.ich.org
- [3] TUFTS, How New Drugs Move through the Development and Approval Process, Tufts Center for the Study of Drug Development (2001)
- [4] Adobe Systems, PDF as a Standard for Pharmaceutical Electronic Submissions, 2003, <http://www.adobe.com/products/acrobat/pdfs/pharmaceutical.pdf>
- [5] Lekschas, J., Elektronische Arzneimittelzulassung – Vorteile für Industrie und Behörde, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 461 (2003)
- [6] Zimmer, G., Dokumenten-Management-Systeme als Basis für die Einreichung von Arzneimittel-Zulassungsdossiers, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 537 (2003)
- [7] Langenheim, D., Betrieb von IT-Systemen für die Erstellung von Arzneimittelzulassungen nach eCTD-Standard, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 531 (2003)
- [8] Schmitt, A., Umgang mit Anforderungen der elektronischen Einreichung von Arzneimitteln beim pharmazeutischen Unternehmer / Dargestellt am Beispiel von Änderungsanzeigen, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 525 (2003)
- [9] Höniger, L., Einführung und Nutzung von elektronischen Verfahren bei der Arzneimittelzulassung / Dargestellt am Beispiel von Registrierungsaktivitäten in den Ländern Mittel- und Osteuropas, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 520 (2003)
- [10] Harmsen, S., Kainz, A., Einsatz eines Dossier-Management-Systems in der Arzneimittelindustrie / Auswahl, Einführung und praktische Erfahrungen, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 511 (2003)

- [11] Böcker, D., Vorteile elektronischer Dossier-Management-Systeme bei der Arzneimittelzulassung / Dargestellt am Beispiel eines europäischen zentralen Zulassungsverfahrens, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 503 (2003)
- [12] Ehrhard, D., Erfolgskriterien für die Einführung eines elektronischen Dokumenten-Management-Systems zur Unterstützung der Erstellung von Zulassungsdossiers, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 498 (2003)
- [13] Franken, A., Zukunft des regulatorischen e-Managements bei der Arzneimittelzulassung, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 491 (2003)
- [14] Krischker, U., Lekschas, J., Menges, K, Elektronische Zulassung von Arzneimitteln aus Sicht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 485 (2003)
- [15] Hock, S., Jostes, T., Gesetzliche Regelungen zu elektronischen Unterschriften bei der Einreichung von Zulassungsunterlagen für Arzneimittel / Vergleich zwischen der FDA-Richtlinie 21 CFR Part 11 und der EU-Gesetzgebung, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 476 (2003)
- [16] Ambrosius, M., Rechtliche Aspekte der elektronischen Zulassung von Arzneimitteln, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 473 (2003)
- [17] Franken, A., eSubmission Management im regulatorischen Umfeld von Arzneimittelzulassungen / Unterschiede und Gemeinsamkeiten in Europa und in den USA, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, S. 463 (2003)
- [18] DGMP, eSubmission Guidelines – New ways of working at GDMP, Version 1.1, 27.07.05
- [19] FDA, Guidance for Industry, Part11 Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application, August 2003
- [20] FDA, The eCTD Backbone Files Specification for Study Tagging Files, Version 2.6, 25. July 2005
- [21] FDA, Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – General Considerations, January 1999
- [22] EMEA, PIM System – User Requirements, Version 2.0 Final
- [23] MHRA, Special Mail – The Introduction of Sentinel, New ways of working at MHRA, July 2005