

# **eCTD - Neue Wege der elektronischen Einreichung**

**- Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse -**

## ***Dissertation***

Zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

Der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

***Herrn Apotheker Jörg Schnitzler***  
aus Ingelheim am Rhein

August 2012

Die vorliegende Dissertation wurde mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn angefertigt und ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

**Prüfungskommission:**

Erstgutachter (Betreuer): Prof. Dr. Harald G. Schweim

Zweitgutachter: Prof. Dr. Rolf Bass

Fachnahes Mitglied: Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens

Fachangrenzendes Mitglied: Prof. Dr.-Ing. Benno Kunz

Tag des Promotionskolloquiums: 21. Januar 2013

Erscheinungsjahr 2013

Aus der vorliegenden Dissertation wurde vorab veröffentlicht:

Schnitzler J., Disselhoff G., Schweim H.G. "Drug Registration: From Paper to eCTD." Regulatory Affairs Journal, Vol 18, No 9, p. 605-610 (2007)

Präsentationen:

Schnitzler J., Schweim H.G. "Managing the Lifecycle independently from the submission output format." Lifecycle Management of the eCTD, Informa Life Sciences Conference, Paris, Februar 2007

Schnitzler J., Schweim H.G. "eCTD Submission - Overcoming Initial Hurdles." 19th DIA Annual EuroMeeting, Wien, März 2007.

Schnitzler J., Schweim H.G. "An Introduction to eCTD Submissions, Regulatory Challenges in Central and Eastern Europe." Informa Life Sciences, Budapest, April 2007.

Schnitzler J., Schweim H.G. "Electronic Regulatory Submission (ERS) in the EU – Overview." 9. DGRA Jahreskongreß, Bonn, Juni 2007.

Schnitzler J. Schweim H.G. "Transitioning To eCTD-only Submissions in the EU: Lifecycle Management Issues." 6th DIA Annual Electronic Submissions Conference, San Diego, November 2007.

Schnitzler J., Schweim H.G. "Transitioning to eCTD From Existing Paper Lifecycle" 8th DIA European EDM Conference, Prag, Dezember 2007.

Schnitzler J. "Transitioning to electronic Drug Registration" Doktorandentag am Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, April 2008

Schnitzler J. "eCTD – Current Solution, Future Gaps" Doktorandentag am Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, April 2009

Schnitzler J. "eCTD - Focus on Life Cycle Submissions" und "Future of electronic Submissions" Biotech Training für die Chinesische SFDA, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Dezember 2009

Schnitzler J. "Electronic Regulatory Environment - Developing Future Requirements and Processes" Doktorandentag am Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Mai 2010

Schnitzler J., Schweim H.G. "Elektronische Einreichung – Aktuelle Anforderungen und zukünftige Entwicklungen" DGRA Mitgliederworkshop eSubmission, Bonn, November 2010

Schnitzler J. "eCTD - Focus on Life Cycle Submissions" und "Future of electronic Submissions" Biotech Training für die Chinesische SFDA, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Dezember 2010

Schnitzler J. "eCTD - Focus on Life Cycle Submissions" und "Future of electronic Submissions" Biotech Training für die Chinesische SFDA, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, November 2011

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Harald G. Schweim für die Überlassung eines sehr spannenden Themas, welches bis heute auch meinen beruflichen Werdegang stark prägte. Und natürlich für das entgegengebrachte Vertrauen, die Unterstützung und den wissenschaftlichen Freiraum um die Dissertation neben dem Beruf und zwei Auslandsaufenthalten umsetzen zu können.

Bei Dr. Gabriele Disselhoff möchte ich mich ganz herzlich für das entgegengebrachte Vertrauen in einen damals noch recht unerfahrenen Universitätsabsolventen bedanken und dessen Förderung während meiner Zeit bei der Merck KGaA und darüber hinaus.

Des Weiteren möchte ich mich sehr für die freundliche Unterstützung bei aktuellen und ehemaligen Kollegen und Vorgesetzten bedanken - Lionel Randon, Katrin Dinkel, Dr. Adam Sobanski, Deborah Bruner, Terri Booth-Genthe, Gina Schmidt, Dr. Ruud van Tol, Monika Richter und Dr. Sabine Luik. Ohne ihre Unterstützung wäre eine Anfertigung der Dissertation neben einem Beruf kaum möglich gewesen.

Meinen Eltern möchte ich sehr für die moralische Unterstützung und natürlich ganz besonders für das Korrekturlesen danken.

Bei zwei Personen wird ein Danke nicht ausreichen, da sie sehr viel Geduld und Verständnis aufgebracht haben und mich trotzdem immer in meinem Vorhaben unterstützt haben.

**Für Finn und Andrea**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>1</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
<b>2. HISTORIE</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 ARZNEIMITTELZULASSUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 PAPIERDOSSIERS</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3 ELEKTRONISCHE ZULASSUNGSUNTERLAGEN</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4 ELEKTRONISCHE INITIATIVEN</b> .....	<b>5</b>
2.4.1 CANDA .....	5
2.4.2 DAMOS.....	5
2.4.3 MANSEV.....	6
2.4.4 MERS.....	6
2.4.5 SEDAMM .....	6
<b>2.5 ENTWICKLUNG DES ICH - STANDARDS „COMMON TECHNICAL DOCUMENT“</b> .....	<b>6</b>
<b>3. DAS “ELECTRONIC COMMON TECHNICAL DOCUMENT“</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 VOM CTD ZUM ELECTRONIC CTD (ECTD)</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2 ENTWICKLUNG DER ICH ECTD SPEZIFIKATION</b> .....	<b>9</b>
<b>3.3 ZUSAMMENSTELLUNG DER TECHNISCHEN ANFORDERUNGEN AN EIN ECTD (RICHTLINIEN, SPEZIFIKATIONEN)</b> .....	<b>11</b>
3.3.1 ICH.....	11
3.3.2 USA.....	11
3.3.3 Europa .....	11
3.3.4 Japan .....	11
<b>3.4 UNTERSCHIEDE IN DER ECTD UMSETZUNG UND ANWENDUNG ZWISCHEN DEN ICH REGIONEN</b> ..	<b>12</b>
3.4.1 Begutachtung – top-down oder bottom-up .....	12
3.4.2 Rohdaten .....	12
3.4.3 Korrespondenz.....	13
3.4.4 Gliederung der präklinischen und klinischen Dokumente.....	13
3.4.5 Arzneimittelwerbung .....	13
3.4.6 Japanisches kumulatives eCTD Lebenszykluskonzept.....	14
<b>3.5 SPEZIELLE ASPEKTE DES ECTD STANDARDS</b> .....	<b>15</b>
3.5.1 MD5 Prüfsumme (Message-Digest Algorithm) .....	15
3.5.2 XML oder PDF .....	16
3.5.3 eCTD Life Cycle.....	16
3.5.4 Bedeutung der Papiereinreichung – speziell für nicht - ICH Länder .....	17
<b>4. GRAD DER IMPLEMENTIERUNG DES ECTD STANDARDS</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 USA</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2 JAPAN</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3 EUROPA</b> .....	<b>22</b>
4.3.1 Europäische Zwischenlösungen .....	28
4.3.2 Vergleich einfache elektronische Einreichung und eCTD .....	29
4.3.3 Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) – Übergangslösung oder Parallelstandard? Ein harmonisierter europäischer de facto Standard für einfache elektronische Einreichungen.....	30
4.3.4 Zentrales Verfahren – European Medicines Agency (EMA).....	31
4.3.5 Dezentrales Verfahren und Gegenseitige Anerkennung .....	32
<b>4.4 INDIVIDUELLE EU-STAATEN</b> .....	<b>34</b>
4.4.1 Deutschland .....	34
4.4.2 Portugal.....	35
4.4.3 Belgien .....	36
4.4.4 Großbritannien .....	36

4.4.5	Niederlande.....	38
4.4.6	Norwegen.....	38
4.4.7	Schweden.....	39
4.4.8	Finnland.....	39
4.4.9	Dänemark.....	40
4.4.10	Irland.....	40
4.5	<b>AKZEPTANZ VON PAPIERDOSSIERS .....</b>	<b>41</b>
5	<b>STATISTIKEN ZUR ELEKTRONISCHEN EINREICHUNG .....</b>	<b>42</b>
5.1	<b>EUROPA.....</b>	<b>42</b>
5.2	<b>EMA .....</b>	<b>46</b>
5.3	<b>PMDA.....</b>	<b>47</b>
5.4	<b>FDA .....</b>	<b>48</b>
5.5	<b>BFARM .....</b>	<b>53</b>
5.6	<b>MEB .....</b>	<b>54</b>
5.7	<b>SWISSMEDIC .....</b>	<b>55</b>
6	<b>ELEKTRONISCHE INITIATIVEN IN LÄNDERN AUßERHALB DER ICH REGIONEN .....</b>	<b>58</b>
6.1	<b>SCHWEIZ.....</b>	<b>58</b>
6.2	<b>AUSTRALIEN .....</b>	<b>60</b>
6.3	<b>KANADA .....</b>	<b>60</b>
6.4	<b>SÜDAFRIKA.....</b>	<b>61</b>
6.5	<b>ASEAN.....</b>	<b>61</b>
6.6	<b>CHINA.....</b>	<b>61</b>
7	<b>ECTD - IMPLEMENTIERUNG IN EIN BESTEHENDES REGULATORISCHES UMFELD..</b>	<b>62</b>
7.1	<b>PLANUNG &amp; TRACKING.....</b>	<b>62</b>
7.2	<b>PROZESSANPASSUNG.....</b>	<b>62</b>
7.3	<b>FORMATUNABHÄNGIGKEIT DES DOSSIERMANAGEMENTS .....</b>	<b>63</b>
7.4	<b>FORMATABHÄNGIGKEIT DES HEUTIGEN LIFECYCLE MANAGEMENTS .....</b>	<b>65</b>
7.5	<b>INNOVATIVER ANSATZ DER FORMATUNABHÄNGIGKEIT .....</b>	<b>67</b>
7.6	<b>FORMATUNABHÄNGIGKEIT UND INHALTLICHE GENERALISIERUNG .....</b>	<b>70</b>
7.7	<b>MASTER-DOSSIER-KONZEPT .....</b>	<b>71</b>
7.8	<b>SYSTEMKOMPONENTEN &amp; -SZENARIEN .....</b>	<b>72</b>
7.9	<b>STRATEGIE DER FORMATUNABHÄNGIGKEIT .....</b>	<b>74</b>
8	<b>ZUKÜNFTIGE STANDARDS.....</b>	<b>76</b>
8.1	<b>ENTWICKLUNG DES ECTD STANDARDS VERSION 4.0 (NEXT MAJOR VERSION - NMV) .....</b>	<b>76</b>
8.2	<b>ICH ANFORDERUNGEN AN ECTD VERSION 4.0.....</b>	<b>77</b>
8.2.1	<i>Regulatorische Aktivität .....</i>	<i>77</i>
8.2.2	<i>Produktübergreifendes Life Cycle Management .....</i>	<i>78</i>
8.2.3	<i>Abbildung der unterschiedlichen Life Cycle Konzepte .....</i>	<i>78</i>
8.2.4	<i>Langzeitarchivierung.....</i>	<i>78</i>
8.2.5	<i>Wiederverwendbarkeit von Dokumenten.....</i>	<i>78</i>
8.2.6	<i>Produktübergreifende Referenzierung.....</i>	<i>79</i>
8.2.7	<i>Einmalige Übermittlung der Daten.....</i>	<i>79</i>
8.2.8	<i>Life Cycle von Querverweisen .....</i>	<i>79</i>
8.2.9	<i>Life Cycle von Metadaten .....</i>	<i>80</i>
8.2.10	<i>Änderung der Granularität während des Life Cycles.....</i>	<i>80</i>
8.2.11	<i>Physikalische Ordnerstruktur.....</i>	<i>80</i>
8.2.12	<i>Unabhängigkeit von der Struktur .....</i>	<i>81</i>
8.2.13	<i>Vernetzung mit anderen Standards.....</i>	<i>81</i>
8.2.14	<i>Verwendung von Standardterminologie.....</i>	<i>81</i>
8.2.15	<i>Bidirektionale Kommunikation .....</i>	<i>82</i>
8.2.16	<i>Übermittlung ohne DTD und Wörterbücher .....</i>	<i>82</i>
8.2.17	<i>Kompatibilität mit eCTD v3.2.2 .....</i>	<i>82</i>

8.2.18	Migration von eCTD v.3.2.2 zu v4.0 .....	83
8.2.19	XML-basierend.....	83
8.2.20	Flexibilität für andere Strukturen.....	83
8.2.21	Entfernung von Life Cycle Operator „Append“ .....	83
8.2.22	Simple Stylesheet .....	84
8.2.23	Study Tagging File integriert in eCTD XML-Inhaltsverzeichnis .....	84
8.2.24	Elektronische / Digitale Signatur.....	84
<b>9</b>	<b>REGULATED PRODUCT SUBMISSION (RPS) .....</b>	<b>85</b>
9.1	RPS RELEASE 1 .....	86
9.2	RPS RELEASE 2 .....	86
9.3	RPS RELEASE 3 (EIGENTLICHE WEITERENTWICKLUNG VON RELEASE 2) .....	87
9.4	SPEZIELLE ASPEKTE DES RPS STANDARDS.....	90
9.4.1	Elektronischer Übermittlungsstandard unabhängig von der Struktur .....	90
9.4.2	Anwendung auch über Humanarzneimittel hinaus.....	90
9.4.3	Elektronisches Dossier oder allgemeine Informationsübermittlung.....	90
9.4.4	Stärkere Abhängigkeit von Softwareprogrammen, da Code nicht mehr „lesbar“ ist. ..	90
9.4.5	Harmonisierte Implementierung.....	90
9.4.6	Bedeutende Rolle klarer Vorteile von RPS.....	91
9.4.7	Anwendung des Standards – ICH und vielleicht darüber hinaus .....	91
<b>10</b>	<b>ERFOLGSFAKTOREN FÜR DAS ELEKTRONISCHE DOSSIER .....</b>	<b>92</b>
10.1	ELEKTRONISCHE/DIGITALE SIGNATUR (ESIGNATURE, DIGITAL SIGNATURE).....	92
10.2	ELEKTRONISCHE PRODUKTINFORMATION .....	93
10.3	KLARE ZIELE .....	94
10.4	WIRKLICH VOLLELEKTRONISCHE EINREICHUNGEN .....	94
10.5	TREND ZU MEHR GRANULARER UND STRUKTURIERTER INFORMATION.....	95
10.6	HARMONISIERTE IMPLEMENTIERUNG VON STANDARDS.....	96
10.7	AUSLAGERUNG DER ENTWICKLUNG VON STANDARDS UND SOFTWARE.....	96
10.8	VERANKERUNG / UNTERSTÜTZUNG IM GESETZ .....	96
10.9	KOOPERATION ZWISCHEN BEHÖRDE UND INDUSTRIE.....	96
10.10	EUROPAWEITE TELEMATISCHE FÜHRUNGSSTRUKTUR UND KONTROLLGREMIIEN .....	97
10.11	KOORDINATION ZENTRALER TELEMATISCHER PROJEKTE.....	97
10.12	FINANZIERUNG .....	97
10.13	INFORMATIONSLUT – NÖTIGE FILTERUNG UND VERARBEITUNG.....	97
10.14	WEM GEHÖREN DATEN UND WAS DARF MIT IHNEN GEMACHT WERDEN .....	98
<b>11</b>	<b>PROBLEME HEUTIGER ELEKTRONISCHER STANDARDS .....</b>	<b>99</b>
11.1	AKTUELLE ELEKTRONISCHE LÖSUNGEN IMITIEREN PAPIERBASIERTE PROZESSE .....	99
11.2	ELEKTRONISCHE DATEN, ABER WENIG STRUKTURIERTE DATEN.....	99
11.3	PRÜFSUMME .....	99
11.4	KEINE VERSCHLÜSSELUNG WÄHREND DER ÜBERMITTLUNG MÖGLICH .....	100
11.5	UNGENAUIGKEIT IN DER DEFINITION DES STANDARDS .....	100
11.6	LANGZEITARCHIVIERUNG UND KONTROLLIERTE VERNICHTUNG .....	100
11.7	KOMPLEXITÄT UND HOHE INITIALE INVESTMENTKOSTEN .....	101
11.8	RESSOURCEN .....	102
11.9	AKZEPTANZ UND WIRTSCHAFTLICHKEIT .....	102
11.10	POTENTIAL .....	102
11.11	HERAUSFORDERUNG FÜR DIE HARMONISIERUNG.....	102
<b>12</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>103</b>
12.1	NEUER DOKUMENTENSTANDARD – VOM DOKUMENT ZUR INFORMATION.....	103
12.2	STÄRKERE VERNETZUNG BESTEHENDER SYSTEME.....	103
12.3	KOMPATIBILITÄT UND SYNCHRONISATION VON DATEN .....	104
12.4	METADATEN.....	105

12.5	WELTWEIT EINHEITLICHER ELEKTRONISCHER STANDARD .....	105
12.6	TECHNISCH KOMPLEXERE STANDARDS FÜR WELTWEIT FLEXIBLERE LÖSUNGEN .....	106
12.7	NATIONALE ZULASSUNGEN - SIMPLE TECHNISCHE LÖSUNGEN FÜR KLEINE UND MITTELSTÄNDIGE UNTERNEHMEN .....	106
12.8	ZUKÜNFTIGE HERAUSFORDERUNG - SYNCHRONISATION ZWEIER DOKUMENTENMANAGEMENTSYSTEME .....	106
12.9	INFORMATIONBROKER .....	106
12.10	WIRKLICH VOLLELEKTRONISCHE EINREICHUNGEN - VERZICHT AUF JEDLICHE PAPIERANFORDERUNGEN.....	107
13	FAZIT .....	108
14	LITERATURVERZEICHNIS .....	113
15	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	120
16	TABELLENVERZEICHNIS .....	122
17	LEBENS LAUF .....	123
18	ERKLÄRUNG .....	124
19	ANHANG .....	125
	ANHANG 1 - REQUIREMENT ON ELECTRONIC SUBMISSIONS (NEES AND ECTD) AND PAPER DOCUMENTATION FOR NEW APPLICATIONS WITHIN MRP, DCP OR NATIONAL PROCEDURES .....	125
	ANHANG 2 - REQUIREMENTS ON ELECTRONIC SUBMISSIONS (NEES AND ECTD) AND PAPER DOCUMENTATION FOR VARIATIONS AND RENEWALS WITHIN MRP OR NATIONAL PROCEDURES.....	129

## Abkürzungsverzeichnis

ACTD	ASEAN Common Technical Document
AFSSAPS	Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante
AMG-EV	AMG -Einreichungsverordnung
ASCII	American Standard Code for Information Interchange
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLA	Biologics License Application
CANDA	Computer Assisted New Drug Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEN	European Committee for Standardization
CFR	Code of Federal Regulation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRF	Case Report Forms
CRT	Case Report Tabulations
CTD	Common Technical Document
DAMOS	Drug Application Methodology on Optical Storage
DC Verfahren	Dezentrales Verfahren
DCP	Decentral Procedure
DFÜ	Datenfernübertragung
DGMP	Directorate General for Medicinal Products, Belgium
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKMA	Danish Medicines Agency
DMS	Dokumenten – Management – System
DOC	Document
DTD	Document Type Definition
eAF	electronic Application Form
eCTD	electronic Common Technical Document
EDMS	Electronic Document Management System
eDMS	elektronisches Dokumenten-Management-System
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
ELA	Establishment License Application
eIND	electronic Investigational New Drug
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Medicines Agency
ESG	Electronic Submission Gateway
ESTRI	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EUDRANET	European Union Drug Regulating Authorities Network
EudraPharm	European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceutical Database
EVMPD	EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
EWG	Expert Working Group
F&E	Forschung & Entwicklung
FDA	Food and Drug Administration
FIMEA	Finnish Medicines Agency
HC	Health Canada
HL7	Health Level 7
HMA	Heads of Medicines Agencies
HTML	Hypertext Markup Language
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IDMP	Identification of Medicinal Products
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IQ	Installation Qualification
ISO	International Organization for Standardization
LAT	Light Authoring Tools

LCM	Lifecycle Management
MAA	Marketing Authorisation Application
MANSEV	Market Authorisation by Network Submission and Evaluation
MBTC	Management Board Telematics Committee
MD5	Message Digest Algorithm
MEB	Medicines Evaluation Board
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MERS	Multiagency Electronic Regulatory Submission Project
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK
MPA	Swedish Medical Products Agency
MR Verfahren	Mutual Recognition Verfahren
MRF1	Medicines Registration Form
MRP	Mutual Recognition Procedure
NCA	National Competent Authorities
NDA	New Drug Application
NeeS	Non-eCTD electronic Submission
NMV	Next Major Version
NOMA	Norwegian Medicines Agency
OCR	Optical Character Recognition
OQ	Operational Qualification
PDF	Portable Document Format
PDUFA	Prescription Drug User Fee Act
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers Association
PIL	Package Information Leaflet
PIM	Product Information Management
PIP	Paediatric Investigational Plan
PLA	Product License Application
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PQ	Performance Qualification
QA	Quality Assurance
RCRIM	Regulated Clinical Research Information Management
RMS	Reference Member State
RPS	Regulated Product Submission
RTF	Rich Text Format
SAFE	Secure Access for Everyone
SDO	Standard Developing Organisation
SEDAMM	Soumission Electronique de Dossiers d'AMM
SFDA	State Food and Drug Administration
SGML	Standard Generalized Markup Language
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPL	Structured Product Labeling
STF	Study Tagging File
TGA	Therapeutic Goods Administration
TIFF	Tagged Image File Format
TIGes	Telematic Implementation Groups
TOC	Table of Content
W3C	World Wide Web Consortium
XEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
XML	Extended Markup Language
ZA CTD	South African Common Technical Document

## 1. Einleitung

Ein sicheres und effektives Arzneimittel bedarf einer umfangreichen Dokumentation und Vorlage dieser bei entsprechenden Arzneimittelbehörden. Ein stetig wachsendes Sicherheitsverlangen an Arzneimittel erfordert zusätzliche Dokumentation und einen möglichst effizienten Umgang mit den steigenden Datenmengen und dem damit verbundenen Umfang der Zulassungsunterlagen, welche leicht mehrere hunderttausend Seiten umfassen kann. Dies kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden, entweder durch eine logistische Verbesserung in der Handhabung von Zulassungsunterlagen, welche in der Vergangenheit größtenteils als Papierdossiers eingereicht wurden oder durch einen effizienteren Umgang mit den Zulassungsdaten während der Auswertung und Begutachtung, oder einer Kombination beider Aspekte durch den Wechsel von unstrukturierten analogen Daten auf Papier hin zu strukturierten digitalen Daten, welche sich vielfältig weiterverarbeiten lassen.

Die Arzneimittelzulassung ist mit der Einführung des eCTD – Standards dem erklärten Ziel der papierlosen Einreichung einen großen Schritt näher gekommen. Die vollständige Implementierung in den ICH – Regionen verlief unterschiedlich schnell und speziell in den EU-Mitgliedsstaaten kam es zu Verzögerungen aufgrund einer anfänglich fehlenden harmonisierten Implementierung. Der breite Erfolg blieb aufgrund des zusätzlichen technischen Anspruchs anfänglich aus und es entwickelten sich gar in einigen europäischen Ländern wie z.B. Belgien, Portugal, UK und Irland eigene technisch simplerere Initiativen, welche sich später als de-facto Standard NeeS etablierten, um den Vorteil elektronischer Einreichungen frühzeitig in der breiten Anwendung nutzen zu können. Es zeigte sich schnell, dass eine isolierte Implementierung des eCTD – Standards lediglich zur elektronischen Übermittlung der bis dato als Papierdossier eingereichten Zulassungsdokumentation nicht den erhofften Zeit- und die damit verbundenen Kosteneinsparungen bieten würde. Vielmehr erfordert es zuerst eine kostenintensive Implementierung neuer Systeme und zeitintensive Neuaufsetzung von Prozessen. Um dennoch einen größtmöglichen „Return – on - invest“ zu erhalten, ist eine gezielte Vernetzung elektronischer regulatorischer Prozesse nötig, um möglichst viele Synergien nutzen zu können. So werden Vorteile einer elektronischen Dokumentenerstellung zur Einreichung innerhalb eines eCTDs erst in Kombination mit einem elektronischen Dokumenten – Management – System zum tragen kommen. Die Vermeidung redundanter Daten aufgrund freier Verfügbarkeit in verschiedenen Systemen durch Nutzung offener Standardformate wie z.B. XML und PDF ist die Grundlage eines effektiven elektronischen regulatorischen Netzwerkes. Die anfängliche Herausforderung bestand also darin, bestehende papierbasierte Prozesse, Formate und Standards in elektronische zu überführen. Jedoch würden exakte elektronische Abbildungen immer nur so gut sein wie ihre papierbasierten Originale. Die Nutzung der erweiterten elektronischen Möglichkeiten würde aber erst den erhofften Innovationschub eröffnen.

Die vorliegende Arbeit soll die Möglichkeiten der pharmazeutischen Industrie und der Arzneimittelbehörden 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 werden die Rahmenbedingungen und die Umsetzung des Harmonisierungsprozesses auf internationaler Ebene und speziell innerhalb der EU und mit den USA verglichen.

## 2. Historie

### 2.1 Arzneimittelzulassung

Für die Zulassung neuer Arzneimittel muss eine umfassende Dokumentation zur pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit angefertigt und bei der Arzneimittelbehörde eingereicht werden. Der Versand des zusammengestellten Dossiers in Form von Papierdokumenten an die zuständigen Zulassungsbehörden verursachte nicht nur erhebliche Kosten für Druck, Versand und Archivierung, sondern zog auch ein logistisch zeitaufwändiges Recherchieren, Suchen und Analysieren für die Prüfer 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 12 bis 13 Jahren.<sup>1</sup> Dieser lange Zeitraum sowie die hohen Kosten von durchschnittlich 970 - 1600 Millionen US-Dollar<sup>2</sup> (etwa 725 - 1200 Millionen Euro) machen deutlich, dass die rasche Markteinführung eines Produkts ein ausschlaggebender Faktor ist. Die elektronische Erstellung und Übermittlung 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.

### 2.2 Papierdossiers

Traditionell wurden Zulassungsdossiers bei der Behörde in Papierform eingereicht, obwohl heutzutage weitestgehend alle zulassungsrelevanten Dokumente elektronisch erstellt, verarbeitet und gespeichert werden. Für eine neue Wirksubstanz kann die Dokumentation der pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit schnell auf über 500.000 Seiten anwachsen. Die Produktions- und Versandkosten belaufen sich schnell auf mehrere Zehntausend Euro pro Produkt zusätzlich zu den notwendigen Ressourcen zur Zusammenstellung, Prüfung und Versand. Wird die Zulassung in mehreren Ländern angestrebt, mussten einige Millionen Seiten produziert werden. Nach der erfolgreichen Zusammenstellung des Dossiers wurden alle Module ausgedruckt und in Papierform in mehrfacher Kopie an die Behörde verschickt. Der Prüfprozess war auf Behörden-seite aufgrund der mehreren Hundert oder gar Tausend Ordner umfassenden Zulassungsunterlagen eine logistische Herausforderung. Referenzen und Querverweise konnten oftmals nicht gleich überprüft werden, da die Prüfer keinen direkten Zugriff auf alle Ordner eines einzelnen Dossiers haben, sondern ein Großteil in einem externen Archiv ausgelagert ist. Benötigte Ordner müssen erst angefordert und anschließend aus dem Archiv geliefert werden. Dieser zeitaufwendige logistische Prozess verursacht eine deutliche Verzögerung der Prüfung der Zulassungsunterlagen und damit verbunden der möglichen Marktzulassung.

### 2.3 Elektronische Zulassungsunterlagen

Die zentrale Verfügbarkeit elektronischer Unterlagen und die damit verbundene logistische Erleichterung würden den Prozess deutlich entlasten und zeitlich verkürzen. Die Speicherung innerhalb eines Dokumenten – Management – Systems (DMS) würde eine sofortige Verfügbarkeit aller eingereichten Daten und die gleichzeitige Bearbeitung eines Dossiers durch mehrere Prüfer erlauben, ohne das mehrfache Kopieren des Papierdossiers erzeugt und gehandhabt werden müssten. Im Rahmen eines Arbeitsablaufs wäre die elektronische Prüfung, Kommentierung und Weiterleitung zum nächsten Sachbearbeiter möglich.

---

<sup>1</sup> Vgl. EFPIA, "The Pharmaceutical Industry in Figures", 2011, <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=11586>, Stand: 19.12.2011

<sup>2</sup> Vgl. VfA, „Entwicklungskosten für ein neues Arzneimittel“, 2011, <http://www.vfa.de/download/vfastat-17-de-fa-mt-entwicklungskosten-fuer-ein-neues-arzneimittel.pdf>, Stand: 19.12.2011

Referenzen und Querverweise wären sofort verfügbar und würden eine direkte Prüfung erlauben. Weitere offensichtliche Vorteile wären die elektronische Indexierung und damit die Möglichkeit einer Volltextsuche über alle Zulassungsunterlagen. Riesige Papierarchive würden überflüssig werden und durch effiziente elektronische Lösungen ersetzt werden.

## 2.4 Elektronische Initiativen

In den letzten 20 Jahren gab es mindestens fünf verschiedene Ansätze für Standards zur elektronischen Einreichung von Zulassungsunterlagen wie z.B. CANDAs (USA), DAMOS (Deutschland, später Europa), MANSEV (England, Deutschland, Frankreich und Italien), SEDAMM (Frankreich) und MERS (USA, Niederlande, Kanada, Australien und Schweden). Alle Projekte haben gemein, dass sie das Papier noch nicht ganz abgelöst, jedoch die Anzahl der Kopien eingeschränkt haben. Sie verdeutlichten ebenfalls, dass ein Alleingang eines Staates oder der Zusammenschluss einiger weniger, nie zu dem gewünschten Ziel eines weitverbreitenden elektronischen Zulassungsstandards führen würde. Neben den technischen Aspekten würde die Harmonisierung eine tragende Rolle spielen.

### 2.4.1 CANDAs

Die FDA sah 1985 zu Beginn des CANDAs – Projektes (Computer Aided New Drug Application) einen Vorteil darin, dass die Industrie zusammen mit ihren Anträgen ganze Computersysteme einreichen und somit die Verantwortung der Darstellbarkeit der Dateien in die Hände der Industrie legen würde. Laut FDA handelt es sich bei CANDAs um „*any method using computer technology to improve the transmission, storage, retrieval, and analysis of data submitted to the FDA as part of the drug approval process.*“<sup>4</sup> Zusammen mit den Zulassungsunterlagen wurden so von simplen Disketten bis hin zu kompletten Computersystemen mit Monitor und Drucker verschiedenste Systeme eingereicht. Dieser Ansatz führte zwar auf Dauer zu einem nicht zu bewältigenden Hardware – Park, aber aufgrund der gesammelten Erfahrungen auch zu einer sehr genauen Vorstellung der späteren Definitionen, in welcher Form elektronische Anträge aufgebaut sein müssten. Diese Vorgaben sind in einer gemeinsamen Guideline der beiden amerikanischen Institute CDER und CBER mit dem Titel „Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – General Considerations“ zusammengefasst.<sup>3</sup> Die rechtliche Grundlage für diese Guideline ist eine Verordnung der FDA „Electronic Records; Electronic Signatures regulation“, die im Federal Register am 20. August 1997 veröffentlicht wurde und besser unter dem Namen ihrer Fundstelle im „Common Federal Register“ bekannt ist, dem sogenannten „21 CFR Part 11“.<sup>4</sup>

### 2.4.2 DAMOS

Das DAMOS (Drug Application Methodology with Optical Storage) Projekt war eine gemeinsame Initiative der pharmazeutischen Industrie und Behörde.

Von den frühen elektronischen Initiativen war DAMOS das Erfolgreichste in Europa. Seine Entwicklung startete 1989, vier Jahre nach der amerikanischen CANDAs – Initiative.<sup>4</sup> Die deutsche Zulassungsbehörde BfArM gab 1993 das Startzeichen für ein erstes Pilotprojekt mit den DAMOS – Spezifikationen. Zwei Jahre später erhielt die EMA ihre ersten DAMOS – Einreichungen. Nach der Erprobungsphase wurde dieser Weg der Antragseinreichung 1998 offiziell als freiwillige Möglichkeit, eine Arzneimittelzulassung zu beantragen, anerkannt. Die inhaltliche und technische Definition erfolgte mit der 4. Bekanntmachung über die Möglichkeit zum Einreichen von Zulas-

---

<sup>3</sup> Vgl. RAYMOND, R. Galle, S., Collom, W. „REGULATORY SUBMISSIONS: FROM CANDAs/CAPLA TO 2002 AND BEYOND“, Drug Information Journal Vol. 34 (2000): 761

<sup>4</sup> Bell RA., „What is the future of the CANDAs at FDA?“, Drug Information Journal Vol. 28 (1994):629–634

sungsunterlagen für Human – Arzneimitteln nach § 21 AMG auf optischen Speichermedien beim BfArM vom 11. Dezember 1997.

DAMOS verfolgt, fortgeführt im heutigen eCTD Standard, den Ansatz die inhaltlichen und die organisatorischen bzw. beschreibenden Daten technisch zu trennen. Der Inhalt wird in Form von Bildern (TIFF - Format) gespeichert und Informationen zur Struktur der Einreichung, einem Verzeichnis aller vorhandenen Daten und den gesetzten Querverweisen und Seitenfolge werden in sogenannten Metadaten hinterlegt, welche in zusätzlichen Dateien im ASCII – Format abgelegt werden. Durch die spätere rasche Verbreitung des PDF – Formates, welches Vorteile wie z.B. der Volltextsuche und elektronischen Navigation in Form von Lesezeichen und Querverweisen bietet, kam der Vorwurf auf, mit den TIFF – Dateien überholte Formate zu verwenden.

Für die Industrie blieb anfangs bei der Beurteilung des Mehraufwands für eine elektronische Einreichung der erwünschte Effekt einer extremen Beschleunigung des Zulassungsprozesses aus. Dies änderte sich jedoch gravierend mit der Einführung von elektronischen Dokumenten – Management – Systemen (EDMS).

### **2.4.3 MANSEV**

Im Jahr 1997 startete MANSEV (Market authorisation by network submission and evaluation) zuerst als Gemeinschaftsprojekt der Europäischen Kommission, der nationalen Behörden von Frankreich und Großbritannien und später ebenfalls von Deutschland, Italien und der EMEA und fünf Europäischen Arzneimittelherstellern. Das Ziel war, ein neues System zur Übermittlung von Zulassungsunterlagen mittels elektronischer Daten gemeinsam zu entwickeln. Die Unterlagen würden dabei vollelektronisch über das bestehende europäische Behördenetzwerk EUDRANET (European Union Drug Regulatory Authorities Network) übermittelt werden.<sup>4</sup>

### **2.4.4 MERS**

Das MERS (Multi-agency Electronic Regulatory Submission) Projekt wurde 1994 von einem Konsortium aus USA (FDA), Niederlande (MEB), Kanada (HC), Australien (TGA) und Schweden (MPA) ins Leben gerufen. Es basierte auf strukturierten Dokumenten in SGML (Standard Generalized Markup Language), einem bestehenden ISO und ANSI Standard und Vorläufer der späteren HTML und XML Standards. SGML wurde aufgrund der Eigenschaft gewählt, am besten die Struktur und den Inhalt der regulatorischen Dokumente verwalten zu können. MERS verfolgte einen ähnlichen Ansatz wie der heutige eCTD Standard und betrachtete das Dossier in seiner hierarchischen Struktur von dem allgemeinen Inhaltsverzeichnis hin zu den einzelnen Dokumenten. SGML erlaubt ebenfalls den Einsatz verschiedener Dateitypen wie z.B. PDF, TIFF oder ASCII und erlaubt die Darstellung der Information mit Hilfe eines Internet Explorers.

### **2.4.5 SEDAMM**

Dieses Projekt wurde 1993 unter dem Namen SEDAMM (Soumission Electronique de Dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché) von der französischen Arzneimittelbehörde AFSSAPS initiiert. Die Arbeitsgruppe bestand aus den Vertretern der Behörde, des nationalen Pharmaverbandes und der pharmazeutischen Industrie. Das Prinzip war eher simpel und erforderte lediglich Standardsoftware wie Textverarbeitung und Tabellenkalkulation und benutzte verschiedenste Dateitypen übermitteln auf CD-ROM. Die schlussendliche Empfehlung schlug den Einsatz einfacher Standardsoftware vor und die Abbildung der Dossierstruktur als HTML in einem Internet Explorer.<sup>4</sup>

## **2.5 Entwicklung des ICH - Standards „Common Technical Document“**

Jedoch wurde durch alle vorangegangenen Initiativen zu elektronischen Zulassungsunterlagen deutlich, dass eine Grundvoraussetzung für einen einheitlichen elektronischen Standard

ersteinmal ein einheitlicher inhaltlicher Standard sein würde. Erst mit der Entstehung der International Conference of Harmonisation (ICH) im Jahr 1990 konnte die Arbeit an diesem inhaltlichen Standard beginnen und ein harmonisierter internationaler Standard entwickelt werden.

Im November 2000 einigte sich die ICH Arbeitsgruppe M4 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).<sup>5</sup> Die USA mit ca. 37% Marktanteil, Europa mit ca. 31% Marktanteil und Japan mit ca. 11% Marktanteil stellen die drei wichtigsten pharmazeutischen Forschungs- und Handelsregionen dar.<sup>6</sup> 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 im 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<sup>7</sup> und Japan verpflichtend.

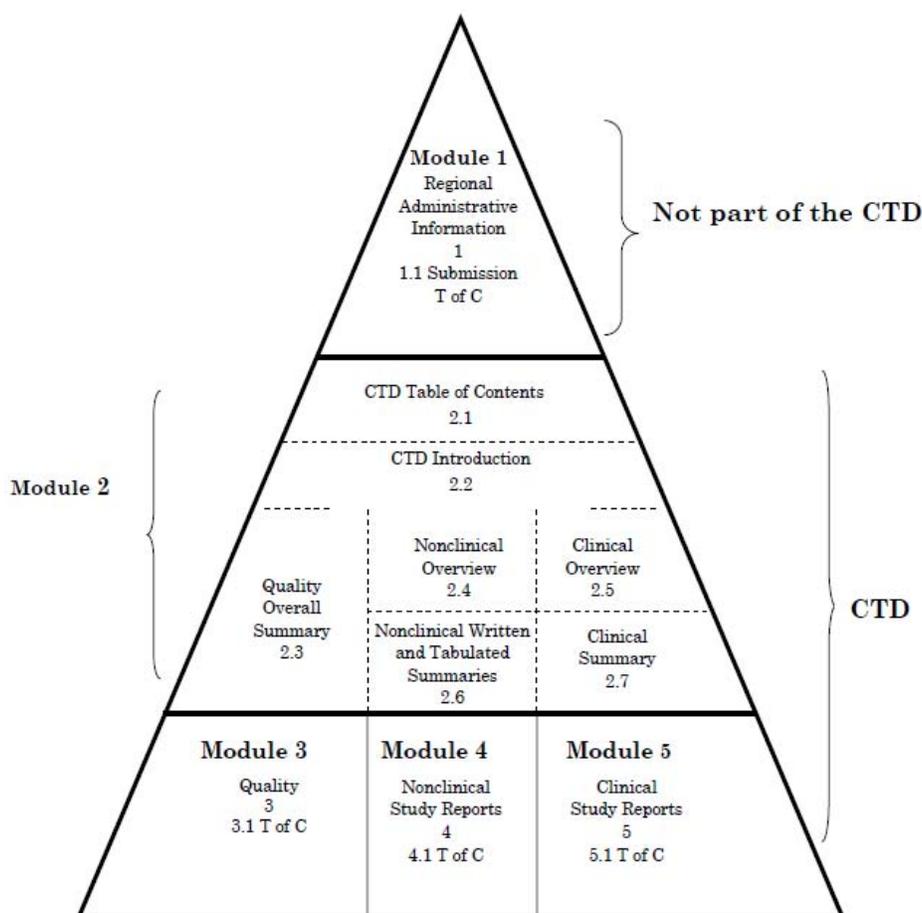


Abbildung 1 - Organisation des ICH Common Technical Document<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Nach ICH, „M4(R3) Organisation“, 2004, 10. Juni 2004,

<http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4r3-organisation.html>, Stand: 19.12.2011

<sup>6</sup>Vgl. VfA, „Arzneimittelmarkt weltweit“, 2010, <http://www.vfa.de/download/vfastat-32-de-fa-mt-arzneimittelmarkt-weltweit.pdf>, Stand: 19.12.2011

<sup>7</sup>Vgl. EC “COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC”, 2003, 25 Juni 2003,

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_63/dir\\_2003\\_63\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_en.pdf), Stand: 19.12.2011

### 3. Das “electronic Common Technical Document“

#### 3.1 Vom CTD zum electronic CTD (eCTD)

Basierend auf der erfolgreichen Implementierung des CTD – Standards und der dringenden Forderung nach effizienteren Wegen im Umgang mit den rasant steigenden Datenmengen entwickelte die ICH den elektronischen eCTD Standard. Im Jahr 1994, während eines ICH Treffens in Brüssel, begann die Arbeit der multi-disziplinäre Expertenarbeitsgruppe M2 um die Entwicklung und Empfehlung von Standards zur elektronischen Kommunikation zu ermöglichen. Die Empfehlungen sollten auf offenen elektronischen Standards basieren und die Anforderungen an den Transfer von Regulatorischen Informationen zwischen pharmazeutischer Industrie und regulatorischer Behörde erfüllen. Die ICH M2 – Arbeitsgruppe, auch bekannt unter dem Namen ESTR (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information), hat den eCTD 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.

Die Zeit war gekommen nach erfolgreicher Harmonisierung der inhaltlichen Dossierstruktur einen gemeinsamen Versuch zur Entwicklung und Implementierung eines harmonisierten Standards für elektronische Zulassungsunterlagen zu beginnen. Alle vorangegangenen elektronischen Initiativen scheiterten schlussendlich an einer fehlenden breiten Akzeptanz und harmonisierten Implementierung, aber jede einzelne hat einen Beitrag zum Erfolg des eCTD geleistet. Die drei früheren Projekte MERS, MANSEV und SEDAMM basierten auf dem Ansatz, mit einer einzigen Dateiform (SGML bzw. HTML) alle Probleme der elektronischen Zulassung zu lösen. Im eCTD aufgenommen, wurde der Ansatz sich dem Inhalt über einen Web - Browser zu nähern.

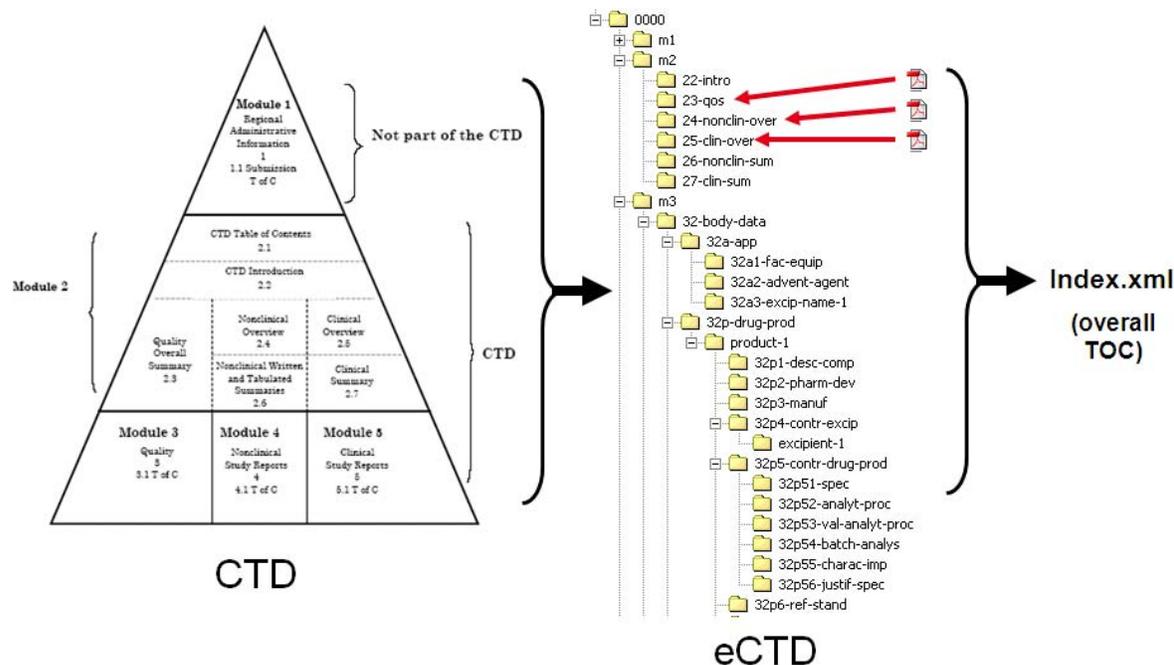


Abbildung 2 - Entwicklung des eCTD ausgehend vom CTD<sup>8</sup>

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

<sup>8</sup> Abgewandelt nach ICH, „M4(R3) Organisation“, 2004, 10. Juni 2004, <http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4r3-organisation.html>, Stand: 19.12.2011

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 Behörden-seite wird mit Hilfe der in die XML – Datei eingebundenen MD5 – Prüfsumme 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. Gemäß 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 und Regeln für die Abbildung des Lebenszyklus der Zulassungsdokumentation.

Immer mehr Softwareanbieter entwickelten Komplettlösungen zur Erstellung und Betrachtung von eCTDs und nahmen diese in ihre Produktpalette auf. Früh etablierten konnten sich z.B. docuBridge™ von Lorenz Archiv – Systeme, eCTDExpress™ von ISI Image Solutions und eCTDmanager Suite™ von IABG Life Sciences Solutions und später viele mehr. Erst in Verbindung mit einem Dokumenten – Management – Systems wie z.B. dem defacto – Pharmastandard Documentum™ der Firma EMC/CSC lassen sich die Vorteile solch einer eCTD Kompilierungssoftware richtig nutzen.

### 3.2 Entwicklung der ICH eCTD Spezifikation

Die folgenden fünf Schritte werden bei einer formalen ICH Prozedur zur Harmonisierung und Implementierung eines neuen Standards durchlaufen:

- “Step 1: Consensus building*
- Step 2: Confirmation of six-party consensus*
- Step 3: Regulatory consultation and discussion*
- Step 4: Adoption of an ICH harmonised tripartite guideline*
- Step 5: Implementation“<sup>9</sup>*

Im Rahmen der Entwicklung des ICH eCTD Standards und der entsprechenden Spezifikation wurden die einzelnen Schritte wie folgt durchlaufen:

*“Step 2 - eCTD FOR TESTING - June 2001  
The eCTD specification document for the exchange standard was agreed for formal testing by the ICH Steering Committee at their meeting on 23-24 May 2001 in Tokyo.”<sup>10</sup>*

*“Step 3 - ICH eCTD Specification V 2.0 - February 12, 2002  
The Step 2 eCTD specification document for the exchange standard was agreed by the ICH Steering Committee at their meeting on 6-7 February 2002 in Brussels. It is now being released for formal consultation (Step 3) in the ICH regions.”<sup>11</sup>*

*“The Step4 eCTD specification document for the exchange standard was agreed by the ICH Steering Committee at their meeting on 9-12 September 2002 in Washington. It is*

<sup>9</sup> ICH, “Formal ICH Procedure”, 2011, <http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation/formalproc.html>, Stand 12.12.2011

<sup>10</sup> EMA, „THE STEP 2 eCTD FOR TESTING - SPECIFICATION DOCUMENT“, 2001, 28. Juni 2011, CPMP/ICH/1840/01

<sup>11</sup> EMA, “THE STEP 3 eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT”, 2002, 21. Februar 2002, CPMP/ICH/1840/01

*now being released for implementation (Step 5) in the ICH regions.”*<sup>12</sup> Hierbei handelte es sich um die eCTD Spezifikation Version 2.0.

*“The Step4 eCTD specification document for the exchange standard was agreed by the ICH Steering Committee at their meeting on 10-11 November 2003 in Osaka. It is now being released for implementation (Step 5) in the ICH regions.”*<sup>13</sup> Dieser Prozess endete mit der finalen eCTD Spezifikation Version 3.0.

Die Implementierung erfolgte in den drei ICH Regionen im Jahr 2003 durch folgende Publikationen:

- USA: Federal Register - Volume 68, Nummer 63, 2. April 2003 (Seiten 16060 - 16061)
- Japan: Notification PFSB/ELD No. 0604001, 4. Juni 2003
- Europa: EMA – eCTD Step 5 eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT, CPMP/ICH/1840/01, 20 November 2003

Nachfolgend wurden noch textliche Veränderungen aufgrund von Änderungsanträgen und der Anpassung an die mittlerweile veröffentlichte ICH M4 CTD-Organisation und Granularität vorgenommen.

*“Incorporated approved change requests (Version 3.1) - November 2003*

*Editorial corrections and changes to align with M4 Organisation document (Version 3.2) - February 2004*

*Incorporated approved change requests (Version 3.2.1) - June 2008*

*Minor editorial corrections after Step 4 approval and sign-off (Version 3.2.2) - July 2008”*<sup>14</sup>

Seit Juli 2008 wurden keine Änderungen mehr an der eCTD Spezifikation vorgenommen. Da jegliche Veränderung der eCTD Spezifikation für die meisten Softwareanbieter eine neue Version ihres Programmes erfordern würde, versucht ICH M2 die Spezifikation möglichst unverändert zu belassen. Neue Softwareversionen erfordern meist aufgrund der Anforderungen zur Validierung einen aufwendigen Änderungskontrollmechanismus und dementsprechend aufwendige Tests und ausführliche Dokumentation. Kurzfristige Änderungen sind somit fast ausgeschlossen und neue Versionen der eCTD Spezifikation werden immer erst nach einer gewissen Übergangsphase (meist 6 Monate) implementiert. Um trotzdem zeitnah auf nötige Änderungen reagieren zu können, werden Änderungsanfragen ohne direkten Einfluß auf den technischen Teil der eCTD Spezifikation, in einem Frage-Antwort Dokument<sup>15</sup> behandelt und gegebenenfalls weitergehende Informationen gegeben.

---

<sup>12</sup> EMA, “THE STEP 5 eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT”, 2002, 21. November 2002, CPMP/ICH/1840/01

<sup>13</sup> EMA, “ICH Step 5 - eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT”, 2003, 20. November 2003, CPMP/ICH/1840/01

<sup>14</sup> EMA, “ICH guideline M2 EWG Electronic Common Technical Document (e-CTD) Step 5”, 2008, Juli 2008, EMA/CPMP/ICH/1840/2001

<sup>15</sup> Vgl. ICH, “eCTD IWG Question and Answer and Specification Change Request Document”, 2011, 9. November 2011, Version 1.21, <http://estri.ich.org/eCTD/eCTDQAV1.21.xls>, Stand: 20.12.2011

### **3.3 Zusammenstellung der technischen Anforderungen an ein eCTD (Richtlinien, Spezifikationen)**

#### **3.3.1 ICH**

- eCTD Specification v3.2.2
- eCTD DTD v3.2
- eCTD Stylesheet v2.0
- Q&A Document v1.21
- ICH eCTD Study Tagging File Specification V 2.6.1
- STF DTD v2.2
- STF Stylesheet v2.2a
- Valid Values List v2.2 and v3.0
- File Format Recommendation – PDF
- File Format Recommendation – XML
- File Integrity – MD5
- M4 (R3) Granularity Guidance

#### **3.3.2 USA**

- Final Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-- Human Pharmaceutical Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Revision 2
- Final Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document
- Clarification for question #10 of "ICH M4: The CTD -- Efficacy Q&As" on submitting integrated summaries of safety and effectiveness (ISS/ISE) in the eCTD format
- FDA eCTD Table of Contents Headings and Hierarchy v1.2 (draft v2.0)
- eCTD Backbone Files Specification for Module 1 v1.3 (draft v2.0)
- Study Data Specifications v1.6
- Specifications for eCTD Validation Criteria v1.0
- Portable Document Format Specifications v2.0
- Specification for Transmitting Electronic Submissions using eCTD Specifications v1.3
- US Regional DTD v2.01
- US Regional Stylesheet v1.1

#### **3.3.3 Europa**

- EU eCTD M1 Specification v1.4.1
- EU Module 1 Specification Annex 1.4.1
- EU DTD eCTD EU Backbone 1.4
- EU Stylesheet v1.4
- Harmonised eCTD guidance version 2.0
- EU eCTD Validierungskriterien v3.1
- Harmonised NeeS guidance document version 3.0
- EU NeeS Validierungskriterien v2.1
- CMDh Best Practice Guide on the use of eCTD in the MRP/DCP rev.3
- EU Telematics EU eCTD Change Request/Q&A Tracking Table

#### **3.3.4 Japan**

- Japanische M1 Spezifikation
- JP M1 Schema
- JP XLINK Schema
- Japanisches Lebenszykluskonzept

### **3.4 Unterschiede in der eCTD Umsetzung und Anwendung zwischen den ICH Regionen**

Regionale Unterschiede im Modul 1 waren vorhersehbar und wurden deshalb in der ICH eCTD Spezifikation bewusst außer Acht gelassen. Spezielle regionale Richtlinien regeln die Struktur und Nutzung des Modul 1 für die administrative Dokumentation in der jeweiligen Region. Im Folgenden soll nur auf Unterschiede in den gemeinsamen ICH Modulen 2-5 eingegangen werden.

#### **3.4.1 Begutachtung – top-down oder bottom-up**

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 EMA. In Europa erfolgt eine „top-down“ – Begutachtung, d.h. der Assessor 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 und breite Nutzung der elektronischen Einreichung schon sehr früh.

#### **3.4.2 Rohdaten**

Die FDA erwartet einen großen Anteil an zusätzlichen Rohdaten der präklinischen und klinischen Studien in Form von z.B. individuellen Case Report Forms (CRFs), erhobenen Datensätzen (SAS Data Sets) und Elektrokardiogrammen (ECGs).<sup>16</sup> Diese Rohdaten machen einen Großteil der US eCTD Einreichungen aus und sind der Hauptgrund für den massiven Unterschied in der übermittelten Datenmenge zwischen den USA und Europa oder Japan. Neuzulassungen können so in den USA schnell über 100 GB an Daten enthalten, wovon die Rohdaten etwa 90-95% ausmachen und einzelne Datensätze oftmals mehr als 2 GB, in extremen Fällen bis zu 9 GB, groß sein können. Diese gigantischen Datenmengen verursachen Probleme in der Handhabung, da die bestehende Infrastruktur nicht für so große Daten ausgelegt war. So macht es z.B. aufgrund der limitierten Leitungskapazität wenig Sinn eine Neueinreichung mit 100 GB online über das elektronische Portal der FDA zu übermitteln, da es oftmals länger dauern würde, als der traditionelle Postversand bzw. Courierservice. Die FDA teilte kürzlich mit, dass aufgrund neuer Regeln zur Erstellung von SAS Datensätzen die Größe um bis zu 60% verringert werden sollte. Dies würde jedoch immernoch Dateigrößen von bis zu 4-5 GB bedeuten.

Die ICH Spezifikation gibt eine maximale zulässige Dateigröße von 100 MB an, da dieser Wert als gut verarbeitbar mit bestehenden Computern und anderer Infrastruktur angesehen wurde. Nun sprengen die SAS Datensätze diese Grenze bei weitem und es stellt sich die Frage, ob solch große Dateien nicht besser außerhalb der eCTD Struktur übermittelt werden. Da die Betrachtung in speziellen Anwendungen geschieht, wäre es nicht zwingend erforderlich diese Dateien innerhalb des eCTDs einzureichen. Lediglich der direkte Bezug zu den jeweiligen Studien müsste gewährleistet sein z.B. in Form von Referenzierung auf Studien- oder Patientennummern.

---

<sup>16</sup> Vgl. FDA, “Study Data Specifications v1.6”, 2011, 22. Juni 2011, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM199759.pdf>, Stand: 20.12.2011

### 3.4.3 Korrespondenz

Ein weiterer grundlegender Unterschied zwischen eCTDs in den USA und Europa besteht darin, dass die komplette Korrespondenz in USA im eCTD eingereicht wird in Europa dies ausserhalb des eCTDs geschieht.<sup>17</sup> Die komplette Abbildung der Korrespondenz zwischen Antragssteller und Behörde erklärt auch die hohen eCTD Sequenznummern im Gegensatz zu Europäischen eCTD Lebenszyklen. So führen beispielsweise einfache Nachfragen zur zeitlichen Abstimmung einer Einreichung oder eines Treffens in den USA oftmals zu mehreren eCTD Sequenzen, wobei in Europa diese komplette Korrespondenz ausserhalb des eCTD z.B. via Email, Brief, Fax oder telefonisch erfolgen würde. Die aktuelle eCTD Spezifikation v3.2.2 erlaubt jedoch lediglich die Kommunikation in eine Richtung, d.h. vom Antragssteller zur Behörde und nicht auch in die entgegengesetzte Richtung. Eine bidirektionale Kommunikation ist eine Anforderung an einen möglichen Folgestandard des eCTDs.

### 3.4.4 Gliederung der präklinischen und klinischen Dokumente

Die USA erwarten zur Gliederung der präklinischen und klinischen Studien sogenannte „Study Tagging Files“ (STF) mit zusätzlichen Metadaten zur einzelnen Studie wie z.B. der verwendeten Spezies, des Verabreichungsweges, der Dauer der Studie, der verwendeten Kontrolle und einer generellen Einteilung des Dokumententyps. Die Verwendung von STFs ist ausserhalb der USA nicht erforderlich, aber wird in den meisten Ländern akzeptiert, jedoch meistens einfach ignoriert. In Europa wird dagegen mit sogenannten „Node Extensions“ gearbeitet. Es handelt sich dabei um Erweiterungen auf der untersten, durch die ICH definierten, Ebene in der eCTD Struktur. So werden Dokumente von präklinische und klinische Studien z.B. unter ihrer Studiennummer zusammengefasst. Zusätzliche Informationen in Form von Metadaten werden dabei nicht gegeben. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass „Node Extensions“ in den USA nicht akzeptiert werden und zur Ablehnung der Einreichung führen. Dies ist begründet durch Probleme in der Betrachtung der zusätzlichen Granularität und speziell im späteren Lebenszyklus dieser zusätzlichen Detailebenen.

### 3.4.5 Arzneimittelwerbung

In den USA erlaubt, müssen sämtliche Werbungen für Arzneimittel ebenfalls von der FDA begutachtet und genehmigt werden. Diese sogenannten DDMAC-Einreichungen (Drug Marketing, Advertising and Communications – DDMAC) beinhalten jegliche Print- und Mediendaten und variieren von z.B. Textanzeigen, hochauflösenden Fotos, bis hin zu Fernsehwerbespots und anderes Videowerbematerial. Es handelt sich um teilweise sehr große Datenmengen und zahlreiche Einreichungen aufgrund der hohen Anzahl an eingesetztem Werbematerial. In naher Zukunft sollen nun diese Einreichungen ebenfalls im eCTD übermittelt werden und es ist abzusehen, dass nicht nur riesige Datenmengen bewältigt werden müssen, aber auch das Konzept der vierstelligen Sequenznummern eventuell an seine Grenzen gebracht wird. Ursprünglich mit 10.000 Sequenzen (0000-9999) ausgelegt für die jahrzehntelange Pflege des Produktlebenszyklus, würden nun in relativ wenigen Jahren die Sequenzen für stark beworbene Präparate erschöpft sein. Zurzeit wird eine mögliche Erweiterung der Sequenznummern auf 6 Ziffern innerhalb der ICH diskutiert um diesem Problem entgegenzuwirken.

---

<sup>17</sup> Vgl. EMA, „EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC-ONLY SUBMISSION AND eCTD SUBMISSION: QUESTIONS AND ANSWERS RELATING TO PRACTICAL AND TECHNICAL ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION“, 2008, 20. Juli 2008, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004095.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004095.pdf), Stand: 10.12.2011

### **3.4.6 Japanisches kumulatives eCTD Lebenszykluskonzept**

Die Japanische Arzneimittelbehörde Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) implementierte den ICH eCTD Standard in leicht abgewandelter Form in Hinsicht auf das angewendete Lebenszykluskonzept. Wo in den USA und Europa der eCTD Lebenszyklus sequentiell aufeinander aufbaut und erst mit Hilfe von spezieller Betrachtungssoftware der aktuelle Status des Dossier abgebildet werden kann, wird in Japan mit jeder Sequenz das komplette Dossier abgebildet. Kleinere Änderungen im Dossier im Rahmen von z.B. Änderungsanzeigen würden in Europa und den USA zu Sequenzen führen, welche lediglich die geänderten Dokumente auflisten und beinhalten. Möchte der Gutachter diese im Zusammenhang des kompletten Dossier betrachten, muss er alle bestehenden Sequenzen in eine eCTD Betrachtungssoftware importieren und diese erst fügt die einzelnen Lebenszyklusschritte zu einem aktuellen Abbild des Dossier zusammen, so dass nur noch die aktuell gültigen Dokumente angezeigt werden. Im Japanischen eCTD würden solch kleine Änderungen im Dossier wiederum innerhalb der kompletten Auflistung aller bisher eingereichten Dokumente wiedergegeben werden. Dokumente des Dossiers, welche nicht geändert worden sind, verweisen auf die bestehenden Dokumente in vorangegangenen Sequenzen und lediglich die geänderten Dokumente der aktuellen Änderungsanzeige werden in der aktuellen Sequenz physikalisch eingereicht.

Ein Vorteil des Japanischen Life cycle Konzepts besteht darin, dass das Dossier auch ohne den Einsatz von spezieller Betrachtungssoftware den aktuellen Stand des Dossiers widerspiegelt. Dies kann insbesondere beim Einsatz von externen Personal (z.B. hinzugezogene Experten) sehr hilfreich sein, wenn kein direkter Zugang zu zentralen Systemen und Betrachtungssoftware besteht oder gegeben werden möchte. Es müssen zwar immer noch alle bisher eingereichten Sequenzen verfügbar sein um vollen Zugang zu allen Dokumenten zu gewährleisten, jedoch kann dann ausgehend von der letzten Sequenz auf den aktuellen Stand des Dossiers leicht zugegriffen werden.

#### **3.4.6.1 Auswirkungen auf EU/US und den globalen Einsatz von eCTD**

Die Abweichung vom eigentlichen ICH Standard bedeutet zusätzliche Anforderungen an Software und Prozesse. Speziell für die Pharmaindustrie bedeutet dies Mehraufwand, da Dossiers nicht ohne weiteres in derselben Software wie für die USA und Europa erstellt werden können und den Einsatz von speziellen Japanischen Softwaretools erforderlich macht.

#### **3.4.6.2 Auswirkungen auf zukünftige Standards (z.B. RPS)**

Es ist noch nicht eindeutig ersichtlich, welche Auswirkungen diese Abweichung auf künftige Standards haben wird. In der aktuellen Entwicklungsphase des zukünftigen elektronischen Übermittlungsstandards RPS wurden bisher keine speziellen Japanischen Anforderungen hinsichtlich des Lebenszykluskonzeptes gestellt. Es bleibt abzuwarten, ob diese zu einem späteren Zeitpunkt in die regionale Implementierungsrichtlinie einfließen und dementsprechend von Softwareanbietern wiederum separat umgesetzt werden müssen. Jedoch ist es abzusehen, dass die zusätzliche Komplexität des RPS Standards keine Handhabung ausserhalb von spezieller Software mehr erlauben wird und somit wohlmöglich der Hauptgrund oder zumindest einer der Gründe für die Japanische Abweichung vom ICH Lebenszykluskonzept wegfallen wird – den eCTD Lebenszyklus ohne zusätzliche Software betrachten zu können. Der künftige RPS Standard ist nicht für die Darstellung ohne spezielle Betrachtungssoftware ausgelegt.

## 3.5 Spezielle Aspekte des eCTD Standards

### 3.5.1 MD5 Prüfsumme (Message-Digest Algorithm)

Der eCTD Standard nutzt zur Integritätsprüfung aller Dokumente eine sogenannte MD5 Prüfsumme (Message-Digest Algorithm), welche idealerweise eine einzigartige Prüfsumme (einen sogenannten elektronischer Fingerabdruck) pro Dokument darstellt.

*„Obwohl eine herkömmliche Prüfsumme nützlich ist, um vor unbeabsichtigten Änderungen zu schützen, bietet sie keine Sicherheit gegenüber beabsichtigten Datenänderungen (Manipulation), da sie trivial zu umgehen ist. Es ist deshalb oft notwendig, anstelle eines einfachen Prüfsummenverfahrens kryptografisch stärkere Algorithmen, wie Einweg-Hash-Funktionen (z. B. Message Digests), zu benutzen.“<sup>18</sup>*

Oftmals in der Datenfernübertragung (DFÜ) eingesetzt, bestätigt eine identische Prüfsumme (der sogenannte HASH Wert) die Übereinstimmung der Quell- und Zieldatei z.B. nach einer elektronischen Übermittlung mittels Internet oder Telefonleitung.

Im Rahmen von eCTD ist die Aufgabe von MD5 ähnlich und es soll die Integrität jedes einzelnen Dokumentes und die Gesamtheit aller Dokumente sicherstellen. Dies wird zu zwei Zeitpunkten benötigt, erstens bei der Übermittlung vom Antragssteller zur Behörde in Form einer Eingangskontrolle und später bei etwaigen Kopierprozessen von einem bestehenden System zu einem neuen System (z.B. Archivierung). Zu diesem Zweck werden vom Antragssteller pro Einreichung für alle beinhaltenden Dokumente MD5 Prüfsummen berechnet und diese im zentralen Inhaltsverzeichnis index.xml abgelegt. Anschliessend wird für die index.xml Datei ebenfalls eine Prüfsumme berechnet und diese wird in einer separaten Datei namens index-md5.txt abgelegt. Diese eine Prüfsumme kann nun zur Prüfung der Integrität der gesamten Einreichung herangezogen werden. Wird auch nur ein Buchstabe in einem der Dokumente geändert, ändert sich die Prüfsumme des entsprechenden Dokumentes und damit auch die Prüfsumme der index.xml Datei. So können auch bei riesigen Einreichungen mit mehreren Hunderttausend Seiten binnen kürzester Zeit Änderung oder Verluste in den Dokumenten aufgedeckt werden.

So gross der Vorteil von MD5 für den eCTD Standard auch erscheint, so gross ist auch sein Hindernis für kleine und mittelständige Unternehmen in der Anwendung von elektronischen Einreichungen mittels eCTD. Die Anforderung zur Berechnung der MD5 Prüfsumme erfordert den Einsatz von spezieller Software zur Automatisierung der Berechnung und Überprüfung der einzelnen Prüfsummen. Genau dieser Schritt stellt die grösste Hürde für die Zusammenarbeit zwischen Konzernzentralen und Länderniederlassungen dar. Wo nationale Vertretungen früher im Papierdossier einfach in einem letzten Schritt ihre spezifischen lokalen Dokumente zum vorbereiteten Dossier der Konzernzentrale hinzufügen konnten, müssen sie nun anschliessend alle Prüfsummen für jedes einzelne Dokument neu berechnen und in der index.xml Datei ablegen. Dies verhindert bzw. erschwert nicht nur lokale Änderungen, aber auch kurzfristige Änderung in letzter Minute ohne den Einsatz von spezieller Software.

Genau diese Hürde wird im NeeS nicht angewendet und es wird auf jegliche Prüfsummen verzichtet. Dies ist möglicherweise auch einer der Hauptgründe für den Erfolg von NeeS, speziell bei kleinen und mittelständigen Unternehmen und bei Ländervertretungen von Konzernzentralen, da sie NeeS Einreichungen auch notfalls ohne den Einsatz von spezieller Software und den damit verbundene Investitionen lokal ändern und finalisieren können. Gleichzeitig geht natürlich auch der Sicherheitsaspekt, den die Prüfsumme in ihrer ursprünglichen Aufgabe erledigen soll, durch den Einsatz von NeeS verloren.

---

<sup>18</sup> Wikipedia, "Prüfsumme", 2011, <http://de.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%BCfsumme>; Stand: 05.12.2011

Die Sicherheit und Einzigartigkeit von bestehenden kryptografischen Prüfsummenverfahren ist offensichtlich ausschlaggebend für ihren Erfolg.

*„MD5 ist ein Vertreter aus einer Reihe von (kryptologischen) Hashfunktionen, die von Ronald L. Rivest am Massachusetts Institute of Technology entwickelt wurden. Als Analysen ergaben, dass der Vorgänger MD4 wahrscheinlich unsicher ist, wurde MD5 1991 als sicherer Ersatz entwickelt.*

*Bereits 1996 meldete Hans Dobbertin, dass er eine Kollision in MD5 gefunden hatte: zwei speziell präparierte Nachrichten, die sich unterscheiden, aber dennoch denselben Hashwert ergeben. Dieses war allerdings ohne praktische Auswirkungen auf die Sicherheit von MD5, denn die beiden kollidierenden Nachrichten ergaben keinen Sinn. Zudem enthielt der Angriff keine Anleitung, wie sich weitere Kollisionen erzeugen lassen. Dennoch empfahlen Kryptographen bereits damals, wenn möglich, auf sicherere Algorithmen umzusteigen. Der damals empfohlene SHA-1-Algorithmus zeigt inzwischen aber ebenfalls Schwächen. Besser ist nach aktuellem Stand der Forschung SHA-256.“<sup>19</sup>*

Nachdem unterschiedliche Nachrichten mit identischen MD5 Prüfsummen gefunden wurden, hat man sich für zukünftige Übermittlungsstandards für eine sicherere Alternative durch den Einsatz von SHA-256 entschieden.

### 3.5.2 XML oder PDF

Die Extended Markup-Up Language (XML) ist eine Weiterentwicklung des früheren SGML Standards und benutzt sogenannte Markierungen („Tags“) um Informationen zu klassifizieren und strukturiert abzulegen. Die Informationen werden dadurch maschinenlesbar und können automatisch verarbeitet werden, z.B. das Auslesen von Antragsformularen und Überführung in eine Produktdatenbank.

Der heutzutage weit verbreitete Standard ‚Portable Document Format (PDF)‘ imitiert bestmöglich das Papierformat und Informationen werden seitenweise dargestellt und können jederzeit als Ausdruck auf Papier wiedergegeben werden.

Es wird sich zeigen müssen, ob das flexiblere XML Format in Zukunft das PDF als Dokumentenstandard im eCTD ablösen wird. Aktuelle Projekte dazu werden später im Text näher betrachtet.

### 3.5.3 eCTD Life Cycle

#### Stärken

- **Dokumenten Lebenszyklus** kann für jedes einzelne Dokument gepflegt werden und erlaubt die Rückverfolgbarkeit von Änderungen eines einzelnen Dokumentes. Die vier Operatoren Neu, Ersetzen, Löschen und Hinzufügen erlauben die detaillierte Pflege der Dokumente im Dossier.
- **Dossier Lebenszyklus** bildet die Zusammenhänge von verschiedenen Sequenzen zueinander ab. Es kann auf vorangegangenen Sequenzen verwiesen werden unter zusätzlicher Angabe von bestimmten Einreichungstypen wie z.B. Neueinreichung, Änderungsanzeige, Erneuerung, Korrektur usw. Einzelne regulatorische Aktivitäten können sich über mehrere Sequenzen erstrecken und durch den gegenseitigen Verweis im Zusammenhang zueinander stehen.

---

<sup>19</sup> Wikipedia, „Message-Digest Algorithm 5“, 2011, [http://de.wikipedia.org/wiki/Message-Digest\\_Algorithm\\_5](http://de.wikipedia.org/wiki/Message-Digest_Algorithm_5); Stand:05.12.2011

- **Standards:** Der eCTD setzt auf die Anwendung von offenen Standards wie z.B. XML und PDF. Dies ermöglicht eine breite Anwendung und Sicherheit für die Zukunft aufgrund von weit verbreiteten Standards.

#### **Schwächen**

- **Attribute bzw. Metadaten** haben im eCTD keinen Lebenszyklus und können einmal übermittelt nicht mehr geändert werden. Lediglich über den Umweg der Löschung und Neuübermittlung können Metadaten geändert werden.
- **Granularität** kann im eCTD Life cycle nicht geändert werden, d.h. ein Dokument kann jeweils nur ein Dokument ersetzen. Jedoch kann nicht z.B. ein Dokument in mehrere aufgespalten werden, zumindest nicht unter Beibehaltung des vorangegangenen Dokumenten Life cycles.
- Komplexe Szenarien wie z.B. parallele Änderungsanträge können nicht abgebildet werden.

### **3.5.4 Bedeutung der Papiereinreichung – speziell für nicht - ICH Länder**

Auch über die Implementierung des eCTD hinaus wird die Papiereinreichung weiterhin eine Rolle bei der Einreichung in Ländern ausserhalb der ICH Regionen spielen. Abgesehen von den ICH - Beobachtern, welche den Prozess verfolgen und z.T. auch übernehmen (Kanada), wird es noch immer Länder geben, welche weiterhin die Papiereinreichung (auch aufgrund nationaler Archivgesetze) als die verbindliche Einreichungsform fordern.

## **4. Grad der Implementierung des eCTD Standards**

### **4.1 USA**

Die FDA ist schon früh das Problem der immer schneller steigenden Anzahl an Zulassungsdokumenten angegangen und hat mit zahlreichen elektronischen Initiativen eine Alternative zum Papierdossier gesucht. Ernstzunehmende Projekte mit breiter Nutzung waren ab 1997 sogenannte CANDAs Einreichungen und ab 1999 elektronische NDA Einreichungen, schon sehr ähnlich zu dem heutigen eCTD Standard.

#### **Historie der elektronischen Einreichung bei der FDA**

- **März 1997 – 21 CFR Part 11**  
Mit der Veröffentlichung der Electronic Records, Electronic Signatures Regulations (besser bekannt unter seiner Fundstelle im Federal Register - 21 CFR Part 11) am 20. März 1997 wurde der Grundstein für vollelektronische Einreichungen bei der FDA ohne weitere Papieranforderungen gelegt.
- **September 1997 - CANDA** (Computer Assisted New Drug Application)  
Diese Initiative wurde bereits detailliert beschrieben – siehe 2.4.1.
- **September 1997 - Guidance for Industry Archiving Submissions in Electronic Format —NDAs**  
Diese Richtlinie gab Details zur elektronischen Einreichung von Case Report Forms (CRFs) und Case Report Tabulations (CRTs) als Teil der NDA Archivierungseinreichung.

- **June 1998 - Pilot Program for Electronic Investigational New Drug (eIND) Applications for Biological Products<sup>20</sup>**
- **Januar 1999 - Guidance in Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — General Considerations (CDER & CBER)**
- **Januar 1999 - Guidance for Industry Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — NDAs (CDER)**  
Bereits im April 1998 veröffentlichte CDER einen Entwurf dieser Richtlinie mit Details zur elektronischen Einreichung einer kompletten Neuzulassung als Archivierungskopie.<sup>21</sup>
- **November 1999 - Guidance in Providing Regulatory Submissions to the CBER in Electronic Format — Biologics License Application (BLA), Product License Application (PLA), Establishment License Application (ELA) and New Drug Application (NDA)**
- **November 1999 - Guidance in Providing Regulatory Submissions to the CBER in Electronic Format — BLA, PLA, ELA and NDA**
- **Januar 2001 Draft - Guidance for Industry Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — ANDAs (CDER)**
- **April 2003 - FDA implementiert den ICH eCTD Standard und veröffentlicht die eCTD Spezifikation in Version 3.0<sup>22</sup>**
- **August 2003 - Draft guidance for industry - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format—Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions<sup>23</sup>**
- **Oktober 2003 - Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - General Considerations**  
Diese Richtlinie behandelte zum ersten Mal den Zusammenhang von elektronischen Einreichungen und den Anforderungen des 21 CFR Part 11. Außerdem wurden aktuelle Empfehlungen zum PDF Format gegeben und die Dateiformate XML und SGML eingeführt.
- **Oktober 2005 - Final Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications**  
Diese Richtlinie legte den Grundstein für heutige eCTD Einreichungen bei der FDA und gab Details zu den technischen Anforderungen basierend auf dem ICH eCTD Standard.
- **April 2006 - Revision 1 of the Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the Electronic Common Technical Document (eCTD) Specifications**
- **August 2006 - Antragssteller können in den USA ihre Einreichungen nun auch online via eines elektronischen Zugangs (Electronic Submission Gateway - ESG) übermitteln.<sup>24</sup>**

<sup>20</sup> Vgl. US Federal Register, “63 FR 29740”, 1998, 1. Juni 1998, <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-06-01/pdf/98-14313.pdf>, Stand: 19.12.2011

<sup>21</sup> Vgl. US Federal Register, “63 FR 17185”, 1998, 8. April 1998

<sup>22</sup> Vgl. US Federal Register, “Volume 68, Number 63 (Pages 16060 - 16061)”, 2003, 2. April 2003

<sup>23</sup> Vgl. US Federal Register, “68 FR 52044”, 2003, 29. August 2003

- **Januar 2008 - Center for Drug Evaluation and Research (CDER) akzeptiert elektronische regulatorische Einreichungen ohne weitere Papieranforderungen**
- **Juni 2008 - Revision 2 of the Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications**
- **Dezember 2011 – Die FDA hat angekündigt elektronische Einreichungen wahrscheinlich im Jahr 2015 verpflichtend vorzuschreiben.<sup>25</sup>**

Dadurch würde die immer noch bestehende Möglichkeit zur Einreichung von Papierdossiers in den USA zukünftig ausgeschlossen werden.

Die aktuelle Ankündigung der FDA zur Verpflichtung von elektronischen Einreichungen ab 2015 kommt nicht überraschend und ist, zumindest in den USA, zusammen mit den Antragsstellern im sogenannten Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) gefordert. Dieses Gesetz regelt, wie die von der FDA erhobenen Gebühren verwendet werden sollen und Antragssteller haben ebenso wie jeder US Bürger Einfluss auf diese Verwendung über den US Kongress. Die elektronische Einreichung von regulatorischen Dokumenten wurde das erste Mal in PDUFA II erwähnt und wird seitdem kontinuierlich gelistet mit zusätzlichen Erweiterungen.

<b>Goal</b>	<b>PDUFA I</b>	<b>PDUFA II</b>	<b>PDUFA III</b>
Electronic application receipt and review	No Goal	In place by the end of FY 2002	Enhanced by the end of FY 2007

**Tabelle 1 – Vergleich der telematischen Ziele von PDUFA I, II, und III<sup>26</sup>**

<sup>24</sup> Vgl. US Federal Register, “Volume 71, Number 152”, 2006, 8.August 2006, <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-08-08/html/E6-12808.htm>, Stand: 16.12.2011

<sup>25</sup> Vgl. Gensinger, G. (FDA), Präsentation “Electronic Submissions - US Regulatory Update”, 2011, 1. Dezember 2011

<sup>26</sup> Nach FDA “PDUFA III Five-Year Plan”, 2003, July 2003

Elektronische Einreichungen spielen eine tragende Rolle im telematischen Vorhaben der FDA und entsprechende Initiativen waren schon im PDUFA II Budget mit ca. 12% des verfügbaren Budgets bedacht. Die Informationstechnologie der FDA schlägt mit ca. 10% des Gesamthaushaltes zu Buche:

Item\Year	2003 Estimate	2004 Estimate	2005 Estimate	2006 Estimate	2007 Estimate	Five-Year Total	Five-Year Percent
Pay and Benefits for Centers/ORAs	\$107,696	\$112,295	\$116,877	\$121,645	\$126,608	\$585,121	60%
Base Operating Funds--Centers/ORAs	\$22,598	\$23,563	\$24,524	\$25,525	\$26,566	\$122,776	13%
OC--Salaries and Operating/Contract \$	\$13,445	\$14,019	\$14,591	\$15,186	\$15,805	\$73,045	7%
Information Technology	\$18,750	\$19,551	\$20,348	\$21,179	\$22,043	\$101,870	10%
Rent	\$7,813	\$8,147	\$8,479	\$8,825	\$9,185	\$42,451	4%
Central Accounts	\$9,197	\$9,590	\$9,981	\$10,388	\$10,812	\$49,969	5%
<b>Total--PDUFA II Additive Base</b>	<b>\$179,499</b>	<b>\$187,164</b>	<b>\$194,800</b>	<b>\$202,748</b>	<b>\$211,020</b>	<b>\$975,232</b>	<b>100%</b>
<b>Estimated Fee Receipts</b>	<b>\$222,900</b>	<b>\$240,864</b>	<b>\$273,481</b>	<b>\$292,885</b>	<b>\$304,834</b>	<b>\$1,334,964</b>	
<b>Reserve for Application Fee Shortfalls</b>	<b>\$14,860</b>	<b>\$16,058</b>	<b>\$18,232</b>	<b>\$19,526</b>	<b>\$20,322</b>	<b>\$88,998</b>	
<b>Available for Enhancements</b>	<b>\$28,541</b>	<b>\$37,642</b>	<b>\$60,449</b>	<b>\$70,611</b>	<b>\$73,492</b>	<b>\$270,734</b>	

Tabelle 2 - PDUFA II Additive Base, and Estimated Funds Available (\$000)<sup>26</sup>

Expense Category\Year	2003 Estimate	2004 Estimate	2005 Estimate	2006 Estimate	2007 Estimate	Five-Year Total	Five-Year Percent
Enhanced Training and Staffing	\$8,900	\$17,652	\$28,845	\$35,140	\$38,726	\$129,263	46%
Risk Management	\$7,154	\$10,070	\$14,827	\$17,864	\$21,029	\$70,943	25%
Electronic Submissions	\$4,906	\$5,465	\$6,870	\$7,518	\$8,286	\$33,045	12%
Continuous Marketing Applications	\$2,193	\$3,549	\$5,095	\$5,845	\$6,441	\$23,123	8%
Efficacy Supplement Resubmissions	\$904	\$1,787	\$2,335	\$2,567	\$2,829	\$10,423	4%
First Cycle Reviews	\$852	\$889	\$983	\$1,023	\$1,127	\$4,873	2%
Expert Outside Consultants	\$188	\$196	\$221	\$230	\$251	\$1,085	0%
Performance Management	\$500	\$2,502	\$1,302	\$1,017	\$940	\$6,262	2%
<b>Total</b>	<b>\$25,597</b>	<b>\$42,109</b>	<b>\$60,477</b>	<b>\$71,204</b>	<b>\$79,629</b>	<b>\$279,015</b>	<b>100%</b>

Tabelle 3 - Funds Planned for Enhancements--by Enhancement Category (\$000)<sup>26</sup>

Die Bestrebungen der FDA die elektronische Einreichung weiter zu fördern, zeigt sich auch im aktuellen PDUFA IV Gesetz mit einem klaren Fokus auf der Verbesserung und Effizienzsteigerung bestehender Systeme und Prozesse:

*„During the PDUFA III timeframe from fiscal years 2002 through 2007, the FDA developed regulations and published guidance to improve the consistency of electronic submission of regulatory documents and data. During this timeframe, there was a significant increase in the number of submissions sent to the Agency electronically. The increase in the number of electronic submissions received by the FDA can be directly attributed to the PDUFA III strategy to implement the Electronic Common Document (eCTD) submission format, the implementation of the FDA Electronic Submissions Gateway (ESG), and the implementation of the Electronic Labeling Rule (ELR) and the Physicians Labeling Rule (PLR). The development and publishing of guidance to industry and regulation changes were critical to the success of these initiatives.*

*During PDUFA IV, the FDA will continue to work with Industry to increase the number of submissions sent to the Agency electronically. The FDA will develop regulations and guidance to improve the consistency of data organization, to improve submission processing, to improve access to documents and data, and to improve the evaluation of submission information. The FDA will continue the work that has already begun to establish an electronic architecture for enhanced information management. This directly supports the FDA strategy for implementing an all-electronic environment“<sup>27</sup>*

## 4.2 Japan

Die Japanische Behörde akzeptierte seit dem 1. April 2005 eCTD Einreichungen, jedoch anfänglich nur neben dem eigentlichen Papierdossier als sogenannte Referenzkopie. Die Implementierung des eCTD Standards erfolgte in Japan über folgende Schritte:

- *„June 2003 - Notification 0604001  
Electronic Common Technical Document Specification*
- *May 2004 - Notification No. 0527001  
Partial Revision of Electronic Common Technical Document Specification*
- *August 2008 - Notification No. 0825001 (replaced 0527004)  
Detailed list of components, document format, fonts, etc.*
- *June 2005 - Notification No. 0629005  
Describes eCTD creation and submission procedure and the JP eCTD requirements checklist“<sup>28</sup>*

Der Japanische eCTD folgt einem anderen Life Cycle Konzept als die USA oder Europa. Der Life Cycle wird kumulativ dargestellt, d.h. er zeigt jeweils eine komplette Übersicht aller jemals eingereichten Dokumente:

---

<sup>27</sup> FDA, “PDUFA IV Information Technology Plan”, 2011, März 2011, <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM272334.pdf>, Stand: 21.12.2011

<sup>28</sup> Martens, H., Präsentation “eCTD in Japan”, 2009, 6. August 2009, RAPS eCTD Advanced Workshop, [http://www.raps.org/personifyebusiness/Portals/0/Documents/aug09\\_ectd\\_10.pdf](http://www.raps.org/personifyebusiness/Portals/0/Documents/aug09_ectd_10.pdf), Stand: 20.12.2011

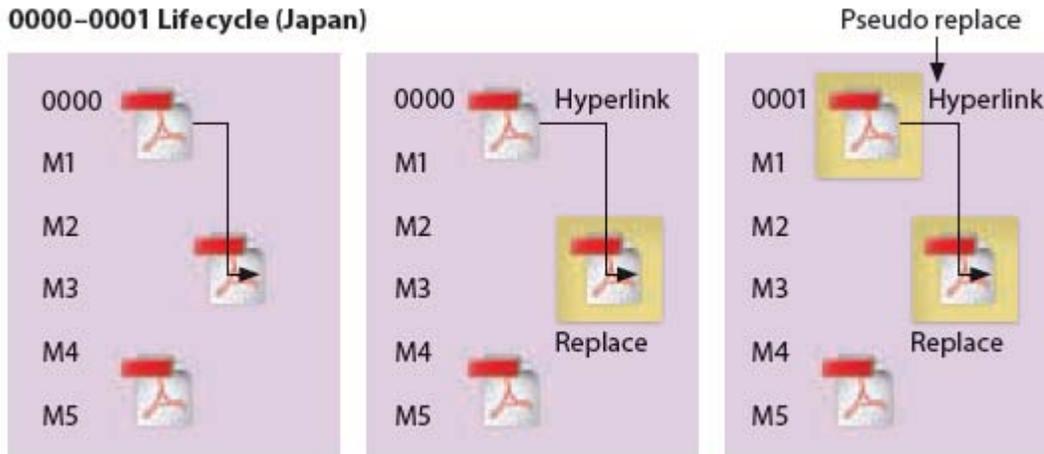


Abbildung 3 - Japanische Life Cycle Konzept im eCTD<sup>29</sup>

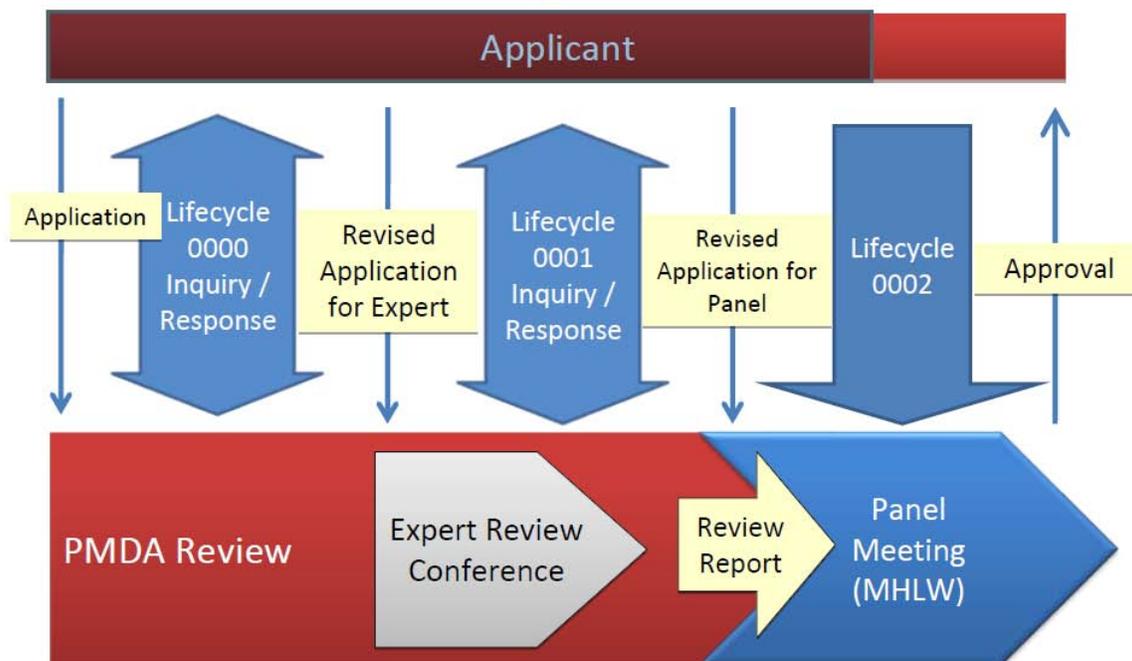


Abbildung 4 - Life Cycle Konzept des Japanischen eCTDs und Reviewprocess<sup>28</sup>

### 4.3 Europa

Eine erfolgreiche Implementierung von telematischen Projekten innerhalb Europas erfordert ein harmonisiertes Vorgehen aller Mitgliedsstaaten und eine klare Führungsstruktur. Das EMA Management Board, zusammengesetzt aus Vertretern aller Europäischen Behörden, übernimmt in Europa die Führungsrolle in telematischen Fragen und wird von zwei Komitees unterstützt. Das Management Board Telematics Committee (MBTC) koordiniert die Aufgaben innerhalb der EMA, aber auch indirekt, die aller Mitgliedsstaaten in Zusammenarbeit mit einer speziellen Gruppe der Heads of Medicines Agencies (HMA). Unterstützt wird das MBTC durch das Telematics Management Committee, dem wiederum alle Telematics Implementation Groups (TIGes) unter-

<sup>29</sup> Nach Emoto, H., "The implementation of eCTD in Japan", Regulatory Rapporteur Vol 8, No 6 (2011)

stellt sind. Es gibt zurzeit 6 aktive TIGes, die sich aus Vertretern der Behörden aller Mitgliedsstaaten und verschiedener Industrieverbände wie z.B. der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) zusammensetzen.

Die TIGes „eSubmissions“ ist für die europaweite Implementierung des eCTD Standards verantwortlich und den weiteren Aufbau von zusätzlicher Infrastruktur wie z.B. Onlineportalen und elektronischen Formularen. Die Hauptaufgabe besteht jedoch oftmals in der Vermittlung und Harmonisierung zwischen den verschiedenen Interessensvertretern um einen gemeinsamen Weg für Europa zu definieren. Aus der komplexen Struktur wird auch schon ersichtlich, warum die Implementierung in Europa oftmals schleppender erfolgt, als z.B. in den USA.

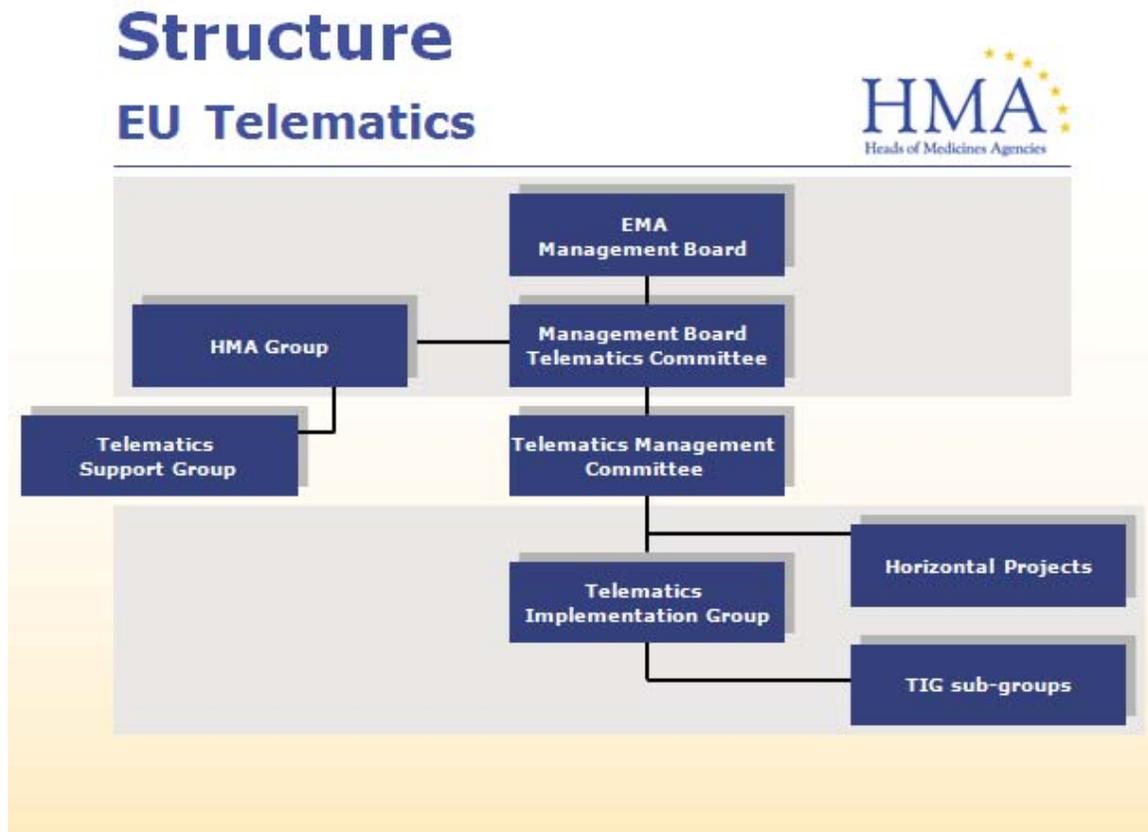


Abbildung 5 - Telematische Führungsstruktur in Europa<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Nach Mendonça, V. (Infarmed), Präsentation "The governance structure of the EU Telematics", 2011, 21. April 2011

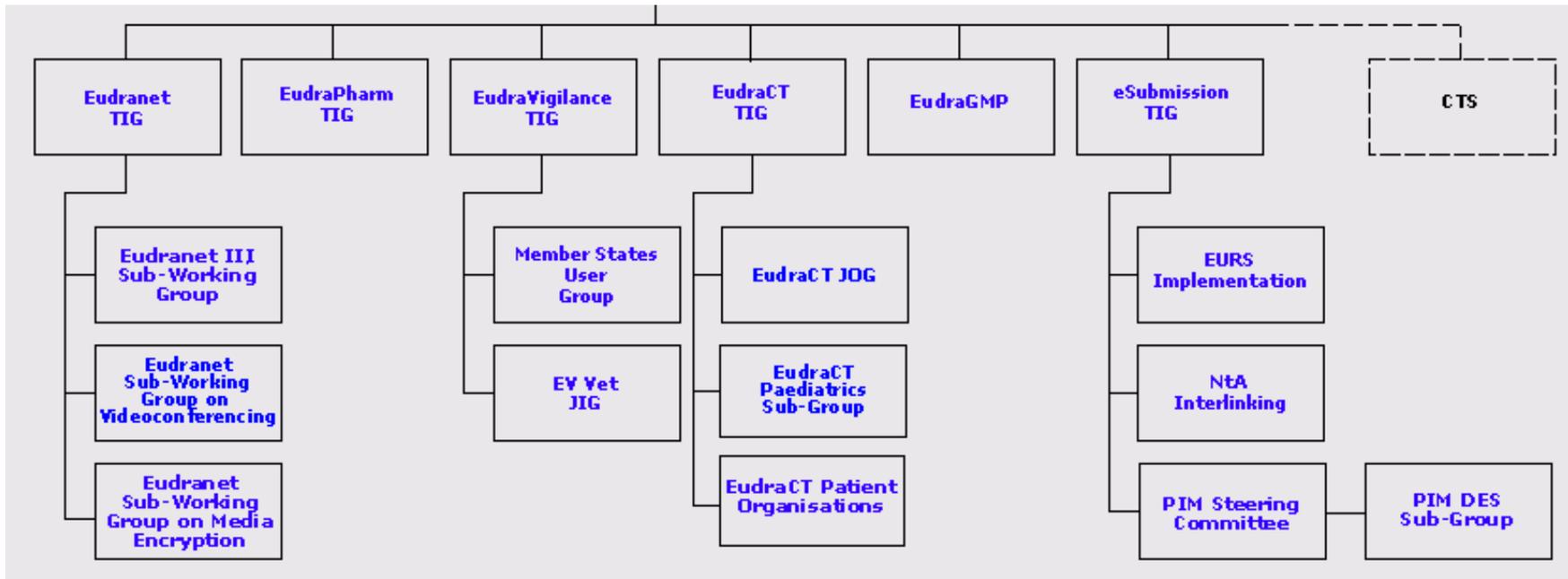


Abbildung 6 - Europäische Struktur der Telematic Implementaion Groups (TIGes)<sup>30</sup>

Der Grundstein für eine europaweite elektronische Zulassung wurde 2005 während eines Treffens der Heads of Medicines Agencies (HMA) gelegt.

*„Submission of eCTD target date – eCTD is the electronic format for the marketing authorization application developed by ICH. The end of 2009 was adopted as the target date.“<sup>31</sup>*

*„At the Reykjavik meeting on 24 February 2005 HMA adopted the end of 2009 as a target date for ICH’s eCTD implementation. This means that by the end of 2009 all members of the European Regulatory Network will require to have the infrastructure and the processes in place to handle electronic submissions of eCTD for marketing authorisation applications without paper and be able to make the best use of them.*

*All members of the network will not be ready at the same time. Some will implement eCTD without paper before the agreed timeline. The impact of the implementation on National information systems needs to be assessed and the best use of available resources must be ensured. This target will have an impact on national legislation in many cases.“<sup>32</sup>*

Dieses ehrgeizige Ziel, alle Mitgliedsstaaten konsolidiert bis zum 1. Januar 2010 auf vollelektronische Einreichungen gemäß eCTD Standard vorzubereiten, konnte in den folgenden fast 5 Jahren nicht erreicht werden. Nur knapp 60% der Nationalen Behörden waren Anfang 2010 in der Lage vollelektronische Einreichungen zu akzeptieren:

*„From 1 January 2010 nineteen (19) national competent authorities (NCAs) out of the thirty-one responsible for medicinal products for human use are ready to accept electronic-only applications for marketing authorisation. Seven (7) NCAs ask for part of the dossier in paper and five (5) NCAs require full paper dossiers of which two only for national applications and when they act as RMS.“<sup>33</sup>*

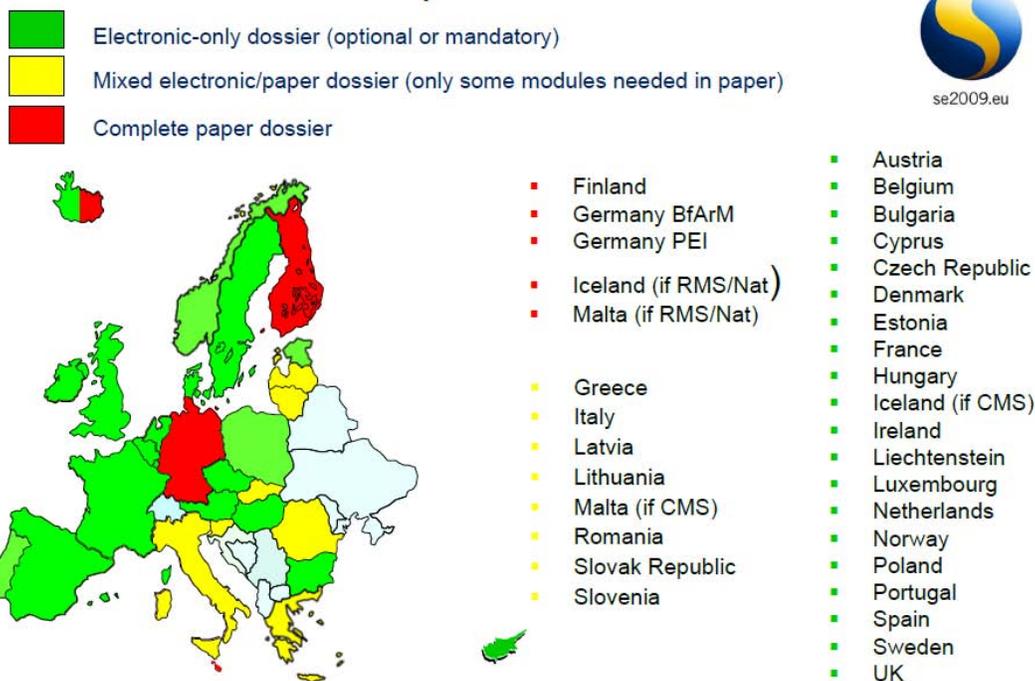
---

<sup>31</sup> HMA, “Summary Report of HMA meeting”, 2005, 23. Februar 2005, <http://www.hma.eu/uploads/media/23.feb.2005.pdf>, Stand: 10.12.2011

<sup>32</sup> HMA, “Section 8: IT Information Systems”, 2005, [http://www.hma.eu/uploads/media/Section\\_8\\_IT\\_Information\\_Systems.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/Section_8_IT_Information_Systems.pdf), Stand: 10.12.2011

<sup>33</sup> HMA, “Special press release e-submissions”, 2009, November 2009, [http://www.hma.eu/uploads/media/e\\_readiness\\_HMA\\_nov\\_09.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/e_readiness_HMA_nov_09.pdf), Stand: 18.12.2011

## Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use



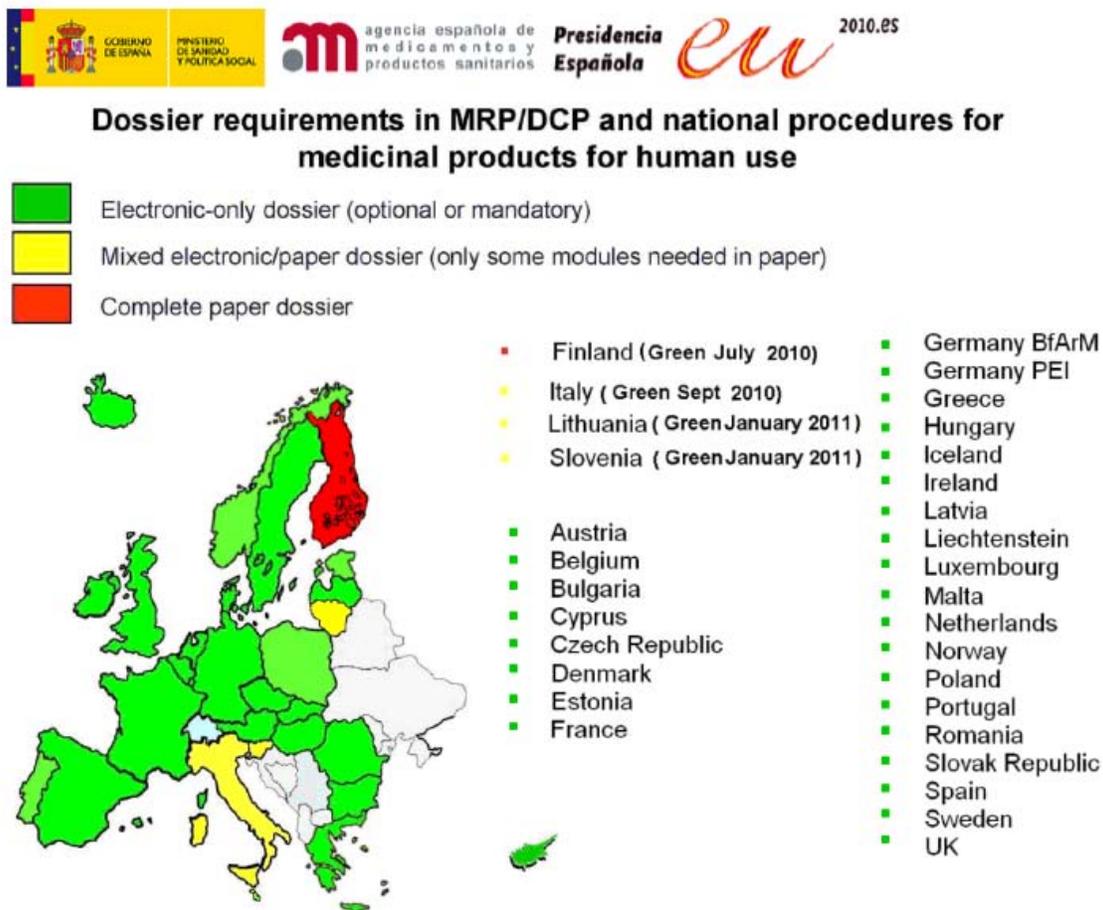

**LÄKEMEDELSVERKET**  
 MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approval • authorization • clinical trials • communication • competence • e-therapeutics • dialogue • directives • methods • non-clinical • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • assessment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • markets • medicinal products • pharmaceuticals • public health • quality • regulatory • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • clinical trials • communication • competence • compliance • dialogue • directives • efficacy • environment

Abbildung 7 - Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use, 2009<sup>34</sup>

<sup>34</sup> Nach HMA, "Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use", 2009, Oktober 2009, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/eSubmission/HMA\\_October\\_2009\\_e-only\\_readiness\\_for\\_NCA\\_checking.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/eSubmission/HMA_October_2009_e-only_readiness_for_NCA_checking.pdf), Stand: 18.12.2011

Diese zentrale Zusammenstellung der nationalen Anforderungen für elektronische Einreichungen im MR- und DC Verfahren und die folgenden HMA Treffen verdeutlichten den Handlungsbedarf und erhöhten den Druck auf die Mitgliedstaaten ihre Papieranforderungen möglichst schnell zu abzubauen und vollelektronische Einreichungen zu akzeptieren. Die Harmonisierung der Anforderungen für das MR- und DC Verfahren war zum ständigen Punkt auf der HMA Agenda geworden und speziell unter der schwedischen und spanischen Führung in 2009-2010 vorangetrieben worden. So konnte nach einem strategischen HMA Arbeitstreffen zur Situation der vollelektronischen Einreichung folgender Fortschritt mitgeteilt werden:



2010-04-12

Abbildung 8 - Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use, 2010<sup>35</sup>

Zum 1. Januar 2011, genau ein Jahr nach dem geplanten Termin, wurde damit die HMA Forderung von 2005 nach einer europaweiten Akzeptanz von eCTD erfüllt. Jedoch gilt die Markierung „vollelektronisch“ für manche Mitgliedsstaaten nur in bestimmten Fällen und sie wurden trotzdem auf der HMA Übersicht in grün markiert. Es besteht also weiterhin Harmonisierungsbedarf um die Anforderungen an elektronische Einreichungen in allen Mitgliedsstaaten auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen.

<sup>35</sup> Nach HMA, "Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use", 2010, 7. Mai 2010, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/press\\_releases/workshop\\_stakeholders\\_informatio\\_n\\_Seville\\_070510-Final.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/press_releases/workshop_stakeholders_informatio_n_Seville_070510-Final.pdf), Stand: 18.12.2011

	Ready	Infstr	Proc	Leg.Fr.	Other	When ready	Status Eiy	Status Docubrid	Status Other	nat guide	support EU
1 AT (Austria)	YES	YES	YES	YES	YES			Production		YES	YES
2 BE (Belgium)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST	TEST	TEST	YES	YES
3 BG (Bulgary)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
4 CY PHS (Cyprus)	YES	YES	YES	YES	YES	12/2009	TEST			YES	YES
5 CZ (Czech)	YES	YES	YES	YES	YES				TEST	YES	YES
6 DE-BFARM	YES	YES	YES	YES	YES			Production		NO	YES
7 DE PEI	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
8 DK (Denmark)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
9 EE (Estonia)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST			NO	NO
10 ES (Spain)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST		Production	YES	YES
11 FI (Finland)	NO	NO	NO	YES	NO	NK	TEST			NO	NO
12 FR (France)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
13 GR (Greece)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST			YES	NO
14 HU (Hungary)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			NO	NO
15 IS (Iceland)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST			NO	YES
16 IE (Ireland)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	NO
17 IT (Italy)	NO	YES	NO	NO	NO	09/2010	Production			NO	NO
18 LI (Liechtenstein)	YES	YES	YES	YES	YES					NO	NO
19 LT (Lithuania)	NO	NO	NO	NO	NO	01/2011			TEST	NO	NO
20 LU (Luxemburg)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST			NO	
21 LV (Latvia)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			NA	YES
22 MT (Malta)	NO	NO	NO	NO	NO	NA	NO	NO	NO	NO	NO
23 NL (Netherlands)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST			NO	YES
24 NO (Norway)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
25 PL (Poland)	YES	YES	YES	YES	YES			Production		YES	YES
26 PT (Portugal)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	NA
27 RO (Romania)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			NO	NO
28 SE (Sweden)	YES	YES	YES	YES	YES		Production			YES	YES
29 SI (Slovenia)	NO	YES	YES	NO	NO	01/2011		Production		YES	YES
30 SK (Slovakia)	YES	YES	YES	YES	YES		NO	NO	NO	YES	NO
31 UK (U.Kingdom)	YES	YES	YES	YES	YES		TEST		Production	YES	YES

YES 24 28 25 26 24  
 NO 7 3 6 5 7  
 NA 0

eCTD questionnaire not received  
 Not ready      Ready      NA: No Answer  
 NK: Not Known

Abbildung 9 - Detaillierter eReadiness Status der Mitgliedsstaaten zum 1. März 2010<sup>36</sup>

### 4.3.1 Europäische Zwischenlösungen

Die harmonisierte Implementierung von elektronischen Dossiers in Europa verlief sehr langsam und einige europäische Länder wollten die Vorzüge der elektronischen Einreichung schon vor dem gemeinsam definierten Zieldatum der europaweiten Implementierung von eCTD im Jahr 2009 nutzen. Aus diesem Grund versuchten vereinzelt europäische Behörden Zwischenlösungen für die elektronische Einreichung bis zur eigentlichen eCTD – Implementierung zu etablieren. Portugal, England (Projekt Sentinel) und Irland starteten eine Einreichung im elektronischen Format (bevorzugt im PDF – Format) entsprechend der CTD – Struktur zu akzeptieren. Papiereinreichungen wurden auch weiterhin bearbeitet, jedoch wurde jede einzelne Seite eingescannt und erst die elektronische Variante dem Reviewer zur Verfügung gestellt. Der Mehraufwand um elektronische Dokumente auf Industrieseite erst auszudrucken, um anschließend auf Behördenseite wieder eingescannt zu werden, ließ den Vorteil elektronischer Dokumente fast verschwinden. Die Behörde gab keinen zeitlichen Rahmen für die Dauer des Scannvorgangs für das Dossier an und konnte somit die Verzögerung durch eine Papiereinreichung auch nicht zeitlich definieren. Die Ansätze der Länder waren, obwohl sie alle das gleiche Ziel der elektronischen Einreichung verfolgten, in ihren Anforderungen an den Antragsteller doch sehr unterschiedlich. Diese nationalen Anforderungen sollten im Sinne einer internationalen Harmonisierung möglichst vermieden werden.

<sup>36</sup> Nach Bley, M. (ANSM), TIGes Präsentation “eReadiness status on 1st March 2010”, März 2010

Einen Anfang hat am 1. Oktober 2005 die belgische Behörde DGMP mit einer Richtlinie zur elektronischen Einreichung gewagt. Es wurde weiterhin die Möglichkeit der Papiereinreichung gegeben, jedoch verdeutlicht, dass Papiereinreichungen in der Bearbeitung untergeordnete Priorität haben und vorher eingescannt werden müssten.

Die elektronische Einreichung verlangte einen zügigen Wandel der industriellen Prozesse zur Dokumentenerstellung, da alle Dokumente schon in eCTD – Granularität verlangt wurden, was einer bisherigen Papierordner gerechten Unterteilung in 450 Seiten widersprach. Richtlinien für Autoren von klinischen Berichten mussten entsprechend geändert und die Autoren geschult werden. Seitens der Industrie gab es durch die EFPIA deutliche Kritik am nicht abgestimmten Vorgehen der Behörden. Diskussionen zur Akzeptanz von vorhandenen Papierordner gerechten 450 Seiten Dateien von klinischen Berichten waren ohne Ergebnis. Eine Neueinteilung von bestehenden Berichten entsprechend der eCTD – Granularität für mehrere hundert Berichte pro Einreichung hätte einen erheblichen Mehraufwand auf Industrieseite bedeutet.

#### **4.3.2 Vergleich einfache elektronische Einreichung und 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 – Inhaltsverzeichnis) und der schnelle Zugriff aufgrund der Querverweise und direkter Referenzierung
- 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 – Prüfsumme
- Möglichkeit länderspezifische Versionen durch Anwendung jeweiliger Vorlagen zu generieren (Modul 1)
- Nachverfolgbarkeit von Änderungen innerhalb des Lebenszyklus und der Darstellung und Einreichung der Delta - Informationen
- Vermeidung von doppelten Dateien innerhalb des Dossiers durch einfaches referenzieren auf ein- und dieselbe Datei
- Nutzen von „Copy & Paste“ für z.B. Berichte
- Möglichkeit 21 CFR Part 11 entsprechende elektronische Unterschrift zu verwenden

Potentielle Nachteile des eCTD

- Möglicher Mehraufwand durch unterschiedliche länderspezifische Anforderungen an Module des eCTD
- Kostspielige eCTD - Softwarelösungen, für kleine pharmazeutische Unternehmen nicht direkt lohnenswert. Alternativ: zeitaufwendige manuelle Erstellung
- Umstellung von bestehenden internen Prozessen z.B. der Dokumentenerstellung und der Dossierkompilierung
- Lebenszyklus – Management nicht abschließend definiert (z.B. Verwendung von Append)

#### 4.3.3 Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) – Übergangslösung oder Parallelstandard? Ein harmonisierter europäischer de facto Standard für einfache elektronische Einreichungen

Ursprünglich war die Einführung eines simpleren elektronischen Standards zur Übermittlung von regulatorischen Daten nur als initiale Hilfe für die erfolgreiche spätere Etablierung vom eCTD gedacht. Viele mittelständige- und kleinere Unternehmen konnten die hohen einmaligen Anschaffungskosten für spezielle Soft- und Hardware nicht rechtfertigen und so stand der breite Erfolg vom eCTD und damit verbunden ebenfalls der allgemeinen elektronischen Einreichung auf dem Spiel. Behörden und Industrie entwickelten gemeinsam einen simpleren elektronischen „Standard“ (NeeS wurde nie als wirklicher Standard akkreditiert, jedoch wird er als de-facto Standard genutzt) basierend auf der ICH eCTD Spezifikation. Es wurden alle elektronischen Aspekte entfernt, welche den Einsatz von spezieller Software erfordert hätten um die Implementierung selbst für kleine Firmen kostengünstig zu ermöglichen.

So erfordert eine NeeS Einreichung zwar Dokumente, die der eCTD Spezifikation entsprechend benannt und in der festgelegten eCTD Verzeichnisstruktur abgelegt sind, jedoch wird auf das zentrale Herzstück einer eCTD Einreichung verzichtet – dem Index.xml Inhaltsverzeichnis. Dadurch gehen natürlich alle Vorteile, die das XML Inhaltsverzeichnis bietet, verloren. Dazu zählen die Abbildung des Dokumentenlebenszyklus, zusätzliche Metadaten in Form von Attributen, die Integritätskontrolle mittels MD5 Prüfsumme und ein zentrales Inhaltsverzeichnis der Einreichung.

Aus den individuellen nationalen Standards für einfache elektronische Einreichungen kristallisierten sich mit der Zeit einige Gemeinsamkeiten heraus, ohne die eine elektronische Einreichung nur schwer zu bearbeiten wäre.

Folgend sind die Hauptunterschiede zwischen eCTD und NeeS zusammengefasst:

<b><u>NeeS</u></b>	<b><u>eCTD</u></b>
Keine Metadaten	Metadaten (z.B. Hersteller, Dosierung...)
<b>Kein Lebenszyklus (Alle Dokumente immer New)</b>	<b>Lebenszyklus-Operatoren New, append, replace, delete</b>
Separate Sequenzen	Kumulativer Lebenszyklus / Aktueller Status aller Dokumente
PDF Inhaltsverzeichnis	XML Inhaltsverzeichnis
eCTD Datei- und Ordernamen	eCTD Datei- und Ordernamen
<b>Einfaches Hinzufügen / Entfernen von Dokumenten</b>	<b>MD5 Prüfsumme (elektronischer Fingerabdruck)</b>
NeeS Validierungsregeln (Fokus auf PDF Standards und Namenskonventionen)	eCTD Validierungsregeln

Tabelle 4 - Unterschiede zwischen eCTD und NeeS

Ausschlaggebend für den überraschenden Erfolg von NeeS war die Tatsache, dass NeeS Einreichungen auch ohne den Einsatz von spezieller Software möglich war. Dieser Aspekt ist für MR- und DC-Verfahren und speziell für Nationale Verfahren sehr wichtig, da kleine und mittelständige Unternehmen und lokale Länderniederlassungen von weltweit agierenden Pharmafirmen auch ohne den Einsatz der eCTD-Kompilierungssoftware nicht auf den Vorteil von elektronischen Einreichungen verzichten müssen.

Als Übergangslösung geplant, hat sich NeeS mittlerweile als einfache Möglichkeit für elektronische Einreichungen in Europa fest etabliert. Es bleibt abzuwarten, ob NeeS in den nächsten Jahren nach und nach durch eCTD ersetzt und schlussendlich komplett vermieden werden kann. Selbst große Pharmafirmen setzten NeeS teilweise europaweit ein um eine dezentrale Erstellung von elektronischen Einreichungen ohne spezielle Software und aufwändige Trainings zu ermöglichen. Und diese werden NeeS wahrscheinlich erst aufgeben, wenn eCTD überall ohne Einschränkungen implementiert ist.

#### **4.3.4 Zentrales Verfahren – European Medicines Agency (EMA)**

Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte bereits kurz nach der Anerkennung des eCTD Standards durch ICH als Step 4 mit der Implementierung begonnen und akzeptierte ab Juni 2003 Einreichungen gemäß eCTD, wobei die Unterlagen ebenfalls auf herkömmliche Weise als Papierdossier parallel eingereicht werden mussten.<sup>37</sup>

Für Antragssteller bot diese Paralleleinreichung von eCTD neben dem Papierdossier kaum Anreize, da der Aufwand beide Formate gleichzeitig zu erstellen und durch den Lebenszyklus des Produktes zu pflegen einen enormen Mehraufwand darstellte. Deshalb war es nicht verwunderlich, dass sich der breite Erfolg in Form einer industrieweiten Implementierung nicht einstellte, solange das Papierdossier das einzige legale Dokument sein würde. In den folgenden Jahren wurden jedoch viele Erfahrungen in Form von Test- und Pilotenrichtungen gemacht und somit Systeme und Prozesse im Detail getestet.

Jedoch hing der Erfolg von eCTD im zentralen Verfahren nicht nur an der Implementierung innerhalb der EMA, sondern im Zusammenspiel der verschiedenen Mitgliedsstaaten im Rahmen des CHMP auch maßgeblich vom Erfolg der lokalen Implementierungen in jedem einzelnen EU Mitgliedsstaat ab. Hätte die EMA im europäischen Alleingang eCTD implementiert und frühzeitig obligatorisch gefordert, hätten die anderen CHMP Mitglieder die zentralen Einreichungen im eCTD begutachten müssen, oftmals ohne selbst spezielle Software oder Prozesse implementiert zu haben. Also stellte sich für die EMA die Frage, mit welcher Geschwindigkeit man solche neuen telematischen Initiativen implementieren sollte – als Erster vor allen anderen Mitgliedsstaaten oder zusammen mit dem langsamsten Mitgliedsstaat oder aber zeitlich irgendwo zwischen Erstem und Letztem. Die EMA hat sich für letzteres entschieden und eine Führungsrolle übernommen, hat sich jedoch zeitlich mit der Vielzahl der Mitgliedsstaaten koordiniert.

So veröffentlichte die EMA im Jahr 2008 folgende Strategie zur Implementierung von vollelektronischen Einreichungen um schlussendlich der HMA Vereinbarung aus Reykjavik in 2005 nachzukommen, eine europaweite Basis für elektronische Einreichungen gemäß dem eCTD Standard zu schaffen. Die drei genannten Meilensteine, mit dem Endziel der vollelektronischen Einreichung im zentralen Verfahren, hatten somit Einfluss auf die EMA und gleichfalls auf alle CHMP Mitglieder, da diese bis spätestens zum 1. Januar 2009 auf ihre Papieranforderungen im zentralen Verfahren verzichten mussten.

---

<sup>37</sup> Vgl. EMA, "eSubmission Homepage", 2011, <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>, Stand: 11.12.2011

*„The major milestones of the EMEA implementation strategy are as follows:*

*From 1 July 2008, the EMEA will accept electronic-only submissions, either in eCTD format or non-eCTD format (eCTD is the recommended electronic format), with no additional requirement for paper copies. This will apply to all applications (new and existing) and all types of submissions to the EMEA in the context of the centralised procedure (e.g. new applications, supplementary information, variations, renewals). Rapporteurs and CHMP members may, however, still have paper-copy requirements at this point.*

*From 1 January 2009, the EMEA will strongly recommend electronic-only submissions, either in eCTD or non-eCTD format (eCTD is the recommended electronic format), and paper will be an exception to the general e-format recommended for any application. This will apply to all applications (new and existing) and all submission types. Rapporteurs and CHMP members will not receive paper copies from this date.*

*From 1 July 2009, the EMEA will strongly recommend eCTD-format electronic-only submissions. Paper and other electronic formats will be an exception to the general e-CTD format recommended for any application. This will apply to all applications (new and existing) and all submission types. Rapporteurs and CHMP members will not receive paper copies or other electronic formats from this date.“<sup>38</sup>*

### **4.3.5 Dezentrales Verfahren und Gegenseitige Anerkennung**

Im DC- und MR-Verfahren war die Implementierung der elektronischen Einreichung anfänglich maßgeblich an die nationale Situation gekoppelt und einzelne Mitgliedsstaaten waren zu unterschiedlichen Zeitpunkten bereit Einreichungen elektronisch zu empfangen. Die individuellen Situationen einzelner Mitgliedsstaaten wird in den folgenden Abschnitten näher erläutert. Dies führte zu Problemen in diesen Verfahren, wenn der Antragssteller den Life Cycle zentral in nur einem eCTD oder NeeS pflegen wollte, solange nicht alle Staaten diese elektronische Form akzeptieren würden.

Dieses Problem wurde auch durch die TIGes erkannt und zu einem zentralen Thema mit dem Schwerpunkt der harmonisierten Implementierung gemacht. Außerdem wurden allgemeine Regeln zur Pflege eines elektronischen Life Cycles als eCTD im MR- und DC-Verfahren aufgestellt und in einem entsprechenden Best Practise Guide veröffentlicht.

---

<sup>38</sup> EMA, “EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC-ONLY SUBMISSIONS AND eCTD SUBMISSIONS IN THE CENTRALISED PROCEDURE: STATEMENT OF INTENT”, 2008, 22. Januar 2008, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004091.pdf) , Stand: 10.12.2011

Es wurde das sogenannte Comprehensive Model entwickelt zur Pflege des Life Cycles aller Mitgliedsstaaten in nur einem zentralen eCTD Life Cycle, welches so im DC-Verfahren angewendet werden kann:

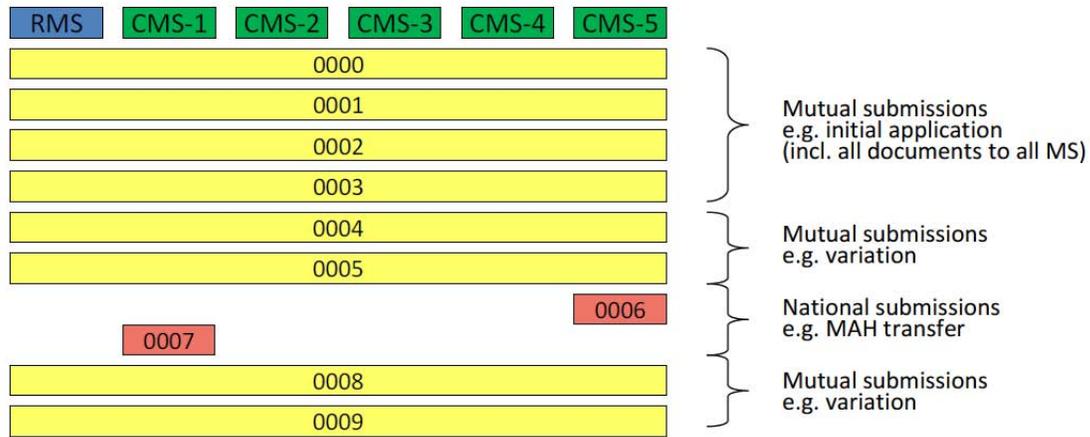


Abbildung 10 - Comprehensive Model for the Use of the eCTD in MRP/DCP<sup>39</sup>

Im MR-Verfahren geht die nationale Zulassung voraus und so sieht der Life Cycle anfänglich etwas anders aus, mündet aber in derselben Weise, wie für das DC-Verfahren:

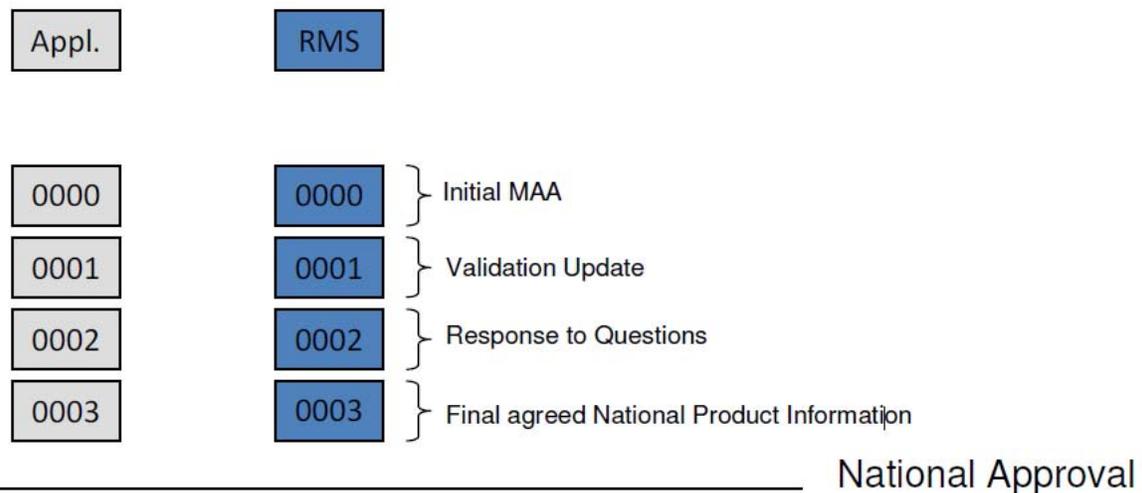


Abbildung 11 - MRP: National Approval with NCA (intended future RMS)<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Nach HMA, "CMDh BEST PRACTICE GUIDE ON THE USE OF THE ELECTRONIC COMMON TECHNICAL DOCUMENT (eCTD) IN THE MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES", 2011, November 2011, CMDh/084/2008/Rev3

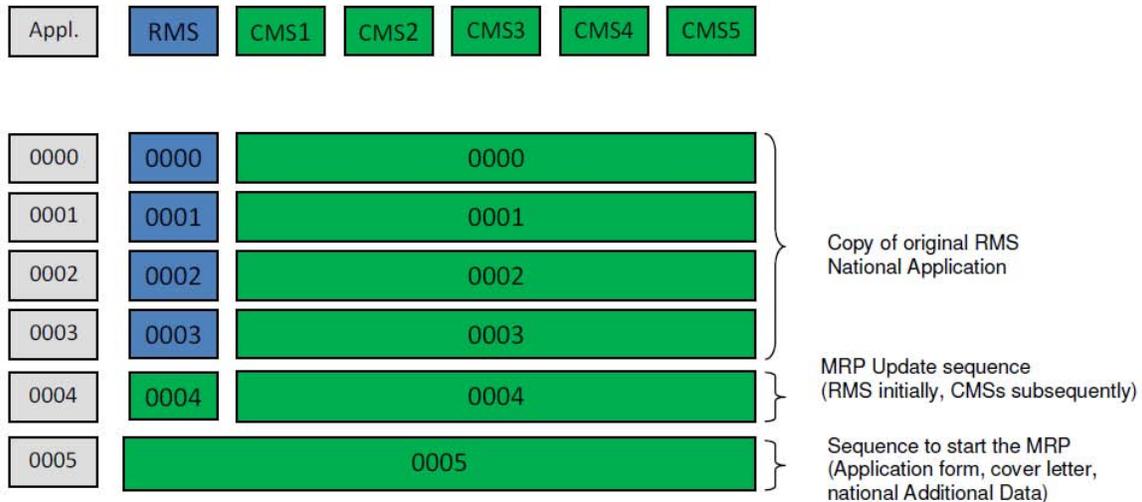


Abbildung 12 - MRP: Initial filing<sup>39</sup>

## 4.4 Individuelle EU-Staaten

### 4.4.1 Deutschland

Die Deutschen Arzneimittelbehörden BfArM und PEI akzeptieren schon seit vielen Jahren begleitende elektronische Einreichungen in verschiedensten Formaten und konnten dadurch schon früh Erfahrungen in der Anwendung z.B. des DAMOS Standards und nun mit der breiten Implementierung des eCTD Standards sammeln.

Mit der Bekanntmachung über die Möglichkeit zur elektronischen Einreichung von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach §§ 21 ff. AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und beim Paul-Ehrlich-Institut vom 26.03.2010<sup>40</sup> wurde nun die weitgehende Akzeptanz von elektronischen Einreichungen angekündigt. Beide Institute akzeptieren NeeS und eCTD Einreichungen mit wenigen Einschränkungen seitens des BfArMs (siehe Details - BfArM) neben der weiterhin bestehenden Möglichkeit zur Einreichung von Papierdossiers.

#### 4.4.1.1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das BfArM hat in Europa in der Vergangenheit immer eine Vorreiterrolle in der Implementierung von elektronischen Dossierstandards eingenommen, konnte aber dieser Rolle mit der Implementierung der vollelektronischen Einreichung gemäß eCTD oder NeeS Standard nicht mehr gerecht werden. Bis heute akzeptiert das BfArM vollelektronische Einreichungen gemäß eCTD Standards lediglich für Neuzulassungen und nicht etwa für Änderungsanzeigen von bestehenden Zulassungen.

Das BfArM „akzeptiert ab 31.03.2010 die weitgehend elektronische Einreichung der Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen sowie der Unterlagen für alle Verfahren nach der Zulassung oder Registrierung (vgl. Änderungsanzeigen, Verlängerung der Zulassung, PSURs), soweit die Zulassung oder Registrierung, auf die letztere Bezug nehmen, seit 31.03.2010 elektronisch eingereicht

<sup>40</sup> Vgl. Bundesanzeiger, „Bekanntmachung über die Möglichkeit zur elektronischen Einreichung von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach §§ 21 ff. AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und beim Paul-Ehrlich-Institut“, 2010, 26.März 2010, <http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1074026/publicationFile/87513/bm-zul-20100326-esubmission-pdf.pdf>, Stand: 14.12.2011

wurden. Das BfArM ist aktuell dabei, schnellstmöglich die internen organisatorischen Voraussetzungen zu schaffen, um alle Änderungs- und Verlängerungsanträge ebenfalls elektronisch entgegenzunehmen.“<sup>41</sup>

Änderungsanzeigen können elektronisch zwar weiterhin gemäß der AMG-Einreichungsverordnung<sup>42</sup> (AMG-EV) aus dem Jahr 2000 eingereicht werden, jedoch bedeutet dies für den Antragsteller, dass zwei unterschiedliche elektronische Standards für neue und bestehende Produkte angewendet werden müssen. Dies stellt eine deutliche Hürde dar für zentral agierende Unternehmen, die z.B. MRP oder DCP Einreichungen zentral gemäß eCTD erstellen und für das BfArM speziell entweder gemäß AMG-EV umformatieren müssen oder aber als Papierdossier einreichen.

Der Übergang vom bestehenden Standard gemäß AMG-EV hin zum eCTD Standard ist in Hinblick auf die europaweite harmonisierte Implementierung von eCTD schon längst überfällig, da die Mehrzahl der anderen Mitgliedsstaaten schon vollelektronische Einreichungen gemäß eCTD Standard für Neu- sowie bestehende Zulassungen akzeptieren. Ein zentraler Standard in Deutschland steht damit einem harmonisierten Standard für Europa zurzeit im Weg.

Seit dem 20. April 2007 können elektronische Änderungsanzeigen auch direkt online übermittelt werden via [www.pharmnet.bund.de](http://www.pharmnet.bund.de).<sup>43</sup> Dieses zentrale Online-Portal war in Europa seiner Zeit voraus und nur wenige andere Behörden wie z.B. die US FDA akzeptierten zu diesem Zeitpunkt vollelektronische online-übermittelte Einreichungen. Jedoch werden auch hier nur Änderungsanzeigen gemäß AMG-EV akzeptiert und nicht etwa auch gemäß eCTD Standard.

#### 4.4.2 Portugal

Die Portugiesische Arzneimittelbehörde Infarmed war wahrscheinlich die liberalste Behörde in Hinblick auf die Anforderungen an elektronische Dossiers, wenn sie im Januar 2005 möglichst alle Dokumente elektronisch als PDF, RTF, DOC oder Excel Datei forderte ohne spezielle Standards zu spezifizieren.<sup>44 45</sup> Kurz darauf im Juni 2005 veröffentlichte sie eine Struktur zur Einreichung elektronischer Unterlagen auf CD-ROM.<sup>46</sup>

Erst im Juli 2010 veröffentlichte die Behörde die Absicht ab dem 12. Dezember 2010 lediglich noch eCTD und NeeS als elektronische Einreichungsstandards zu akzeptieren und ab dem 1. Januar 2012 eCTD als alleinigen elektronischen Standard vorzuschreiben.<sup>47</sup> Jedoch wurde von letzterer Absicht mit der Veröffentlichung vom November 2011 wieder Abstand genommen und

---

<sup>41</sup> BfArM, „Grundsätze der Akzeptanz weitgehend elektronischer Einreichungen“, 2010, 26. März 2010, [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2\\_zulassung/verfahren/eSubmission/eSubmission\\_Grundsatz-Akzeptanz.html;jsessionid=FCC500FFF004A2D64543941AE9DD732F.1\\_cid103?nn=1010890](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/eSubmission/eSubmission_Grundsatz-Akzeptanz.html;jsessionid=FCC500FFF004A2D64543941AE9DD732F.1_cid103?nn=1010890), Stand: 14.12.2011

<sup>42</sup> Vgl. BfArM, „Einführung der überarbeiteten Erläuterungen zum elektronischen Einreichungsverfahren gemäß AMG-EV“, 2007, 15. Juli 2007, [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2\\_zulassung/verfahren/eSubmission/amgEv/amgev-node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/eSubmission/amgEv/amgev-node.html), Stand: 14.12.2011

<sup>43</sup> Vgl. PharmNet.Bund, „ANWENDERHANDBUCH ELEKTRONISCHE ÄNDERUNGSANZEIGEN“, 2010, 7. September 2010, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/elektr-aend-anz/elektr-aend-anz-handbuch.pdf>, Stand: 16.12.2011

<sup>44</sup> Vgl. Infarmed, „Circular Informativa - N.º 007/CA“, 2005, 27 Januar 2005

<sup>45</sup> Vgl. Infarmed, „Circular Informativa - N.º 0035/CA“, 2005, 23 März 2005

<sup>46</sup> Vgl. Infarmed, „Organização do CD-ROM para submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado“, 2005, 24. Juni 2005, [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_NOVIDADES/DETALHE\\_NOVIDADE?itmid=43926](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALHE_NOVIDADE?itmid=43926), Stand: 18.12.2011

<sup>47</sup> Vgl. Infarmed, „Deliberação n.º 102/CD/2010“, 2010, 1. Juli 2010

es werden auch weiterhin eCTD und NeeS Einreichungen akzeptiert, solange in Europa kein harmonisierter Weg zur eCTD Verpflichtung absehbar ist.<sup>48</sup>

#### 4.4.3 Belgien

Belgien hat von Anfang an eine Vorreiterrolle in der Implementierung des eCTD Standards übernommen. Seit Oktober 2005 schon akzeptiert Belgien elektronische Einreichungen ohne begleitende Papierdossiers.<sup>49</sup>

Seit Januar 2007 ist eCTD das empfohlene Format für Neueinreichungen, wobei auch die für Belgien spezifischen Übergangsformate 'BeSt1' (elektronisches Antragsformular, kein XMLI Inhaltsverzeichnis, CTD Ordnerstruktur und eCTD Dateinamen) und 'BeSt2' (kein XML, CTD Ordnerstruktur und eCTD Dateinamen) akzeptiert wurden. Die Übergangsformate wurden später durch den de-facto Standard NeeS ersetzt und wurden nicht mehr benötigt. Belgien war ebenfalls der erste Staat, welcher eine sogenannte „Zero Tolerance“ Validierungsrichtlinie veröffentlichte. Dies bedeutete, dass die Einreichung seit dem 1.2.2007 vorab mit einem von der Belgischen Behörde entwickelten Validierungstool<sup>50</sup> hinsichtlich der Einhaltung der durchs eCTD vorgegebenen Ordnerstruktur- und Dateinamen überprüft werden sollen und bei Abweichung die Einreichung abgelehnt würde. Belgien äußerte auch frühzeitig den Wunsch, den eCTD Standard für alle Einreichungen (Neueinreichung und Änderungen) vorzuschreiben, hat dies jedoch bis heute nicht umgesetzt, da weiterhin Einreichungen als NeeS und ebenfalls im Papier akzeptiert werden.<sup>51</sup>

#### 4.4.4 Großbritannien

Die Britische Arzneimittelbehörde MHRA hatte früh das Potential von elektronischen Dossiers und elektronischen Prozessen zur Vermeidung von Verzögerungen in der Beurteilung von Dossiers erkannt und entschied sich sehr früh für die Implementierung von vollelektronischen Einreichungen. Sie kündigte schon im April 2005 an, dass im Laufe des Jahres eine generelle Umstellung der Behörde hin zu vollelektronischen Arbeitsprozessen inklusive elektronischer Dossiers vollzogen würde.<sup>52</sup> Die MHRA begann mit Hilfe einer externen Berateragentur ein eigenes System (Sentinel) zu entwickeln und gleichzeitig ein elektronisches Portal aufzubauen, welches vollelektronische Einreichungen akzeptieren würde. Im Juni desselben Jahres kündigte die MHRA an, nach einer Übergangszeit im Juli/August, fortan elektronische Einreichungen gemäß eCTD Standard zu akzeptieren.<sup>53 54</sup> Im Oktober 2005 kündigte die MHRA dann schließlich an, dass Sentinel ab dem 24. Oktober 2005 in Benutzung gehen würde und elektronische Einreichungen ab diesem Tag das bevorzugte Medium seien und Papiereinreichungen zwar weiterhin akzeptiert würden, aber nach Erhalt erst eingescannt und anschließend sicher vernichtet werden müssten. Intern würde die Behörde ab diesem Tag größtmöglich elektronisch arbeiten und Papier weitest-

<sup>48</sup> Vgl. Infarmed, "DELIBERAÇÃO N.0 195/CD/2011", 2011, 30 November 2011

<sup>49</sup> Vgl. DGMP, "eSubmission Guidelines - New ways of working at DGMP", Version 1.1, 2005, 27. Juli 2005

<sup>50</sup> Vgl. FAMHP, "e-Submission Website", 2011, 1. September 2011, [http://www.fagg-afmps.be/en/human\\_use/medicines/Medicines/MA\\_procedures/esubmission/](http://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/Medicines/MA_procedures/esubmission/), Stand: 18.12.2011

<sup>51</sup> Vgl. FAMHP, "eSubmission Guidelines - New ways of working at FAMHP", Version 2.11, 2011, 12. Februar 2011

<sup>52</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel - Special MAIL 1", 2005, April 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con008273.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>53</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel - Special MAIL 2", 2005, June 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con008271.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>54</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel - Special Mail 3", 2005, July 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2015643.pdf>, Stand: 18.12.2011

gehend vermeiden.<sup>55</sup> Knapp ein Jahr später im Juli 2006 veröffentlichte die Behörde dann nach anfänglicher Erfahrung mit elektronischen Dossiers, eine detaillierte Richtlinie zur Einreichung von vollelektronischen Dossiers und der Anwendung des Portals, welches im Dezember 2005 in Betrieb genommen wurde.<sup>56</sup> Unter anderem kündigte die MHRA ihre Absicht an, eCTD als eine nationale Vorgabe zu verpflichten. Jedoch wurde diese Absicht bis heute nicht umgesetzt, wahrscheinlich auch aus Rücksicht auf eine harmonisierte europaweite Implementierung.

Die MHRA ging ebenfalls neue Wege um Antragssteller schon frühzeitig zur Implementierung des eCTDs aktiv zu motivieren und veranlasste 2007, dass die Gebührenanhebung von knapp 4,9% nicht für vollelektronische Einreichungen gemäß eCTD Standard gelte, solange diese ebenfalls online via des MHRA Portals übermittelt würden.<sup>57</sup> <sup>58</sup> Dieser 5-%ige Rabatt für Einreichungen gemäß eCTD Standard wurde bis heute beibehalten.<sup>59</sup>

Die MHRA begann früh mit der Implementierung des eCTD Standards, so dass zu diesem Zeitpunkt noch kaum etablierte Softwareprodukte verfügbar waren und die Behörde sich entschied ein entsprechendes Produkt in Zusammenarbeit mit einer externen Berateragentur zu entwickeln. Leider wurde während der Entwicklung nicht die Wichtigkeit der Querverweise (Hyperlinks) zwischen Dokumenten beachtet und so ist es bis heute der MHRA nicht möglich selbige zu nutzen:

*„Q2-4. Concerning bookmarks and hyperlinks, my understanding is that, due to the MHRA uploading process, all external bookmark and hyperlinks are broken, and are therefore not required or used. Please can you confirm this, as there is additional hyperlinking that could be provided to aid reviewer navigation of our submissions. Currently we provide no hyperlinking in MHRA submissions unless it is required elsewhere. We would consider a degree of hyperlinking to support review if it were utilised.*

*A2-4. Bookmarking within a document is preserved when we load documents onto the Sentinel system and we require that documents are bookmarked (see Q2-1). Due to a technical issue with third party software, hyperlinks are not currently supported within the Sentinel system. However, this issue is still outstanding, but we do still strongly encourage the use of hyperlinking within the submission (however, unlike bookmarks, we will not reject a submission on the basis of the absence of hyperlinks)“.*<sup>60</sup>

Die Tragweite dieser Fehlentwicklung war wahrscheinlich anfänglich kaum absehbar, aber da heutzutage elektronische Dossiers leicht mehrere hunderttausend Querverweise beinhalten können, ist es wohl ein deutlicher Nachteil für jeden Gutachter, wenn solche elektronische Navigationshilfen nicht genutzt werden können.

---

<sup>55</sup> Vgl. MHRA, “Sentinel – Special Mail 4”, 2005, Oct 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2018101.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>56</sup> Vgl. MHRA, “Sentinel – Special Mail 5”, 2006, July 2006, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2024283.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>57</sup> Vgl. MHRA, “Mail No 160”, 2007, März 2007, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con2030823.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>58</sup> Vgl. MHRA, “Mail No 161”, 2007, Mai 2007, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con2031302.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>59</sup> Vgl. MHRA, “Marketing authorisations – Fees”, 2010, 29. Oktober 2010, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Marketingauthorisations/index.htm>, Stand: 18.12.2011

<sup>60</sup> MHRA, “Special Mail 5 – FAQ”, v2.1, 2009, 8 Juni 2009, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2025309.pdf>, Stand: 18.12.2011

Ein weiteres Problem des Sentinel Systems sind etwaige Änderungen in der EU Modul 1 Struktur. Anscheinend war die damalige Module 1 Struktur fix in Sentinel implementiert worden, da darauffolgende Änderungen wie z.B. das EU M1 v1.2.1 lange nicht von der MHRA akzeptiert werden konnte und stattdessen, das veraltete EU M1 v1.1 eingereicht werden sollte. Dies verursachte wiederum bei Antragsstellern Probleme, da diese für alle anderen Mitgliedsstaaten bereits das neue EU M1 v1.2.1 anwenden mussten.

#### 4.4.5 Niederlande

Die Niederländische Behörde MEB akzeptierte seit dem 1. Januar 2003 eCTD Einreichungen begleitend zum Papieroriginal. Bis zum 1. Januar 2005 akzeptierte sie ebenfalls einfache elektronische Einreichungen in Form von strukturierten PDFs gemäß CTD.

*„The switch from paper-only to electronic-plus-parts-in-paper can be made during any phase of the lifecycle of a medicinal product. However, the Agency has a preference for starting the submission in electronic format with a new application, a major variation or at the time of the renewal of the licence. Once the information has been made available in electronic form, it is expected that all future information related to that particular medicinal product will also be available in electronic form, i.e. the general rule of “once electronic, always electronic” will be applied per individual medicinal product. During a transition period at least until 1-1-2005, the Agency will accept changes in electronic format of the dossier during the life-cycle of the product, as long as the information is electronically available. This means that a Company can file a new application in ICH eCTD format and then switch for the answers to the list of questions and/or subsequent variations to PDF-only format. The rationale is to allow Companies to explore the use of and experiment with XML without the obligation to continue with the XML part for subsequent submissions for a certain product. However, the Agency has of course a preference for a continuous eCTD approach.“<sup>61</sup>*

Im März 2006 kündigte die MEB an, dass sie ab dem 1. April 2008 keine Papierdossiers mehr verlangen wird und fortan Einreichungen in elektronischer Form vorschreibt.<sup>62</sup> Bis zum 1. Januar 2008 akzeptierte sie ebenfalls einen Vorgänger der heutigen NeeS Einreichungen. Es handelte sich um ein gemäß eCTD strukturiertes Dossier ohne XML Inhaltsverzeichnis, jedoch mit PDF Inhaltsverzeichnissen in jedem Modul und einem Hauptinhaltsverzeichnis in PDF Format.

Die MEB akzeptiert immer noch eCTD und NeeS und validiert diese seit dem 1. Januar 2010 gemäß den europaweit gültigen Validierungsregeln.<sup>63</sup>

#### 4.4.6 Norwegen

Die Norwegische Arzneimittelbehörde NoMA akzeptiert seit dem 1. Januar 2010 vollelektronische Einreichungen ohne weitere Papieranforderungen als eCTD und NeeS Einreichungen.<sup>64</sup>

---

<sup>61</sup> MEB, “Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format in the Netherlands”, 2003, Juli 2003, <http://web.archive.org/web/20041018220256/http://www.cbg-meb.nl/uk/docs/reghoudr/meb-ers-1-v2.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>62</sup> Vgl. MEB, “Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format in the Netherlands”, Version 2.0, 2006, März 2006, <http://web.archive.org/web/20071024024307/http://www.cbg-meb.nl/uk/docs/reghoudr/meb-ers-2.pdf>, Stand: 18.12.2011

<sup>63</sup> Vgl. MEB, “What is the policy for technical validation?”, 2011, <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/regulatory-affairs/e-submission/technical-validation-policy/default.htm>, Stand: 18.12.2011

<sup>64</sup> Vgl. NoMA, “Electronic Submissions”, 2009, 21. Oktober 2010, [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_80970.aspx?filterBy=CopyToGeneral](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____80970.aspx?filterBy=CopyToGeneral), Stand: 18.12.2011

#### 4.4.7 Schweden

Die schwedische Arzneimittelbehörde MPA akzeptiert seit Anfang 2009 vollelektronische Einreichungen als eCTD oder NeeS im zentralen Verfahren und seit dem 1. April 2009 auch für MR- und DC- und Nationale Verfahren.<sup>6566</sup>

#### 4.4.8 Finnland

Die finnische Arzneimittelbehörde FIMEA war, wie in Abbildung 7 und Abbildung 8 zu erkennen ist, einer der letzten Mitgliedsstaaten, welcher vollelektronische Einreichungen gemäß eCTD Standard implementiert und akzeptiert hat. Erst im April 2010 kündigte die Behörde die Akzeptanz von weitestgehend vollelektronischen Einreichungen an, mit anfänglich noch einigen Papieranforderungen:

*„Marketing authorisation applicants may submit their applications to Fimea in electronic eCTD or NeeS format as of 1 June 2010 in such a way that modules 1-3 are also delivered, on account of national archiving requirements, still in hard copy format.*

*During the transition period in the rest of 2010 Fimea will accept marketing authorisation applications both in electronic and hard copy format. As of the beginning of 2011, applications will be accepted only in e-format. Even then, it will be necessary to provide the above-mentioned modules 1-3 in hard copy in addition to e-format.“<sup>67</sup>*

Jedoch kündigte die finnische Behörde dann Ende Dezember 2010 an, die vollelektronische Einreichung verpflichtend ab 1. Januar 2011 vorzuschreiben:

*„Fimea will commence the use of an electronic-only marketing authorization process from 1st of January 2011 forward. This means that from this day onward Fimea will accept applications only in electronic form. From the beginning of year 2011 all submissions concerning human medicinal products, including traditional herbal medicinal products, must be submitted electronically, however excluding parallel import procedure. Also all submissions concerning veterinary products must from 1st of January 2011 forward be submitted to Fimea electronically.“<sup>68</sup>*

Die nur sehr kurze Vorlaufzeit zwischen der Veröffentlichung Ende Dezember und Implementierung von Anfang Januar an, verursachte anscheinend beiderseits bei Behörde und Antragssteller anfänglich Probleme, so dass die Behörde im April 2011 folgende Aktualisierung veröffentlichte:

*„Fimea starts accepting e-submissions including variations and renewals without printed copies on April the 1st, 2011. After this date no other paper documents need to be sent to us than the*

---

<sup>65</sup> Vgl. MPA, “The Medical Products Agency accepts electronic-only submissions for human medicinal products within all procedures”, 2009, 1. April 2009, <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER---2009/The-Medical-Products-Agency-accepts-electronic-only-submissions-for-human-medicinal-products-within-all-procedures/>, Stand: 18.12.2011

<sup>66</sup> Vgl. MPA, “Electronic submissions”, 2011, 12. Oktober 2011, <http://www.lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Electronic-submissions-to-the-MPA/>, Stand: 18.12.2011

<sup>67</sup> FIMEA, “Fimea will accept marketing authorisation material in e-format as of 1 June 2010”, 2010, 07. April 2010, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/fimea\\_will\\_accept\\_marketing\\_authorisation\\_material\\_in\\_e-format\\_as\\_of\\_1\\_june\\_2010](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/fimea_will_accept_marketing_authorisation_material_in_e-format_as_of_1_june_2010), Stand: 18.12.2011

<sup>68</sup> FIMEA, “Requirements on electronic submissions of marketing authorisation material to Fimea starting from the 1st of January 2011”, 2010, 30. Dezember 2010, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/requirements\\_on\\_electronic\\_submissions\\_of\\_marketing\\_authorisation\\_material\\_to\\_fimea\\_starting\\_from\\_the\\_1st\\_of\\_january\\_2011\\_2](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/requirements_on_electronic_submissions_of_marketing_authorisation_material_to_fimea_starting_from_the_1st_of_january_2011_2), Stand: 18.12.2011

*cover letter, signed application form or a copy of it, the technical validation report of an eCTD/NeeS submission, a receipt of payment and the Confirmation for eSubmission in case of the first electronic submission. The confirmation is required separately for each marketing authorisation along with the first e-submission. E-submissions cover both human and veterinary medicines, and earlier instructions given on these web pages apply to them. A paper copy of parallel import product related submissions, submissions in other formats than eCTD, NeeS or VNeoS and ASMF documents is, however, still required.“<sup>69</sup>*

Nach einem späten und etwas holprigen Start kann die finnische Behörde aber mittlerweile Erfolge vermelden, so dass ca. 80% der Einreichungen elektronisch sind, zwar größtenteils immer noch NeeS, jedoch mit einem beeindruckenden Gesamtergebnis:

*„Fimea’s electronic services have got off to a strong start. In the latest statistical period spanning January to June, the share of electronic marketing authorisation applications exceeded 80 per cent. The figure includes all new applications, renewals and variations. This is an excellent result, given that our electronic services offering was launched only a year ago, with the full range of services available from the start of 2011.*

*In a minor setback NeeS type applications, which are frequently low in quality, highly resource intensive and problematic in terms of future life-cycle management, exceeded the number of applications received in our preferred eCTD format. It is a cause for particular concern that fresh NeeS applications continue to be submitted.“<sup>70</sup>*

#### **4.4.9 Dänemark**

Seit dem 1. Januar 2009 akzeptiert die dänische Arzneimittelbehörde DKMA elektronische Einreichungen im zentralen Verfahren und ein Jahr später ab dem 1. Januar 2010 auch für alle anderen Verfahren. Nach einigen Monaten Erfahrung mit elektronischen Einreichungen akzeptiert die Behörde seit Dezember 2010 auch vollelektronische Einreichungen als eCTD oder NeeS und hat entsprechende Richtlinien erlassen.<sup>71 72</sup> Papierdossiers werden weiterhin akzeptiert, jedoch werden elektronische Einreichungen bevorzugt.

#### **4.4.10 Irland**

Das irish Medicines Board (IMB) entwickelte schon früh ein eigenes Projekt namens Regulatory Information Online (RIO) zur Implementierung eines Onlineportals und des eCTD Standards. Eine erste Phase am 30. März 2007 und Antragssteller konnten Typ 1A, 1B und Type 2 Änderungsanträge online übermitteln. Das System stellte elektronische Formulare und eine Möglichkeit zur Statusverfolgung der elektronischen Einreichung zur Verfügung.

---

<sup>69</sup> FIMEA, “Fimea starts accepting e-submissions including variations and renewals without printed copies on 1st April”, 2011, 28. März 2011, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/fimea\\_starts\\_accepting\\_e-submissions\\_including\\_variations\\_and\\_renewals\\_without\\_printed\\_copies\\_on\\_1st\\_april\\_2011\\_2](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/fimea_starts_accepting_e-submissions_including_variations_and_renewals_without_printed_copies_on_1st_april_2011_2), Stand: 18.12.2011

<sup>70</sup> FIMEA, “What’s new in electronic submissions - Electronic services off to a strong start”, 2011, April 2011, [http://www.fimea.fi/license\\_holders/marketing\\_authorisations/applications/electronic\\_submission/news](http://www.fimea.fi/license_holders/marketing_authorisations/applications/electronic_submission/news), Stand: 18.12.2011

<sup>71</sup> Vgl. DKMA, “New guidelines on submittable formats for applications for marketing authorisation, variations, etc.”, 2011, 29. Juli 2011, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/new-guidelines-on-submittable-formats-fo--tions,-etc>, Stand: 19.12.2011

<sup>72</sup> Vgl. DKMA, “Guidelines on submission of electronic applications”, 2011, 29. Juli 2011, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/guidelines-on-submission-of-electronic-a--plications>, Stand: 19.12.2011

## **4.5 Akzeptanz von Papierdossiers**

Bis heute hat kein einziger Staat die elektronische Einreichung gemäß eCTD Standard als allein-gültige Zulassungsmethode obligatorisch vorgeschrieben. Alle Staaten akzeptieren immer noch Papierdossiers, auch wenn dies nicht aktiv beworben oder kommuniziert wird. Einige Staaten wie z.B. die USA, Schweiz und ebenfalls die EMA haben jedoch vorgeschrieben, dass wenn elektro-nisch eingereicht wird, es eCTD sein muss und keine anderen Standards wie z.B. NeeS akzep-tiert werden. Jedoch auch in diesen Fällen werden stets Papierdossiers als Alternative zur eCTD Einreichung akzeptiert.

Die Tschechische Republik hatte 2008 einen Anlauf gestartet eCTD obligatorisch vorzuschreiben, jedoch wurde eine Lücke in der behördlichen Leitlinie genutzt um die Verpflichtung zu umgehen. Antragssteller konnten eine Ausnahme erwirken unter der Begründung, dass sie noch nicht auf eCTD vorbereitet waren und zeitlich nicht in der Lage sein würden ihre Einreichungen gemäß den neuen Anforderungen zu erstellen. Von dieser Ausnahme hat die Mehrzahl der Antragssteller Gebrauch gemacht und reicht entweder in Papier oder als NeeS ein.

Die USA haben mittlerweile den nächsten Schritt angekündigt, mit der geplanten Verpflichtung von elektronischen Einreichungen gemäß dem eCTD Standard in 2015.

## 5 Statistiken zur elektronischen Einreichung

### 5.1 Europa

Über 400.000 Einreichungen wurden in 2010 von Europäischen Behörden empfangen, davon die Hälfte in Nationalen Verfahren und marginal weniger im MR-Verfahren. Das Zentrale Verfahren machte gerade einmal 1% der Gesamteinreichungen aus und das DC-Verfahren kommt auf ca. 4%.

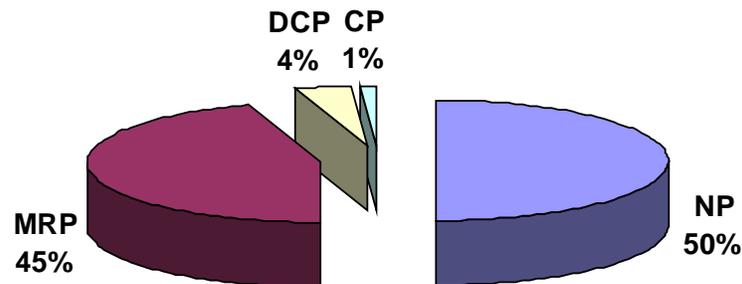


Abbildung 13 - Verteilung aller Europäischer Einreichungen in 2010 auf die verschiedenen Verfahren<sup>73</sup>

Von den 400.000 Einreichungen waren mehr als 200.000 elektronische Einreichungen. Die Hälfte der elektronischen Einreichungen waren NeeS und nur ca. 15% wurden gemäß eCTD Standard eingereicht. Ein überraschend großer Anteil mit fast 35% wurde in anderen Formaten eingereicht, wie z.B. simplen PDF basierten elektronischen Einreichungen, die im Sinne einheitlicher Standards eigentlich gar nicht mehr existieren sollten. Speziell bei einigen Nationalen Behörden werden diese einfachen elektronischen Einreichungen aber immer noch akzeptiert und machen in Nationalen Verfahren noch einen Großteil der Einreichungen aus.

Es ist sehr eindeutig, dass sich NeeS in Europa viel schneller und breiter durchsetzen konnte, als es eCTD seit 2003 geschafft hat. NeeS wurde erst später nach der Einführung des eCTD Standards als Übergangslösung entwickelt und hat sich seit diesem Zeitpunkt eher als Parallelstandard entwickelt, der zumindest momentan eine sehr breite Anwendung findet. Die Akzeptanz von NeeS erschwert es natürlich auch dem eCTD endlich auf breiter Front in Europa erfolgreich zu sein, da die technisch simplere NeeS oftmals aufgrund des geringeren Aufwands bevorzugt eingesetzt wird. Es zeigt außerdem einen klaren Trend hin zu eher technisch simpleren Lösungen in der breiten Anwendung. Obwohl es zahlreiche Vorteile durch den Einsatz des eCTD gibt, steht anscheinend doch der nicht zu unterschätzender Mehraufwand diesem Nutzen gegenüber. Dies lässt natürlich besorgt in die Zukunft schauen für die Implementierung des Folgestandards eCTD v4 unter Verwendung des technisch noch viel komplexeren RPS-Übermittlungsstandards.

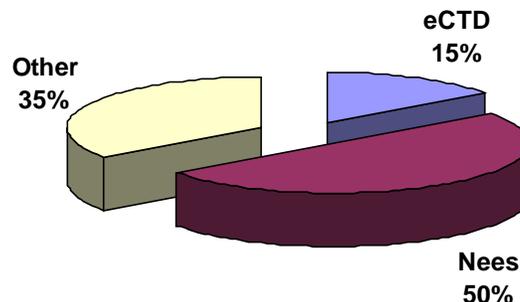


Abbildung 14 - Anteil von eCTD und NeeS an der Gesamtmenge der elektronischen Einreichungen<sup>73</sup>

<sup>73</sup> Nach Bley, M. (ANSM), Präsentation "eSubmissions: Past, Present and Future", 2011, 21. April 2011, Strategic Telematics Meeting, Amsterdam

Die folgende Abbildung zeigt, dass das schon komplett auf eCTD umgestellte Zentrale Verfahren gerade einmal 5% aller elektronischen Einreichungen in Europa ausmacht. Knapp 80% der elektronischen Einreichungen sind hingegen aus Nationalen oder MR-Verfahren. Handlungsbedarf besteht also vor Allem auf nationaler Ebene um den Großteil der elektronischen Einreichungen so effizient wie möglich zu handhaben und damit die nationalen Behörden und auch die Antragsteller deutlich zu entlasten. Und genau hier fehlt eine klare zentrale Führung telematischer Projekte mit einheitlichen gemeinsamen Zeitlinien um ein gemeinsames Ziel zu erreichen.

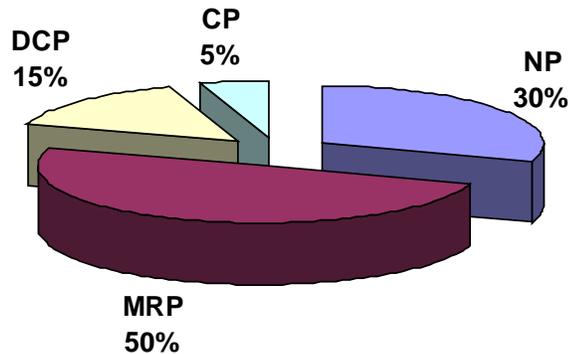


Abbildung 15 - Verteilung der elektronischen Einreichung auf die verschiedenen Verfahren<sup>73</sup>

Eine andere Darstellung zeigt einen leichten Rückgang an elektronischen Einreichungen in 2010, aber gleichzeitig einen stetigen, aber langsamen Anstieg an eCTD Einreichungen, NeeS hingegen nimmt leicht ab, aber stellt zusammen mit den diversen anderen einfachen elektronischen Einreichungen immer noch den Großteil aller elektronischer Einreichungen:

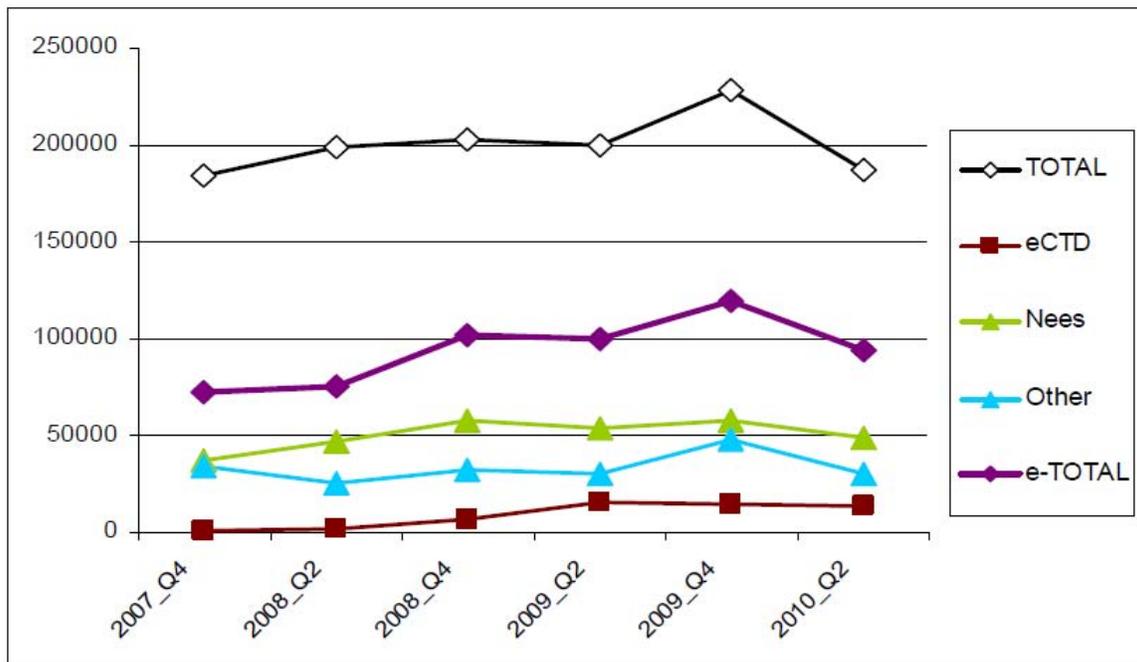


Abbildung 16 - Europaweite Verteilung des Typs der elektronischen Einreichung<sup>79</sup>

Hier noch einmal deutlicher dargestellt, der kontinuierliche Anstieg an eCTD Einreichungen in Europa, aber auch das eindeutige Problem der noch viel zu geringen Anwendung nach fast 9 Jahren eCTD Implementierung in Europa. Es scheint fast so, dass ohne Verpflichtung und mit einfacheren Parallelstandards wie z.B. NeesS, kaum mit einem Sprung in der eCTD Anwendung zu rechnen ist:

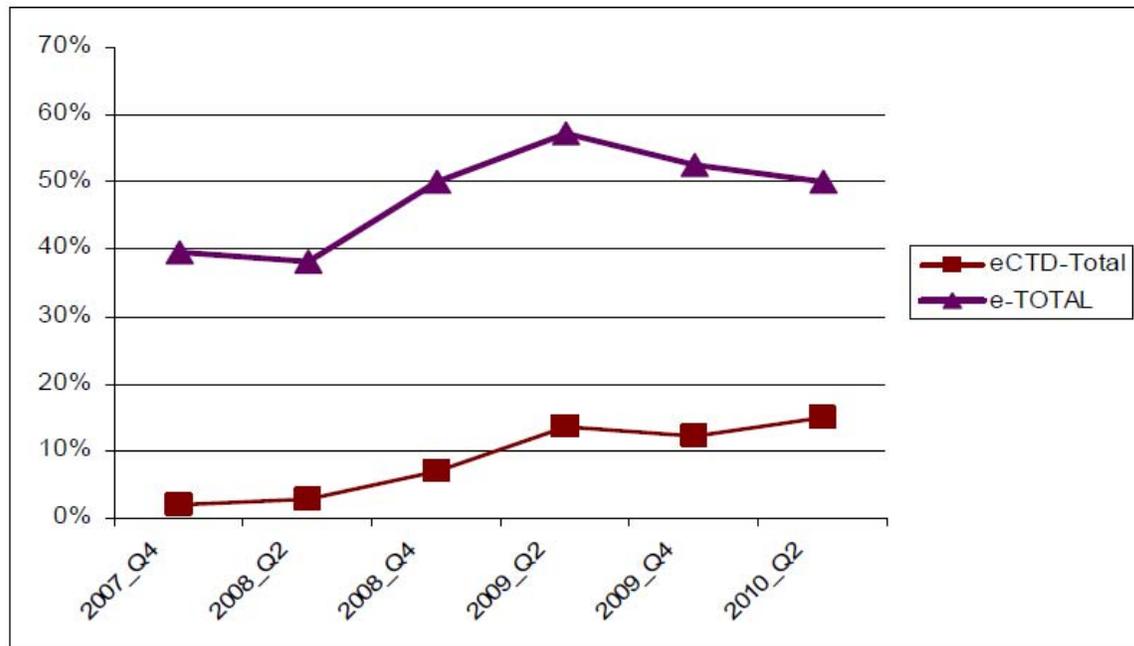


Abbildung 17 - Anteil der eCTD Einreichungen an der Gesamtmenge der elektronischen Einreichungen in Europa<sup>79</sup>

Die Betrachtung der Verteilung der eCTD Einreichungen auf die verschiedenen Verfahren ist zu erkennen, dass alle stetig zunehmen, mit dem größten Anstieg gegenwärtig im DC-Verfahren neben dem Zentralen Verfahren, welches seit der Verpflichtung von eCTD fast 100% erreicht. Ein weiteres Problem stellen die Papiereinreichungen dar, die immer noch jede zweite Einreichung ausmachen. Dies zeigt, wieviel Potential noch im Ausbau und der Effizienzsteigerung von elektronischen Einreichungen steckt. Aber es stellt auch die Frage, warum immer noch die Hälfte aller Einreichungen im Papier getätigt werden, obwohl für eigentlich alle Einreichungstypen in Europa mittlerweile elektronische Alternativen akzeptiert werden, diese aber anscheinend nicht immer zur Anwendung kommen:

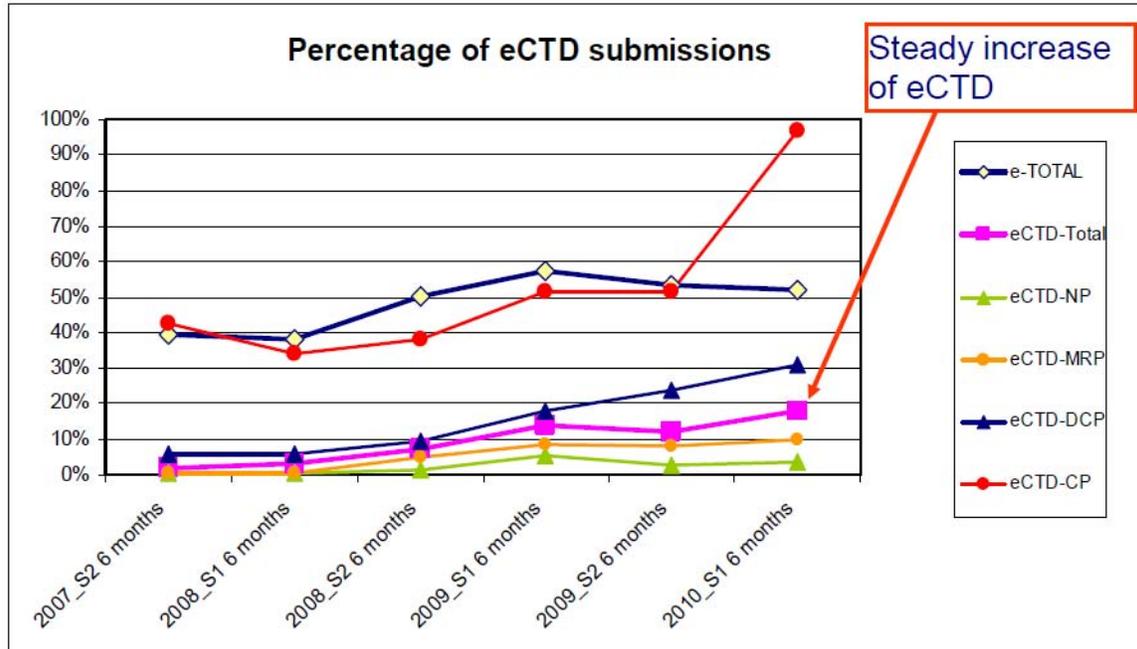


Abbildung 18 - Verteilung der eCTDs in Europa auf die verschiedenen Verfahren<sup>79</sup>

Noch deutlicher ist das noch vorhandene Potential und der nur sehr schleppende Erfolg von eCTD in Europa zu erkennen, da eCTDs erst gerade einmal 8% an der Gesamtmenge der Einreichungen in Europa ausmachen und sich diese Zahl im Laufe der letzten Jahre auch nur sehr langsam erhöht:

EU	2009	2010	Δ%
Total New applications	28484	49876	43%
Total Variations	370491	361365	-3%
Total Renewals	29336	25529	-15%
Total Submissions	428311	436770	2%
Total eSubmissions	219537	213125	-3%
%eSubmissions	51%	49%	-2%
Total eCTD	29954	32834	9%
%eCTD of total	7%	8%	1%
%eCTD of electronic	14%	15%	1%

Tabelle 5 - Anteil an eCTD in Europa<sup>74</sup>

<sup>74</sup> Nach ICH, General Overview of eCTD, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH\\_M8\\_eCTD\\_14\\_June\\_2011.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf), Stand: 22.12.2011

## 5.2 EMA

Die aktuelle Statistik der EMA zeigt ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg von eCTD Einreichungen im zentralen Verfahren mit einer durchschnittlichen Anzahl von über 700 eCTDs pro Monat. Durch die Verpflichtung von eCTD im Falle elektronischer Einreichungen im Zentralen Verfahren wird ein fast 100%iger Anteil von eCTDs für elektronische Einreichungen erreicht, jedoch besteht auch bei der EMA weiterhin die Möglichkeit im Papier einzureichen:

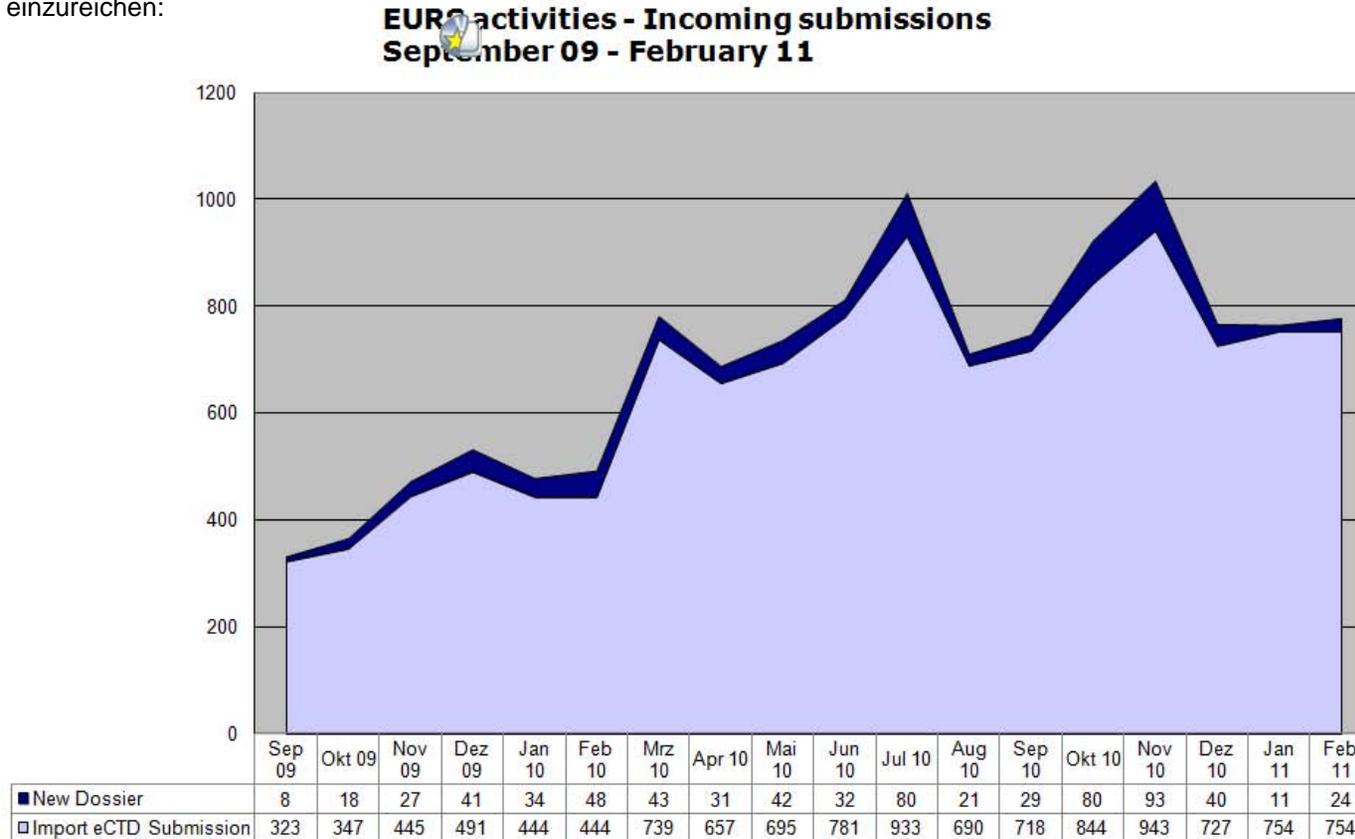


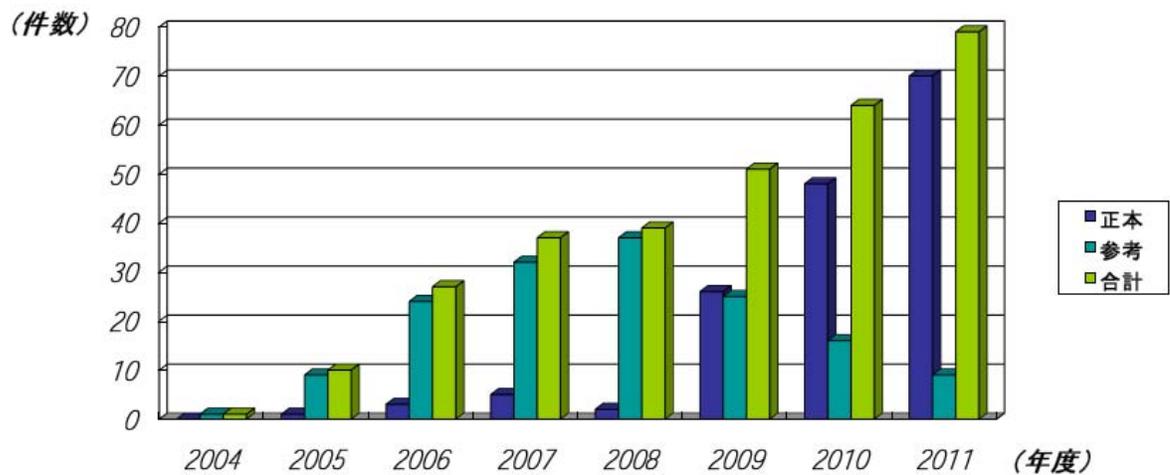
Abbildung 19 - Incoming Submissions at EMA<sup>75</sup>

<sup>75</sup> Nach EMA, Präsentation "Planning for an eSubmission Toolset for Marketing Authorisation Applications", 2011, Februar 2011, TIGesMeeting London

### 5.3 PMDA

Die Japanische Behörde akzeptierte zunächst eCTD Einreichungen nur als Referenzkopie neben dem eigentlichen Papierdossier. Erst seit kurzem akzeptiert die Behörde eCTD Einreichungen ohne weitere Papieranforderungen und dies erklärt den sprunghaften Anstieg an Original eCTD Einreichungen. Insgesamt ist die Gesamtzahl der eCTD Einreichungen verglichen mit den anderen Regionen noch sehr gering:

## eCTD 提出状況 (2012.3.31 現在)



年度	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	合計
Original	0	1	3	5	2	26	48	70	155
Referenz	1	9	24	32	37	25	16	9	153
Gesamt	1	10	27	37	39	51	64	79	308

Abbildung 20 - PMDA eCTD Submission Status (übersetzt ins Deutsche)<sup>76</sup>

<sup>76</sup> Abgewandelt von PMDA, "eCTD Submission Status", 2011, 31. März 2012, [http://www.pmda.go.jp/ich/m/eCTD/ectd\\_jp\\_submission\\_120409.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/eCTD/ectd_jp_submission_120409.pdf), Stand: 15.06.2012

# Number of Company achieved eCTD Submission

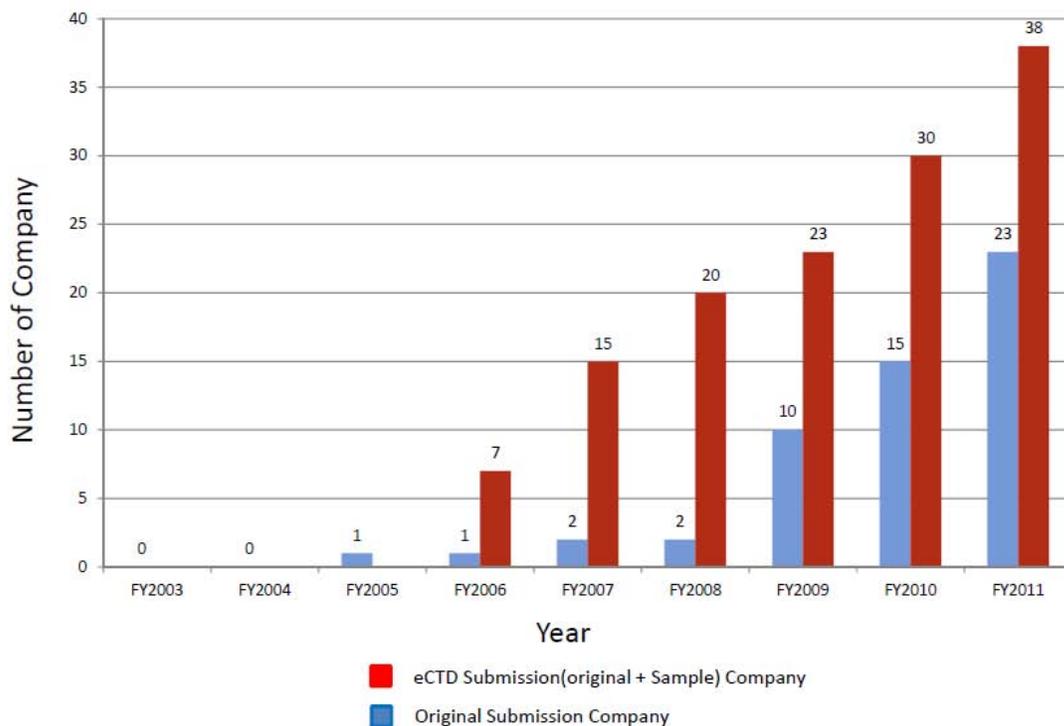


Abbildung 21 - Number of companies adapting eCTD in Japan<sup>77</sup>

## 5.4 FDA

Die FDA hat eindeutig die meiste Erfahrung mit elektronischen Einreichungen sammeln können, was sich in der beeindruckenden Anzahl von insgesamt mehr als 250.000 empfangen Sequenzen widerspiegelt:

Application	No. of Applications	No. of Sequences
IND	3,951	138,318
NDA	1,979	51,788
ANDA	5,822	41,719
BLA	195	15,596
MF	915	4,039
FDA Internal	746	1,324
Total	13,619	252,783

Abbildung 22 - eCTD Submissions as of 20. Oct 2011<sup>78</sup>

Über die Jahre ist immer noch ein stetiger Anstieg an eCTD Einreichungen zu erkennen:

<sup>77</sup> Nach Japan eCTD Society, "Number of company achieved eCTD Submission", 2011, 6.November 2011

<sup>78</sup> Nach Gensinger, G. (FDA), Präsentation "Electronic Submissions US Regulatory Update", 2011, 1. Dezember 2011, DIA EU EDM

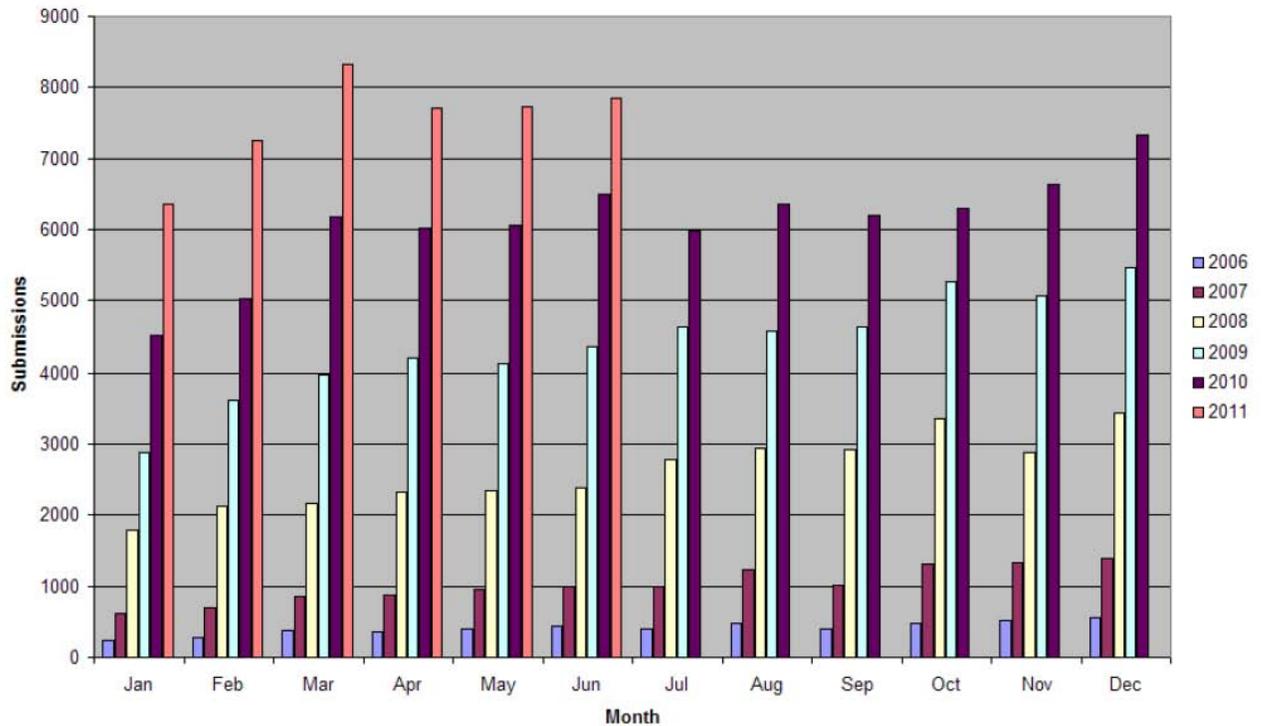


Abbildung 23 - Total eCTD Submissions from Jan 2006 to June 2011<sup>78</sup>

Trotz aller Erfolge erleidet jedoch auch die FDA ein ähnliches Schicksal wie europäische Behörden mit Hinblick auf einen immer noch sehr großen Anteil von Papiereinreichungen – bei der FDA knapp die Hälfte aller INDs und immerhin noch ca. 40% aller neuer Marktzulassungen. Um dem entgegenzuwirken plant die FDA jedoch ab 2015<sup>25</sup> lediglich noch elektronische Einreichungen zu akzeptieren und die Ära der Papiereinreichungen endgültig zu beenden.

	FY2006	FY2007	FY2008	FY2009	FY2010	FY2011
IND Research	11,749	13,236	11,833	12,863	14,816	16,039
IND Commercial	67,800	74,898	73,784	74,163	77,402	77,013
IND Total	79,549	88,134	85,617	87,026	92,218	93,052
IND Research Electronic	21	114	307	456	721	1,185
IND Commercial Electronic	1,535	6,960	13,006	24,913	36,794	48,116
IND Electronic Total	1,556	7,074	13,313	25,369	37,515	49,301
IND Electronic %	1.96%	8.03%	15.55%	29.15%	40.68%	52.98%
IND Research eCTD	26	66	217	326	595	1,008
IND Commercial eCTD	2,215	5,525	12,338	24,448	36,219	47,564
IND eCTD	2,241	5,591	12,555	24,774	36,814	48,572
eCTD % of Total	2.82%	6.34%	14.66%	28.47%	39.92%	52.20%
eCTD % of Electronic	144.02%	79.04%	94.31%	97.66%	98.13%	98.52%

Abbildung 24 - CDER Investigational New Drugs<sup>78</sup>

	FY2006	FY2007	FY2008	FY2009	FY2010	FY2011
NDA Total	21,217	23,310	22,308	22,148	22,443	23,254
NDA Electronic	5,689	8,771	11,272	13,297	15,497	17,396
NDA Electronic %	26.81%	37.63%	50.53%	60.04%	69.05%	74.81%
NDA eCTD	2,225	2,085	7,410	11,146	14,007	15,937
NDA eCTD % of Total	10.49%	8.94%	33.22%	50.33%	62.41%	68.53%
NDA eCTD % of Electronic	39.11%	23.77%	65.74%	83.82%	90.39%	91.61%

Abbildung 25 - CDER New Drug Applications<sup>78</sup>

	FY 2007	FY 2008	FY 2009	FY2010	FY2011
BLA (CBER) Total	9,355	11,507	11,228	11,391	9,439
BLA (CBER) Electronic	930	1,468	1,818	3,076	3,687
BLA (CBER) % Electronic	<b>10%</b>	<b>13%</b>	<b>16%</b>	<b>27%</b>	<b>39%</b>
IND Total	8,984	9,238	6,502	6,406	5,887
IND Electronic	708	1,286	2,135	2,951	2,916
IND % Electronic	<b>8%</b>	<b>14%</b>	<b>33%</b>	<b>46%</b>	<b>50%</b>
BLA (CDER) Total	1,807	1,842	2,571	2,703	2,805
BLA (CDER) Electronic	441	453	1,887	2,331	2,537
BLA (CDER) % Electronic	<b>24%</b>	<b>25%</b>	<b>73%</b>	<b>86%</b>	<b>90%</b>

Abbildung 26 - CBER October 2006 to September 2011<sup>78</sup>

Die FDA hatte schon frühzeitig auf ein elektronisches Portal gesetzt und seither stetig mehr und mehr Einreichungen pro Jahr über diesen Weg erhalten. Mittlerweile ist das Portal in soweit automatisiert, dass Einreichungen welche elektronische Antragsformulare nutzen und technisch valide sind innerhalb von wenigen Minuten beim Assessor vorliegen. Eine interessante Entwicklung ist jedoch die ständig wachsenden Datenmengen bei Neueinreichungen in den USA, welche mittlerweile zu Einreichungen mit über 100 GB führen. Diese sind nicht mehr effizient über das Portal zu versenden, da eine Übertragung länger dauern würde als ein konventioneller Versand per Kurier. Jedoch stellen diese Datenmengen auch auf konventionellem Wege eine Herausforderung an das physikalische Medium dar, welche bisher CDs, DVDs oder magnetische Bänder waren und kürzlich erst nach einigen erfolgreichen Tests durch externe Festplatten endlich eine Lösung für solch große Datenmengen bereithält.

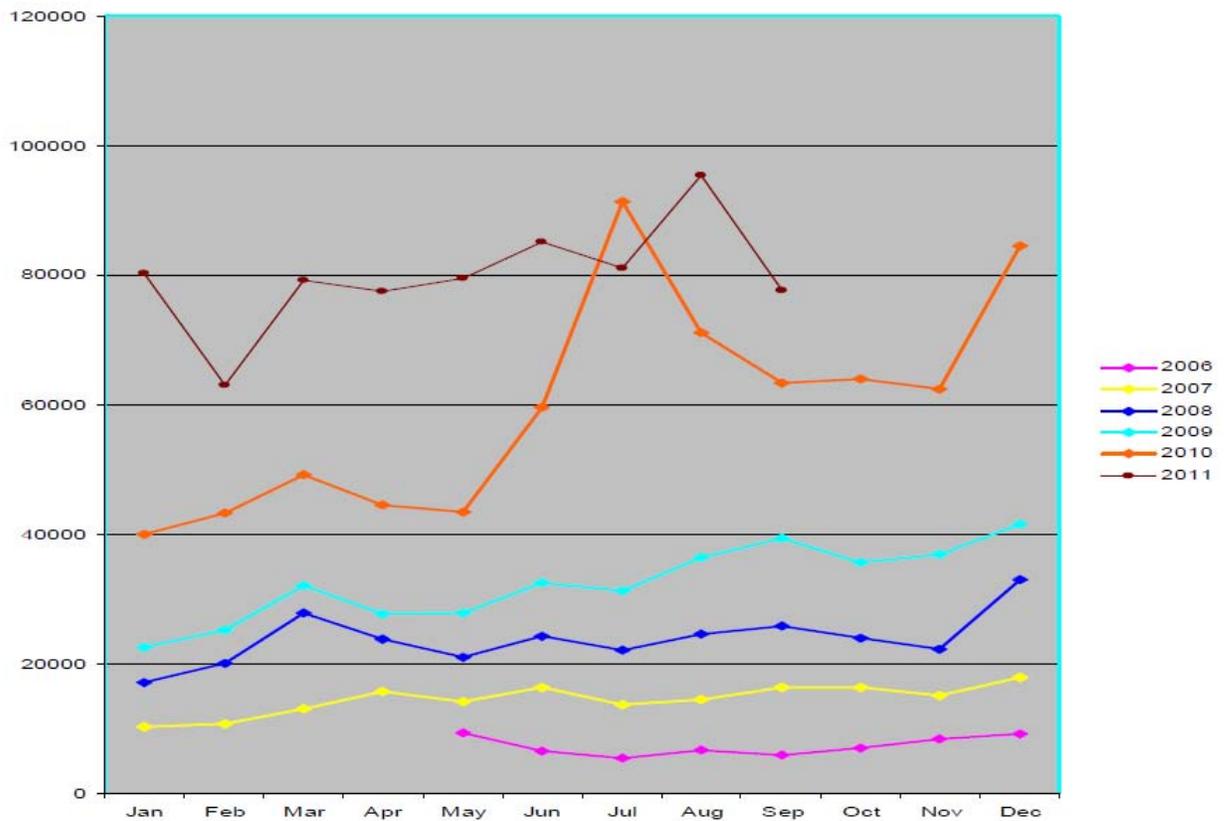


Abbildung 27 - Gateway Submissions May 2006 to September 2011<sup>78</sup>

## CDER & CBER Rejection Statistics (CY2010 -CY2011)

<b>Period: January 2010 - December 2010</b>		<b>Rejected: 1109</b>					<b>Percent Rejected:</b>		<b>1.3%</b>
<b>Rejection Category</b>	<b>NDA</b>	<b>ANDA</b>	<b>IND</b>	<b>BLA</b>	<b>DMF</b>	<b>DLRS</b>	<b>MISC</b>	<b>Total</b>	
Broken or corrupted media received	25	18	21	0	2	1	9	76	
Duplicate content received	0	13	0	0	0	0	0	13	
Duplicate Core ID received	0	0	0	0	0	0	0	0	
Duplicate sequence received	57	83	126	2	8	11	0	287	
GS Validate high error	0	6	1	0	0	2	0	9	
Invalid application or sequence	0	0	1	0	2	1	0	4	
Mismatched application, sequence or type	36	47	33	0	2	5	0	123	
Multiple/application/sequence/Us-regional.xml	4	15	8	0	0	2	1	30	
No data received	14	12	27	1	0	3	48	105	
Not in standard eCTD format	27	24	29	0	1	11	6	98	
Per CSO/Sponsor request	2	39	6	0	0	2	0	49	
Sent to wrong center	7	149	34	47	8	1	69	315	
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>406</b>	<b>286</b>	<b>50</b>	<b>23</b>	<b>39</b>	<b>133</b>	<b>1109</b>	
<b>Period: January 2011 - September 2011</b>		<b>Rejected: 908</b>					<b>Percent Rejected:</b>		<b>1.0%</b>
<b>Rejection Category</b>	<b>NDA</b>	<b>ANDA</b>	<b>IND</b>	<b>BLA</b>	<b>DMF</b>	<b>DLRS</b>	<b>MISC</b>	<b>Total</b>	
Broken or corrupted media received	22	25	13	5	2	8	0	75	
Duplicate content received	1	10	12	18	0	0	0	41	
Duplicate Core ID received	0	0	0	0	0	0	0	0	
Duplicate sequence received	58	97	116	7	9	0	0	287	
GS Validate high error	0	1	1	0	0	0	0	2	
Invalid application or sequence	0	1	0	0	0	0	0	1	
Mismatched application, sequence or type	21	57	30	0	4	0	0	112	
Multiple/application/sequence/Us-regional.xml	1	8	5	0	0	0	0	14	
No data received	6	11	7	1	1	58	2	86	
Not in standard eCTD format	16	30	16	4	27	2	0	95	
Per CSO/Sponsor request	2	9	6	2	2	8	0	29	
Sent to wrong center	11	5	73	20	1	56	0	166	
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>254</b>	<b>279</b>	<b>57</b>	<b>46</b>	<b>132</b>	<b>2</b>	<b>908</b>	

Abbildung 28 - CDER & CBER Rejection Statistics (CY2010-2011)<sup>78</sup>

## 5.5 BfArM

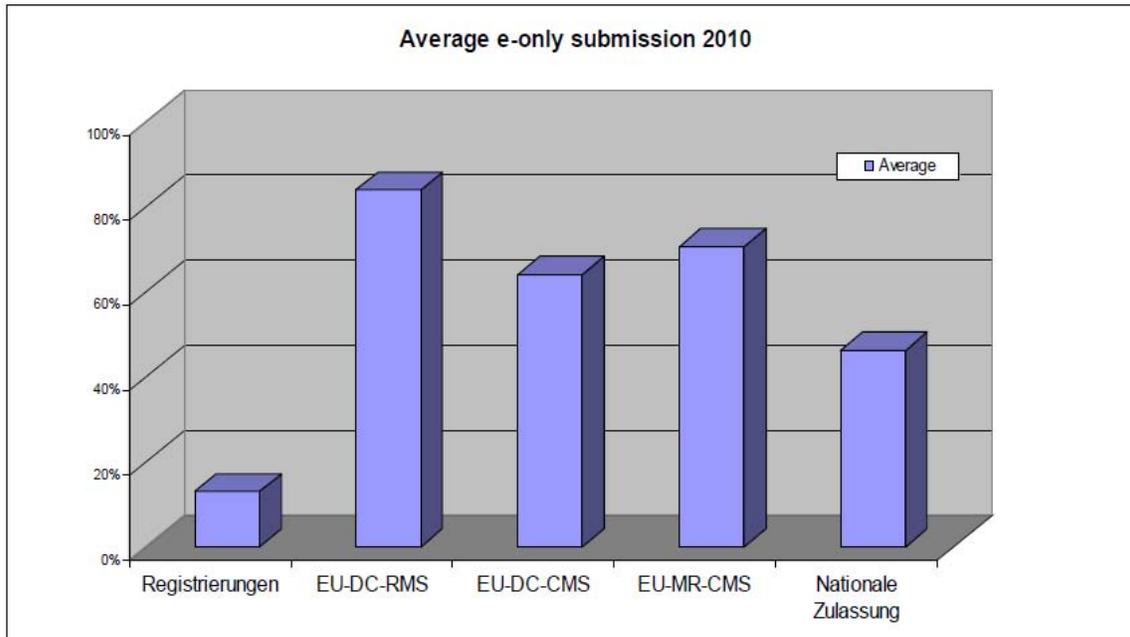


Abbildung 29 - Anteil der elektronischen Einreichungen des BfArMs pro Verfahren<sup>79</sup>

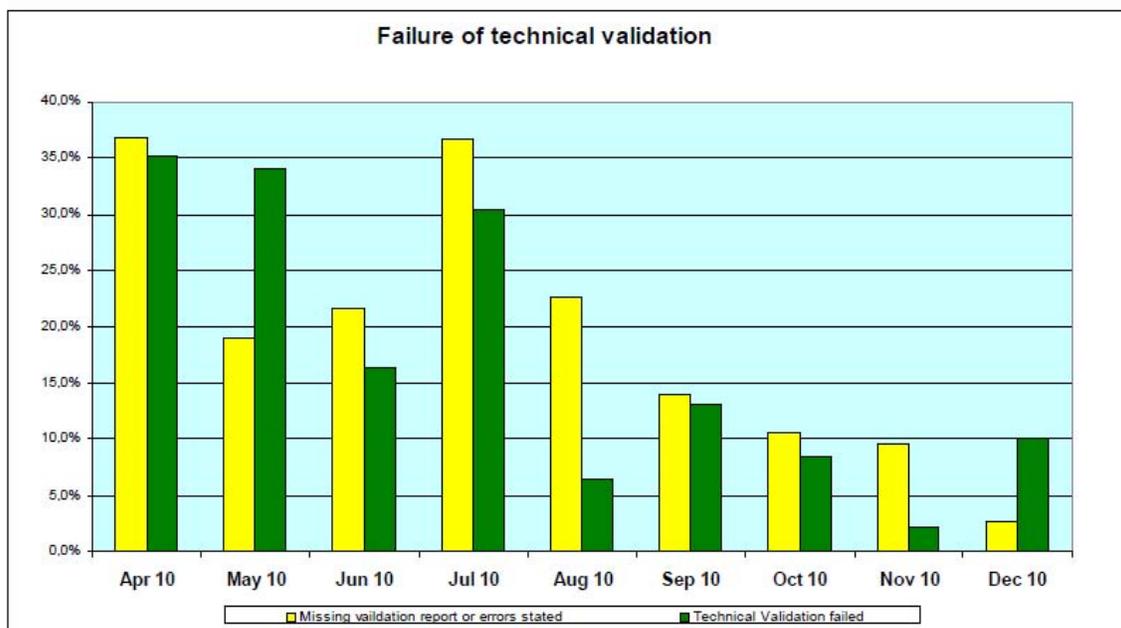


Abbildung 30 - Ergebnisse der technischen Validierung des BfArMs<sup>79</sup>

<sup>79</sup> Nach Menges, K. (BfArM), Präsentation "Document / Information Management within an agency, e.g. BfArM", 2011, 18. November, SFDA Training Bonn

## 5.6 MEB

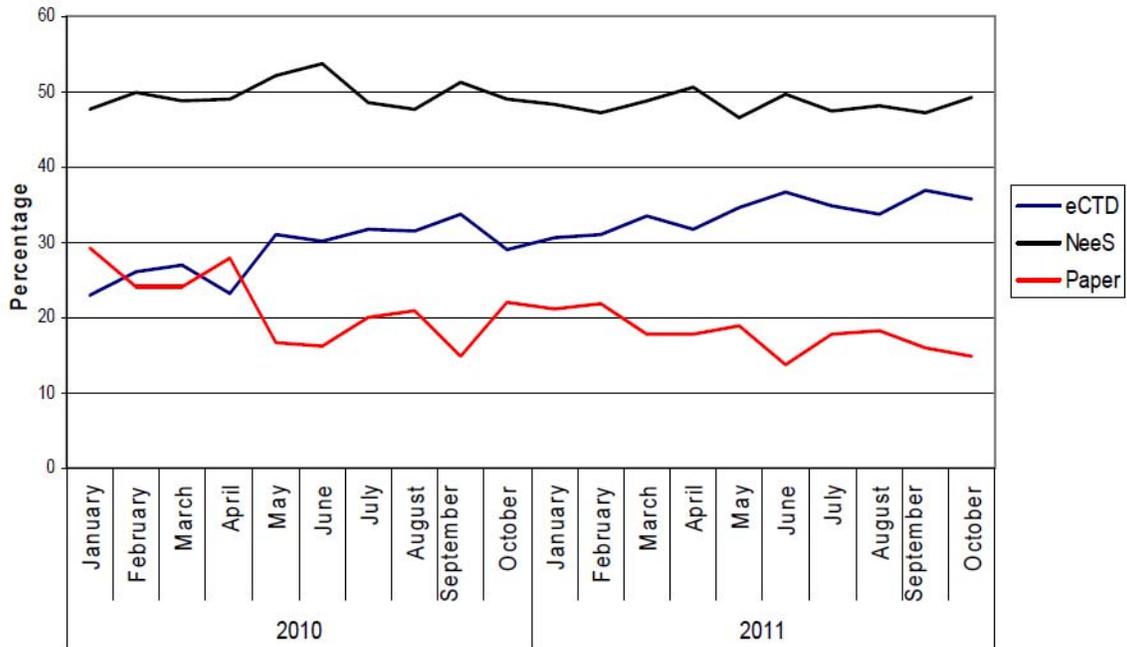
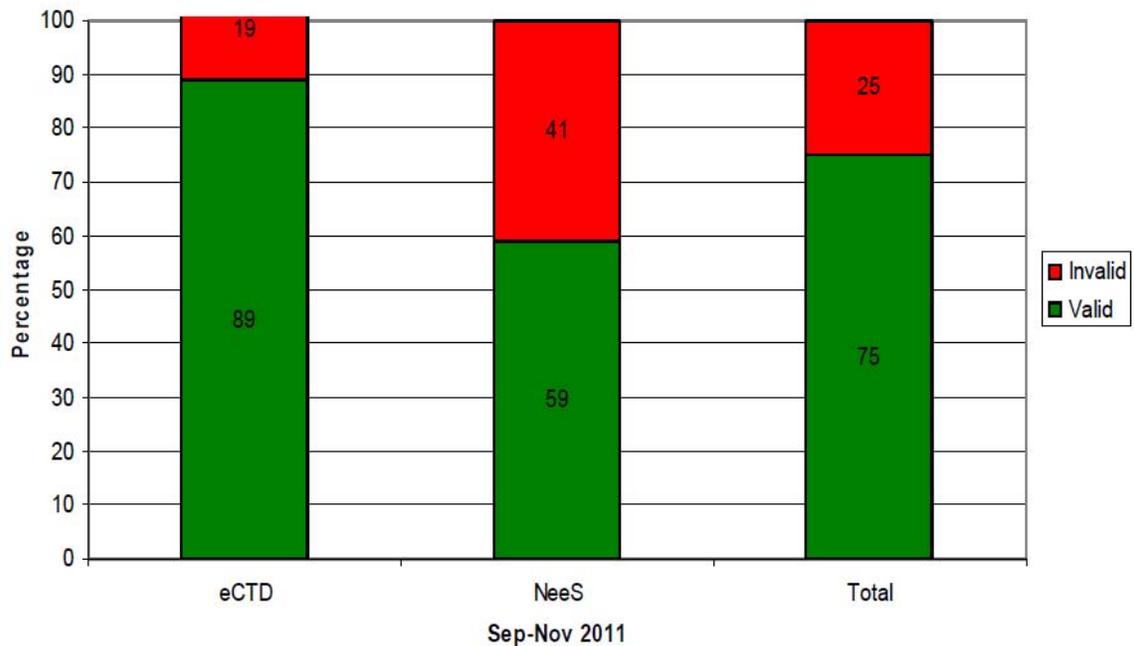


Abbildung 31 - The quantity of e-submissions<sup>80</sup>



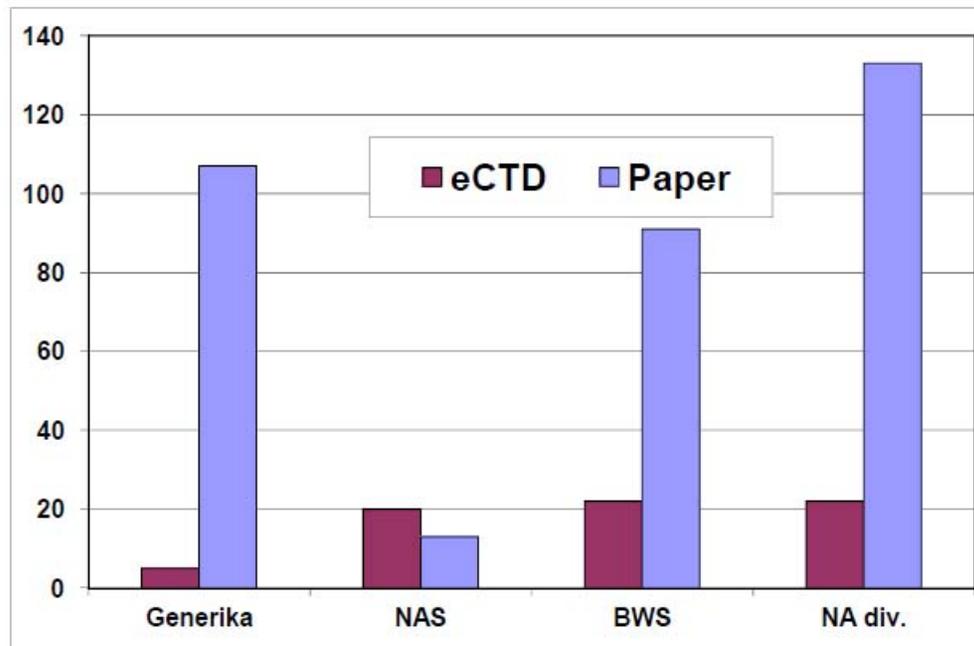
\*Initial MAA MRP, DCP & NP submissions

Abbildung 32 - The quality of e-submissions<sup>80</sup>

<sup>80</sup> Nach Kampmeijer, J. (MEB), Präsentation "E-developments in the EU – status 2011", 2011, 1. Dezember 2011, DIA EU EDM

## 5.7 Swissmedic

### Number of eSubmissions (Applications) Jan to Oct 2011:



New Applications (NA) are:

Generics

NAS: new active substance

BWS: known substance

NA div: new dosage strength, new galenic form, new dosage recommendation, new indication

- 17% of all new applications (69 of 344) are eSubmissions
- eSubmissions are used mainly for NAS applications (new active substance)  
→ 60% of all NAS applications are eSubmissions
- 176 eSubmissions have been submitted for variations

Abbildung 33 - Number of eSubmissions (Applications) Jan to Oct 2011<sup>81</sup>

<sup>81</sup> Nach Jaehrmann, S. (Swissmedic), Präsentation " Agency Update Swissmedic", 2012, 8. Juni 2012, ICH Fukuoka Meeting

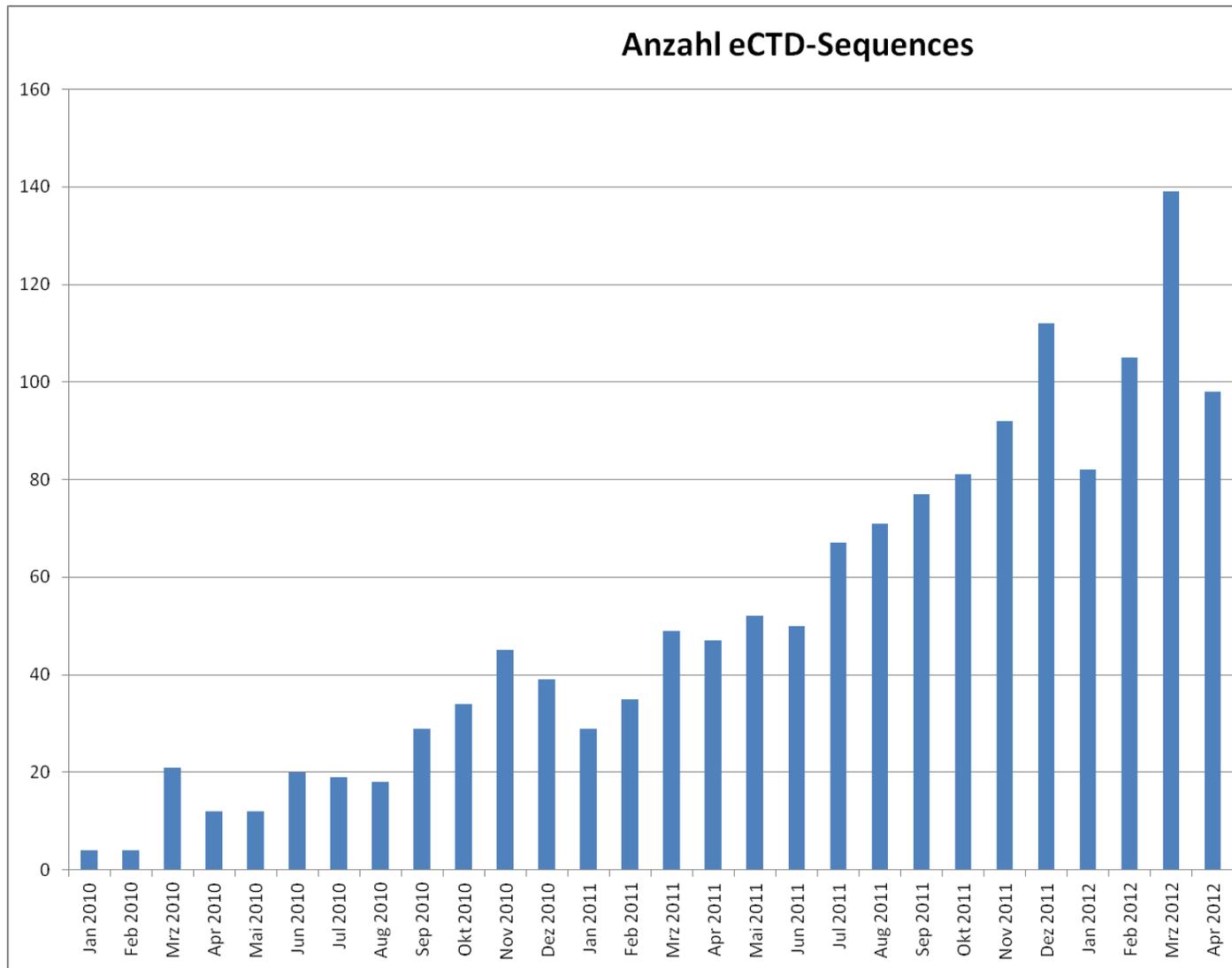


Abbildung 34 - Number of eCTD sequences received at Swissmedic between Jan 2010 to Apr 2012<sup>81</sup>

## Number of companies which submitted eCTDs first time:

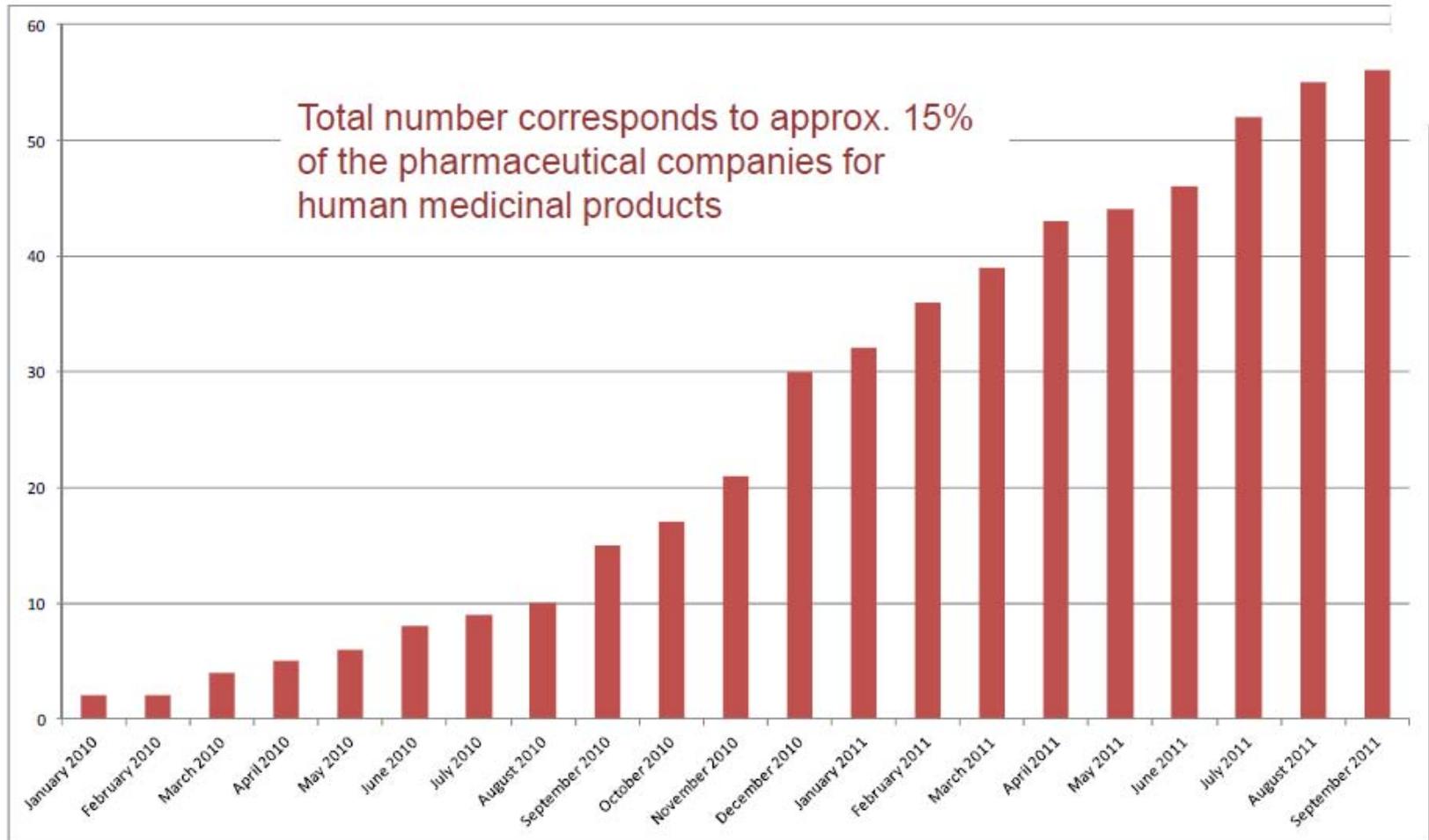


Abbildung 35 - Number of companies which submitted eCTDs first time<sup>81</sup>

## 6 Elektronische Initiativen in Ländern außerhalb der ICH Regionen

### 6.1 Schweiz

#### 6.1.1 ICH eCTD, spezielles M1 (pro Galenischer Form)

Die Schweizer Arzneimittelbehörde Swissmedic entschloss sich 2009 ebenfalls einen Standard für elektronische Arzneimittelzulassungen zu implementieren. Innerhalb des Arbeitskreises SIMES (Solution for the Implementation and the Management of Electronic Submissions) wurde in direkter Zusammenarbeit zwischen Behörde und Industrievertretern die Implementierung des ICH eCTD Standards vorbereitet. Die Vorgabe seitens Swissmedic lautete, sich so nah wie möglich am EU Standard zu halten, um eine Sonderstellung der elektronischen Einreichung in der Schweiz zu vermeiden und keine zusätzliche Hürde für Antragssteller darzustellen, welche schon in der EU eingereicht haben. Die Vorgaben seitens ICH für Modul 2-5 im eCTD Standards konnten vollständig übernommen werden und lediglich die Anforderungen an Modul 1 mussten entsprechend den Schweizer Vorgaben angepasst werden, wie dies ebenfalls in anderen Regionen der Fall ist.



Abbildung 36 - Schweizer eCTD Modul 1 Struktur: Aufteilung pro galenischer Form<sup>82</sup>

Eine Besonderheit in der Schweiz ist die strukturelle Trennung von verschiedenen galenischen Formen. Werden für ein Produkt mehrere galenische Formen zur Zulassung gebracht, müssen die entsprechenden administrativen Dokumente in Modul 1 jeweils getrennt pro galenischer Form vorbereitet werden und in separaten Verzeichnissen in Modul 1 eingereicht werden. Allgemeingültige Dokumente, welche für alle galenischen Formen gelten (z.B. das Anschreiben), sollen in einem gemeinsamen Verzeichnis (Common Folder) abgelegt werden. Diese Anforderungen basieren auf den internen Prozessen der Swissmedic, da verschiedene galenische Formen unterschiedliche Zulassungsnummern erhalten und diese gegebenenfalls von unterschiedlichen Personen bearbeitet werden. Die Schweizer Behörde war zwar nicht die erste Behörde, die elektronische Einreichungen implementieren wollte, hatte aber aus den Erfahrungen der Vorgänger gelernt und sich frühzeitig gegen eine Implementierung des simpleren Europäischen Übergangstandards Nees entschieden, da dieser nicht die Vorteile des elektronischen Lebenszyklus bietet. Seit der Implementierung im Januar 2010 wurde ein stetig ansteigender Anteil an elektronischen Einreichungen empfangen (siehe auch Abbildung 34).

Die Swissmedic hatte sich für eine schrittweise Implementierung des eCTD Standards für verschiedene Antragstypen zu unterschiedlichen Zeitpunkten entschieden, um auch intern die Umstellung hin zu elektronischen Dossiers und entsprechenden Prozessen zu gestalten. Der größte Vorteil wurde von den Neueinreichungen erwartet, da diese typischerweise einen Großteil der Dokumentation ausmachen. Und dies ist auch bis heute der erfolgreichste Faktor durch die immensen Einsparungen in der Handhabung und Archivierung von den riesigen Papiermengen. Eine große interne Herausforderung wiederum stellte die Akzeptanz von elektronischen Änderungsanzeigen dar, da die individuelle Fallhandhabung immer noch mit papierbasierten Prozessen passierte, welche vorab auf elektronische Dokumentation umgestellt werden mussten. Dies geschah in einer zweiten Phase und elektronische Änderungsanzeigen werden seit Juli 2010 als eCTD akzeptiert. In einer dritten Phase wurden kompliziertere Antragstypen wie z.B. die Paragraf 13 Anträge auf Anerkennung einer ausländischen Zulassung, angegangen. Diese werden seit Januar 2011 ebenfalls als eCTD akzeptiert.

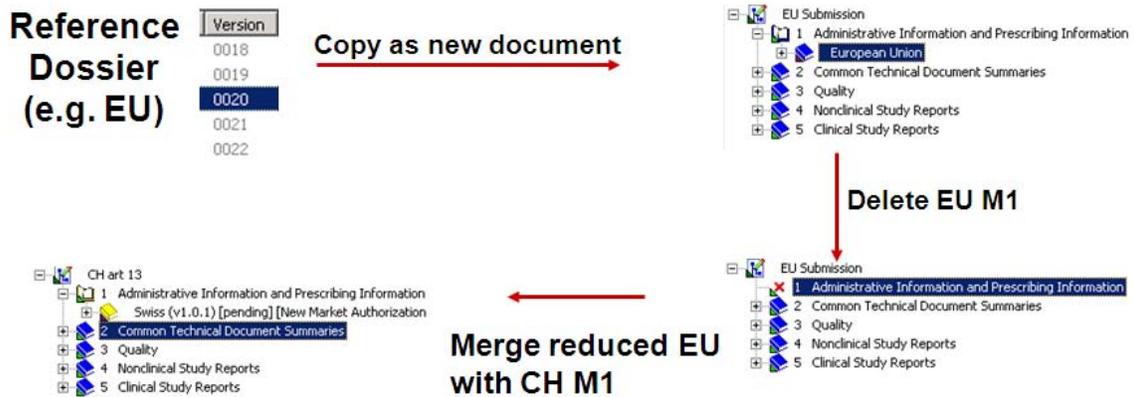


Abbildung 37 - Klonen des EU Dossiers und Austausch des EU M1 durch CH M1<sup>82</sup>

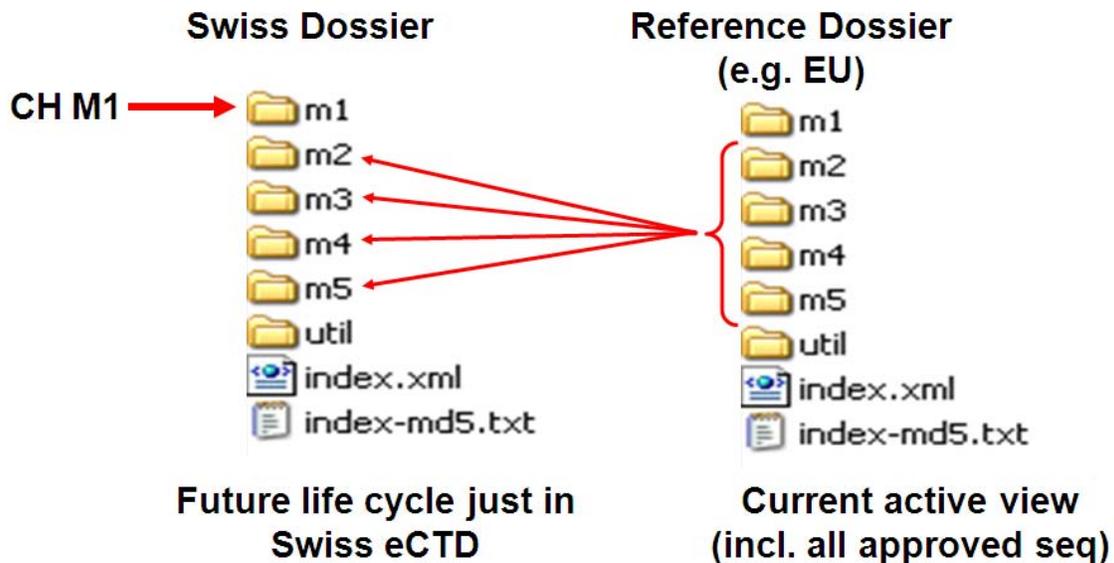


Abbildung 38 - Schweizer Art. 13 eCTD basierend auf EU eCTD<sup>83</sup>

<sup>82</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "One Year of eCTDs in Switzerland – A Project Review", 2011, Februar 2011, 3rd IQPC Congress on Efficient eCTD Submissions, Berlin

Desweiteren wurden die EU eCTD Validierungskriterien für das Schweizer eCTD größtmöglich übernommen und sollen auch in Zukunft möglichst nah an den EU Kriterien gepflegt werden.

<b>Applications Types Step 1 (as of January 2010)</b>	<b>Applications Types Step 2 (as of July 2010)</b>	<b>Applications Types Step 3 (as of January 2011)</b>
<b>New applications:</b> 1. <b>NAS: New Active Substance</b> 2. <b>NGF: New Galenic Form</b> 3. <b>NKO: New Combination</b> 4. <b>BWS: Known Active Substance</b> 5. <b>GEN: Generics</b> 6. <b>IE: New Indication</b> 7. <b>NDE: New Dosage Recommendation</b> 8. <b>NDO: New Dosage Strength</b>	1. <b>Variations requiring a notification procedure</b> 2. <b>Variation requiring authorisation <u>incl.</u> scientific review</b> 3. <b>Variation requiring authorisation <u>without</u> scientific review</b> 4. <b>Variations requiring authorisation of the product information (SmPC, patient information)</b> 5. <b>DMF/PMF</b> 6. <b>Applications according to Paragraph 13 TPA (pilot)</b>	1. <b>PSUR</b> 2. <b>Parallel Import</b> 3. <b>Application for 5 years Data Protection</b> 4. <b>Co-marketing</b> 5. <b>Prolongation, renouncement of prolongation</b> 6. <b>Renouncement of authorised medicinal products</b> 7. <b>Applications according to Paragraph 13 TPA</b>
<b>Initial Applications</b>	<b>Variations</b>	<b>Complete Life Cycle</b>

Abbildung 39 – Swissmedic Implementation Steps of eSubmissions<sup>81</sup>

## 6.2 Australien

Die Therapeutic Goods Administration (TGA) akzeptiert schon elektronische Einreichungen im NeeS Format und arbeitet seit längerem an der Implementierung des eCTD Standards. Eine geplante Zusammenführung der Australischen und Neuseeländischen Behörden hatte das Projekt zur Definition des regionalen Modul 1 verzögert und wird aber mittlerweile weiterentwickelt. Es ist in Kürze mit der finalen Modul 1 Spezifikation zu rechnen und der Akzeptanz von eCTD Einreichungen.

## 6.3 Kanada

Die kanadische Behörde Health Canada akzeptierte schon viele Jahre elektronische Einreichung gemäß eCTD Standard, jedoch war der Erfolg eher mäßig basierend auf den Anforderungen zu einer legalen Papiereinreichung. Deshalb führte man als Zwischenlösung das sogenannte Hybridformat ein, welches eCTDs mit Papierkopien der Module 1 und 2 kombinierte.

Folgend wurde eine schrittweise Implementierung von vollelektronischen Einreichungen gemäß eCTD Standard verfolgt und mittlerweile akzeptiert Health Canada mehr und mehr Antragstypen als reines eCTD ohne zusätzliche Papieranforderungen. Die umfangreichen Neuzulassungen sind leider weiterhin im Hybridformat mit Papierkopien der Module 1 und 2 gefordert.<sup>84</sup>

<sup>83</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Producing MAAs in 24h' – Maximizing Cloning and Content Reuse", 2011, Februar 2011, DIA EDM Conference, National Harbor (USA)

<sup>84</sup> Vgl. Health Canada " Notice - Increased Scope of Submissions being accepted in Electronic Common Technical Document (eCTD) electronic-only filing format", 2011, 30.September 2011, <http://www.hc->

## 6.4 Südafrika

Die südafrikanische Behörde plant schon seit einiger Zeit die Implementierung von eCTD als Standard für elektronische Dossiers. Jedoch wurde bis heute noch keine regionale Module 1 Spezifikation veröffentlicht, welche notwendig ist um eine Anpassung der Softwaretools vorzunehmen.

Das South African Common Technical Document (ZA CTD) ersetzte im Oktober 2010 das bestehende Medicines Registration Form (MRF1) und soll nun durch die Implementierung von eCTD weiterentwickelt werden. Das eCTD ist zwar schon akzeptiert, jedoch werden zusätzliche Informationen im Papierformat gefordert. Dossiers müssen in Englisch eingeeicht werden, was eine Wiederverwendung aus anderen Regionen leichter macht.<sup>85</sup>

## 6.5 ASEAN

Der Zusammenschluß der ASEAN (Association of Southeast Asian Nations) umfaßt zurzeit 10 asiatische Staaten (Brunei Darussalam, Burma (Myanmar), Cambodia, Indonesia, Laos, Malaysia, Philippines, Singapore, Thailand, Vietnam). Das gemeinsame Einreichungsformat heißt ASEAN Common Technical Document (ACTD) und basiert auf dem ICH CTD Standard, besteht allerdings nur aus 4 Modulen:

- Part 1 – Administrative data and product information
- Part 2 – Quality
- Part 3 – Non-clinical
- Part 4 – Clinical

Elektronische Einreichungen sind zurzeit nur nach vorheriger Genehmigung in Malaysia und Singapur möglich. Es ist zu erwarten, dass das ACTD in 2012 in allen ASEAN Staaten obligatorisch wird.

## 6.6 China

Die Chinesische Arzneimittelbehörde State Food and Drug Administration (SFDA) akzeptiert zurzeit lediglich das Antragsformular und die regulatorischen Zusammenfassungen in elektronischer Form, jedoch auf 3.5 Zoll Disketten und plant zukünftig elektronische Einreichungen via Onlineportal zu implementieren.

Seit 2008 wurde regelmäßig ein Training der SFDA in ICH Richtlinien und elektronischen Standards durchgeführt und es bleibt abzuwarten, ob China sich dem eCTD Standard oder vielleicht des zukünftigen eCTD Version 4 anschließen wird. Der flexible Transportstandard RPS würde zumindest eine regionale Dossierstruktur unterstützen, falls dies notwendig wäre.

---

sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ectd/notice\_scope\_ectd\_avis\_augm-eng.php, Stand: 20.12.2011

<sup>85</sup> Vgl. Casselberry, B., Präsentation "Non-ICH Regions Regulatory Filing Requirements and Updates", 2011, März 2011, DIA US EDM Meeting

## 7 eCTD - Implementierung in ein bestehendes regulatorisches Umfeld

### 7.1 Planung & Tracking

Ein Problem, das oftmals verkannt wird, ist den eigentlichen Anfang des Dossierkompilierungsprozesses zu identifizieren. Den Startpunkt einer jeden Einreichung stellt die detaillierte Planung der Einreichung dar und nicht etwa die spätere physikalische Zusammenstellung aller einreichungsrelevanten Dokumente und deren Anordnung innerhalb der Dossierstruktur. Es werden unterschiedliche Begriffe verwendet z.B. Content/Submission Planning oder Submission Tracking (nicht zu verwechseln mit dem Tracken, welche Submission in welchem Land eingereicht wurde). Diese zentrale Zusammenstellung aller in der Submission vorkommenden Dokumente geschieht oft außerhalb vorhandener Dokumenten-Management- oder Publishing – Systeme unter Einsatz behelfsmäßiger Listen, gepflegt in weitverbreiteten Applikationen wie z.B. MS Excel, MS Word oder MS Project. Da es sich hierbei um den zentralen Punkt der Submissionplanung handelt, ist es wichtig, dass verschiedenste Abteilungen Zugriff darauf haben. Das ist auch der Grund warum momentan in relativ simplen und allgemein bekannten Programmen das Submission Planning betrieben wird. Autoren sind oftmals den Umgang mit spezieller Projektplanungssoftware nicht gewohnt und würden sie wahrscheinlich schlussendlich nicht nutzen.

Lange setzten kommerzielle Softwareanbieter in diesem Arbeitsablauf zu spät an. Planung und Tracking der Einreichungskomponenten geschieht früher und wird deshalb immer noch häufig nur behelfsmäßig in anderen Programmen manuell gepflegt, da dieser Prozess von kommerziellen Anwendungen oft nicht abgedeckt wird. Einreichungsplanung setzt bei ihnen erst nach Verfügbarkeit der finalen Dokumente und nach der Wahl des jeweiligen Einreichungsformates (z.B. Papier, eSubmission, NeeS, eCTD) und mit der Zusammenstellung der finalen Dokumente an. Jedoch sollte die Planung unabhängig von dem Status der Dokumente oder des gewählten Formats geschehen, da es sonst vorkommt, dass verschiedene Formate (Papier und eCTD) eingereicht werden müssen und somit die Einreichung mehrfach zusammengestellt werden muss. Die Kompilierung der Einreichung sollte nicht an das Format gebunden sein, sondern höchstens vom Produkt und Land abhängen. Die länderspezifischen Unterschiede sollten nicht zwangsweise zu verschiedenen Dossiers führen, sondern eine zentrale Pflege in einem Master-Dossier zulassen, welches alle allgemeingültigen Dokumente beinhaltet. Vorteil der Unabhängigkeit vom generierten Format ist es, flexibel Strukturen oder gar ganze Dossiers für andere Regionen wiederverwenden zu können.

Die zentralen Aufgaben der Einreichungsplanung:

- Charakterisierung der Einreichung mit allen zulassungsrelevanten Dokumenten
- Verwaltung aller relevanten Attribute
- Zentraler Zugriff von z.B. Regulatory Operations, Regulatory Strategy und Autoren aus den Fachabteilungen
- Erhöhte Transparenz - Autoren können ihre Daten kontrollieren oder gleich selber eingeben
- Die Datenmaske muss technisch simpel oder die Ansicht leicht konfigurierbar sein
- Zentraler Verbindungspunkt zwischen allen Abteilungen
- Festlegung der Dossierstruktur und Bestätigung durch die Fachabteilungen

### 7.2 Prozessanpassung

Der strategischen Entscheidung zur elektronischen Einreichung und speziell gemäß dem eCTD - Standard sollte eine detaillierte Untersuchung bestehender betrieblicher Prozesse hinsichtlich möglicher Anpassung an die eCTD - Anforderungen vorausgehen. Prozesse, die stark abhängig vom bisherigen Einreichungsformat sind, sollten entweder entsprechend dem eCTD erweitert oder idealerweise formatunabhängig aufgesetzt werden. Die jahrzentelange Formatstabilität der bisherigen Papiereinreichungen wird sich im elektronischen nicht fortsetzen lassen, da der elektronische Fortschritt schnellere Taktraten erfordert und es demnach die Pflege aufwendig wird,

sobald das Übermittlungsformat Einfluß auf mein internes Ablageformat nimmt. In diesem Fall würden Änderungen im Übermittlungsformat (z.B. eCTD) auch Änderungen des internen Ablageformates bedeuten. Eine formatunabhängige Ablage könnte hier den entscheidenden Vorteil bieten. Im Folgenden wird je ein Beispiel eines formatunabhängigen und ein Beispiel eines formatabhängigen Prozesses vorgestellt.

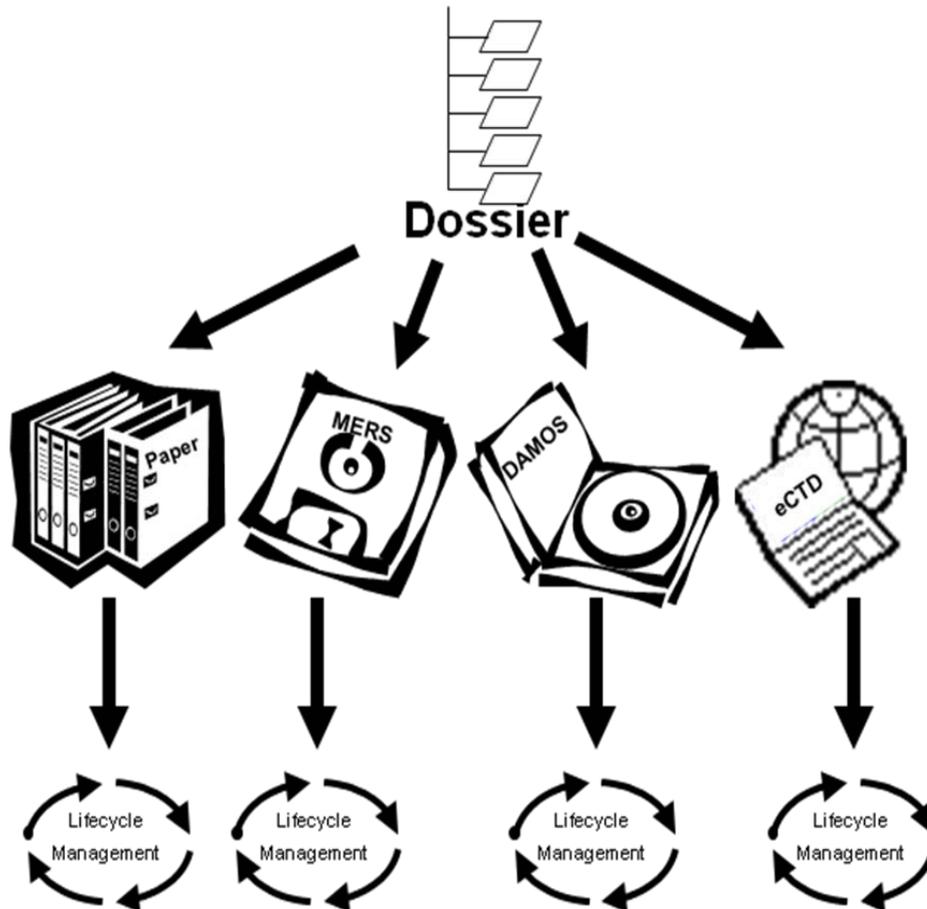


Abbildung 40 - Lifecycleabhängigkeit vom Übermittlungsstandard<sup>86</sup>

### 7.3 Formatunabhängigkeit des Dossiermanagements

Im Anschluss an die Fertigstellung der einreichungsrelevanten Dokumente werden diese im Rahmen des Dossier Managements identifiziert und ihre Abfolge für das geplante Dossier festgelegt. Für eine erfolgreiche Dossierplanung ist eine zentrale Abstimmung der involvierten Abteilungen nötig, ausgehend von einer gemeinsamen Sicht auf das geplante Dossier. Die Dossierplanung ist die zentrale Plattform zur gemeinsamen Abstimmung und muss den unterschiedlichen Anforderungen der Abteilungen Rechnung tragen.

<sup>86</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Managing the Lifecycle independently from the submission output format", 2007, Februar 2007, Informa Life Science Conference: Lifecycle Management of the eCTD, Paris

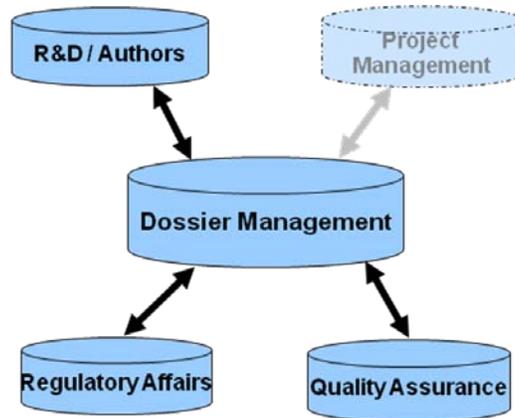


Abbildung 41 - Zentrale Funktion des Dossier Managements<sup>86</sup>

Von den Autoren der entsprechenden F&E - Abteilungen werden die dossier-relevanten Dokumente in der Regel in einem elektronischen Dokumenten-Management-System (eDMS) erstellt und bearbeitet. Die Dokumente werden im eDMS ihrem Inhalt entsprechend mit Attributen charakterisiert, um eine spätere Suche oder Sortierung z.B. Studienzuordnung zu gewährleisten. Anhand dieser Attribute identifiziert Regulatory Affairs nach Rücksprache mit den Autoren die einreichungsrelevanten Dokumente im eDMS. Für die eindeutige Zuordnung der Dokumente wird die Dokumentenidentifikationsnummer aus dem eDMS in das Dossier Management übernommen. Zur Anordnung der Dokumente innerhalb der Submission wird die CTD – Sektionsnummer benötigt. Die anschließende Abfolge der Dokumente im Dossier kann sich während der Planungsphase noch ändern und sollte entsprechend flexibel zu pflegen sein. Zur Charakterisierung der Dokumente werden zusätzlich zum Dokumentennamen, der Studientitel und die zugehörige Studiennummer mit aufgenommen. Zur Planung der Dossierproduktion werden u.a. der aktuelle Status der Dokumente (draft, reviewed, approved) und die erwartete Seitenzahl benötigt. Für die Ressourcenplanung wird das Datum einer vorläufigen Dokumentenversion, des finalen Dokuments sowie das voraussichtliche Publishingdatum gelistet. Für Einreichungen bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) kommen noch zusätzliche Information zu den Rohdaten (z.B. Case Report Forms, Clinical Datasets) und dessen Planung hinzu.

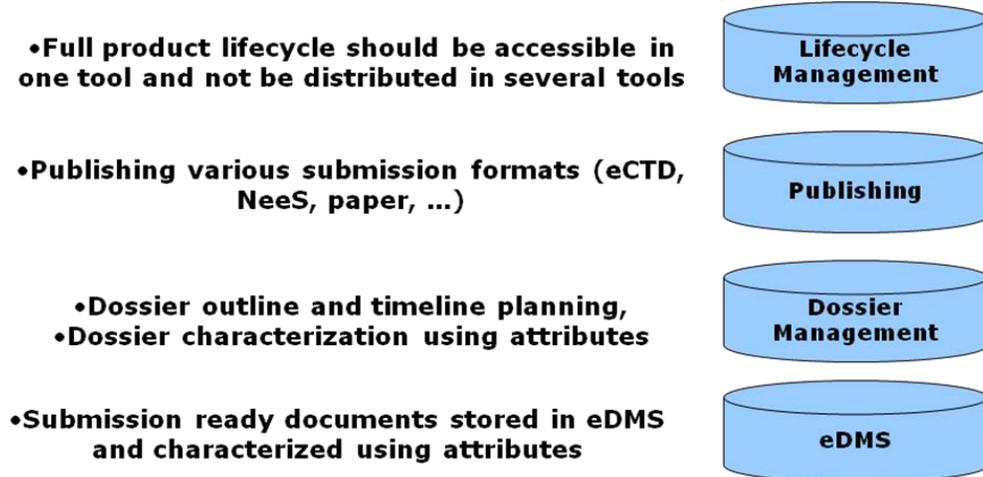


Abbildung 42 - Verschiedene Systemkomponenten der Dossierkompilierung<sup>87</sup>

<sup>87</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Transitioning to eCTD From Existing Paper Lifecycle", 2007, 8th DIA European EDM Conference, Prag

Im Rahmen des Dossier Managements werden zusammenfassend Informationen zur Dokumentenidentifikation, der Dokumenten- und Dossiercharakterisierung und des Statustracking inklusive der Zeitplanung gespeichert und den involvierten Abteilungen zur Verfügung gestellt. Ein Teil dieser Information kann direkt von den eDMS – Attributen übernommen werden, einige Angaben stehen jedoch erst nach der Fertigstellung eines Dokumentes fest und müssen später oft manuell in die Dossierplanung aufgenommen werden. Zusätzlich werden die entsprechenden Zeit- und Ressourcenplanungen für z.B. die Reporterstellung, Reportreview und Dossierproduktion benötigt um Auswirkungen etwaiger Änderung der Zeitlinien oder Überschneidungen der Ressourcen frühzeitig zu erkennen. Während der Dossierplanung werden zusätzlich zu den schon genannten Abteilungen noch Projektmanagement und Quality Assurance auf die vorhandenen Daten zugreifen.

Nach der Festlegung der endgültigen Dokumentenabfolge innerhalb des Dossiers wird die Dossierstruktur von Regulatory Affairs in die entsprechenden Publishingsysteme übertragen. Nach der Qualitätskontrolle und dem sich anschließendem finalen Publish wird die Einreichung produziert, an die Behörde versendet und als Teil des Lifecycles elektronisch archiviert.

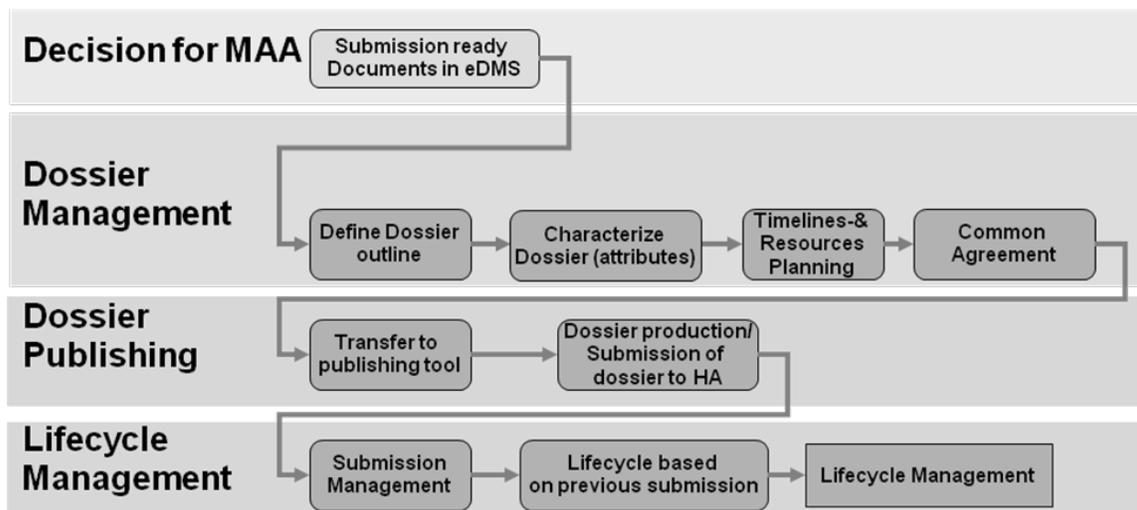


Abbildung 43 - Prozessablauf einer Neueinreichung<sup>86</sup>

## 7.4 Formatabhängigkeit des heutigen Lifecycle Managements

An eine Einreichung schließt sich das Lifecycle Management (LCM) an, welches typischerweise formatabhängig, auf Basis der vorangegangenen Einreichungen in z.B. Land XY und erst nach der Wahl des Einreichungsformates gepflegt wird (Abbildung 44). Für einen Formatwechsel wie z.B. beim Übergang von Papierdossiers hin zum eCTD oder von NeeS hin zum eCTD würde dies beispielsweise bedeuten, wenn das bestehende Publishingsystem nicht alle Formate unterstützt, das entweder eine Migration notwendig würde, um den früheren Lifecycle in dem neuen System zugänglich zu machen oder aber der Lifecycle in verschiedenen Systemen parallel gepflegt werden müsste. Im Fall unterschiedlicher Wirkstärken und Darreichungsformen würde die Parallelpflege kompliziert und unübersichtlich werden.

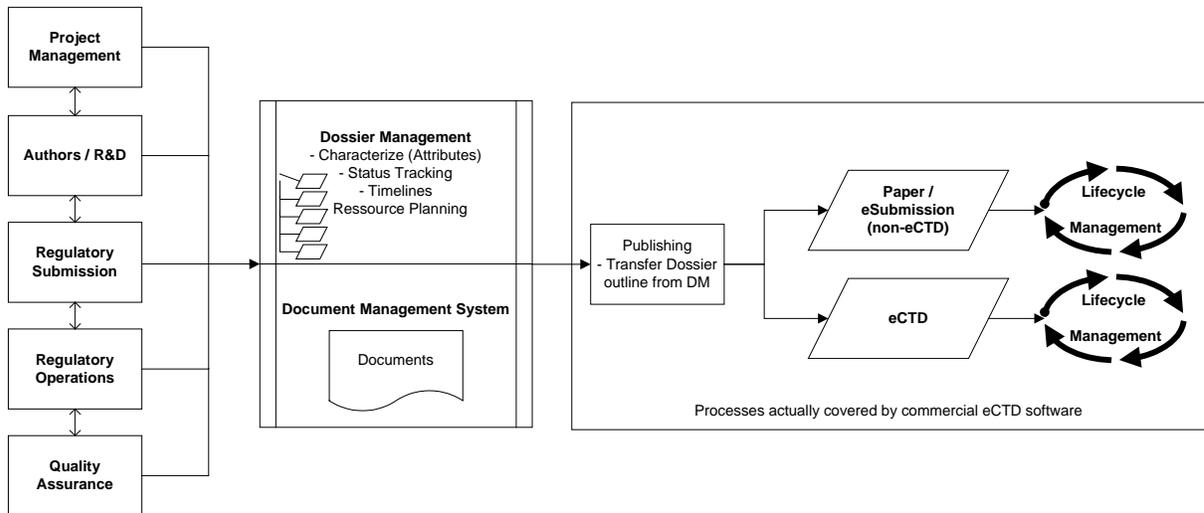


Abbildung 44 - Formatabhängiges Lifecycle Management<sup>88</sup>

Kommerzielle Softwareanbieter setzen mit ihren Anwendungen für die Dossiererstellung spät im Planungsprozess an. Mit Einführung des eCTD konzentrierten sie sich auf die Erstellung des neuen Ausgabeformates gemäß dem eCTD Standard. Mit dem Fokus auf das Publishingergebnis schien jedoch der Gesamtprozess mit seinen Planungsprozessen aus dem Blickfeld gerückt zu sein. Die Dossierplanung und dessen Abstimmung geschehen deutlich früher als erst während der Dossierzusammenstellung im Publishingsystem. Nur ein geringer Teil der späteren Dokumente wird zum Zeitpunkt der Dossierplanung bereits in einer vorläufigen oder finalen Version als Datei verfügbar sein. Die Softwareanbieter setzen mit dem Dossier- und Lifecycle Management oftmals erst nach dem Transfer der Dossierstruktur aus der Planung und der endgültigen Wahl des jeweiligen Dossierformates an. Jedoch existiert vorher ein komplexer Planungsprozess mit zahlreichen involvierten Abteilungen und daraus resultierenden gemeinsamen Schnittstellen. Da kaum entsprechende Softwarelösungen verfügbar sind, wird das eigentliche Dossiermanagement behelfsmäßig und teils manuell in anderen Anwendungen gepflegt. Dies geschieht meist außerhalb vorhandener Dokumenten-Management- oder Publishing – Systeme und das Ergebnis wird anschließend in die Publishingsysteme übertragen. Als der zentrale Schnittpunkt zwischen den Abteilungen muss es sehr unterschiedlichen Anforderungen entsprechen, weshalb das Dossier Management oftmals in gängigen und weit verbreiteten Softwareanwendungen z.B. der MS Office - Reihe betrieben wird. Zum Einsatz kommen Listen oder Tabellen in z.B. Excel, Word oder Project, welche Informationen zur Charakterisierung und Planung des Dossiers aufnehmen und verwalten. Aufgrund der vertrauten Programme können z.B. Autoren ihre Daten leicht kontrollieren. Die Datenmaske sollte dazu technisch simpel oder die Ansicht konfigurierbar sein um die Zusammenarbeit der Abteilungen zu vereinfachen und die Nutzung der Systeme zu fördern. Die Ansichten sollten den jeweiligen Aufgaben anzupassen sein und z.B. nicht benötigte Elemente ausblenden können.

<sup>88</sup> Übernommen von Schnitzler, J., Disselhoff, G., Schweim H., „Drug registration: From Paper to eCTD“, RAJ Pharma Nr 9 (2007)

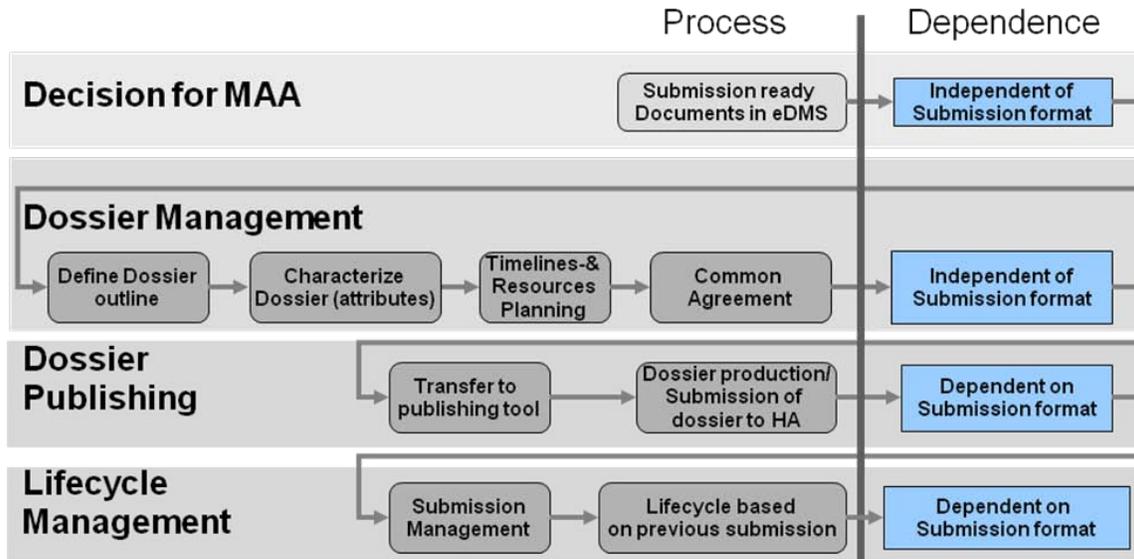


Abbildung 45 - Abhängigkeit des heutigen Lifecycles vom Übermittlungsstandard<sup>86</sup>

Regulatory Affairs benötigt einen technischen Blick auf das Dossier Management zur Charakterisierung und Planung der Einreichung und der Verwaltung aller relevanten Attribute. Projektmanagement interessiert in erster Linie der aktuelle Status und die Zeit- und Ressourcenplanung und sollte entsprechend andere Bereiche ausblenden können. Eine gemeinsame Abstimmung der resultierenden Dossierstruktur wird durch einen gemeinsamen Zugriff der Fachabteilungen möglich.

### 7.5 Innovativer Ansatz der Formatunabhängigkeit

In der Vergangenheit stellte die Formatabhängigkeit des Lifecycle Managements aufgrund des einzigen Einreichungsformats Papier keine Schwierigkeit dar. Für zukünftige Wechsel des Einreichungsformats oder gleichzeitige Einreichung in unterschiedlichen Formaten würde dies jedoch zukünftig Migrationen oder zumindest erheblichen Mehraufwand durch Parallelpflege in verschiedenen Systemen bedeuten.

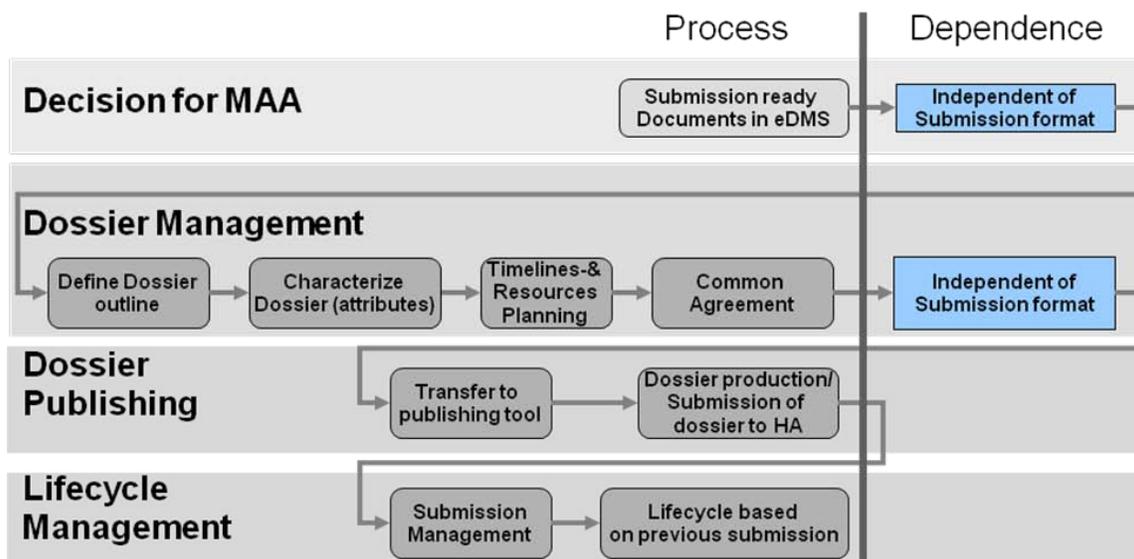


Abbildung 46 - Lifecyclepflege unabhängig vom Übermittlungsstandard im Dossier Management<sup>86</sup>

Eine Formatbeständigkeit wie lange Zeit für Papier war für elektronische Standards nicht zu erwarten und neue Standards könnten durch die schnelle technische Entwicklung deutlich kürzer aufeinanderfolgen. Eine wachsende Anzahl an Mitgliederstaaten für harmonisierte Einreichungsstandards und die Forderung nach größeren Geltungsbereichen auch außerhalb der Humanarzneimittelzulassung kann zahlreiche Änderungen in den Spezifikationen bedeuten.

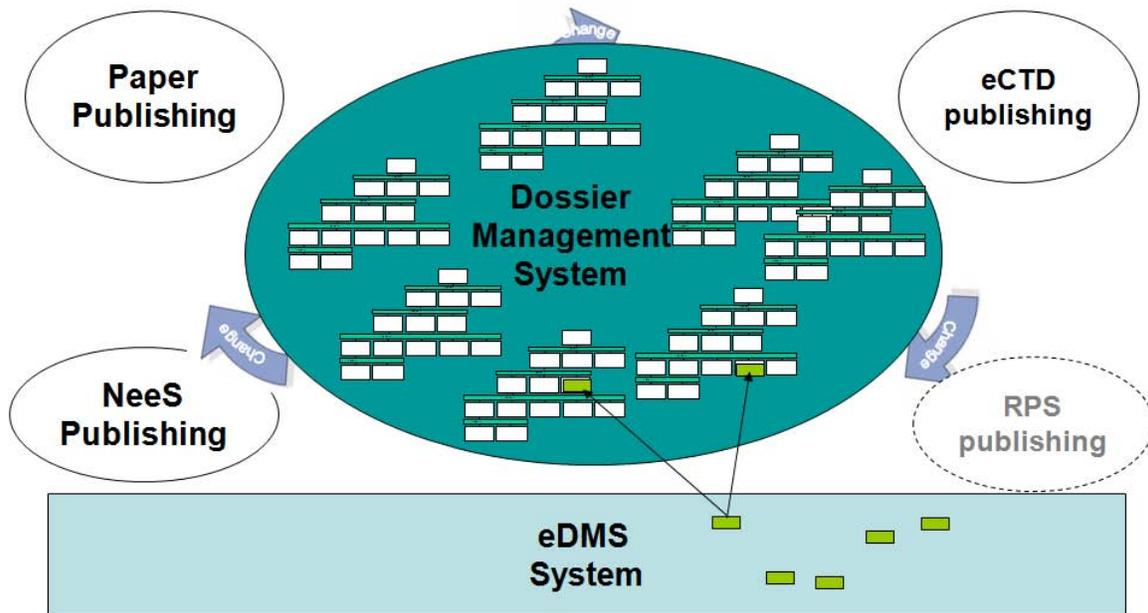


Abbildung 47 - Systemumgebung elektronisches Publishing<sup>89</sup>

Eine Weiterentwicklung der bestehenden Standards wird möglicherweise RPS (Regulated Product Submission) heißen und befindet sich noch in der Entwicklung. Dieser Standard beispielsweise soll für jegliche regulatorische Einreichungen auch außerhalb von Humanarzneimitteln gelten, wie z.B. für Veterinärarzneimittel, Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel. Problematisch könnte jedoch die Anwendung vieler verschiedener Standards parallel bedeuten, wenn - wie zu erwarten - nicht alle Länder relativ zeitgleich auf neue Standards wechseln. So ist zu erwarten, dass der aktuelle eCTD Standard v3.2.2 noch viele Jahre nach der Einführung des Nachfolgestandards eCTD v4 immer noch in vielen Ländern zur Anwendung kommen wird, wahrscheinlich begründet durch seine geringere Komplexität und verbundenem Aufwand und Kosten.

Um möglichst nicht bei zukünftigen Wechseln der elektronischen Standards wiederholend die bestehenden Daten zu migrieren, wäre ein Lifecycle Management unabhängig vom Einreichungsformat wünschenswert. Die einzelne Einreichung in ihrem einmal festgelegten Format würde das Transportmedium für den Informationsaustausch zwischen Industrie und Behörde darstellen. Dieses Format ist definiert durch die jeweils aktuellen Anforderungen der Behörde, welche sich im Laufe des Produktlebenszyklus ändern können. Das Lifecycle Management Format eines Produkts hingegen sollte über die Produktlebensdauer stabil und damit möglichst unabhängig vom jeweiligen gewählten Einreichungsformat gepflegt werden, um Lücken in der Lebenszyklusansicht oder erforderliche Migrationen zu vermeiden und eine Lesbarkeit für mindestens die Dauer des Produktlebenszyklus sicherzustellen oder idealerweise auch darüber hinaus während der Archivierungsfristen.

Das Dossier Management bietet aufgrund seiner prozessbedingten Formatunabhängigkeit einen optimalen Ausgangspunkt für Einreichungen jeglicher Formate. Wird der Lebenszyklus auf Ebene

<sup>89</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Transitioning To eCTD-only Submissions in the EU: Lifecycle Management Issues", 2007, 6th Annual DIA Electronic Submissions Conference, San Diego(USA)

des Dossier Managements gepflegt, kann bis zur Übertragung der Dossierstruktur in die entsprechenden Publishingsysteme und der damit verbundenen Formatfestlegung, übergreifend für alle geplanten Formate ein einziger Lifecycle gepflegt werden.

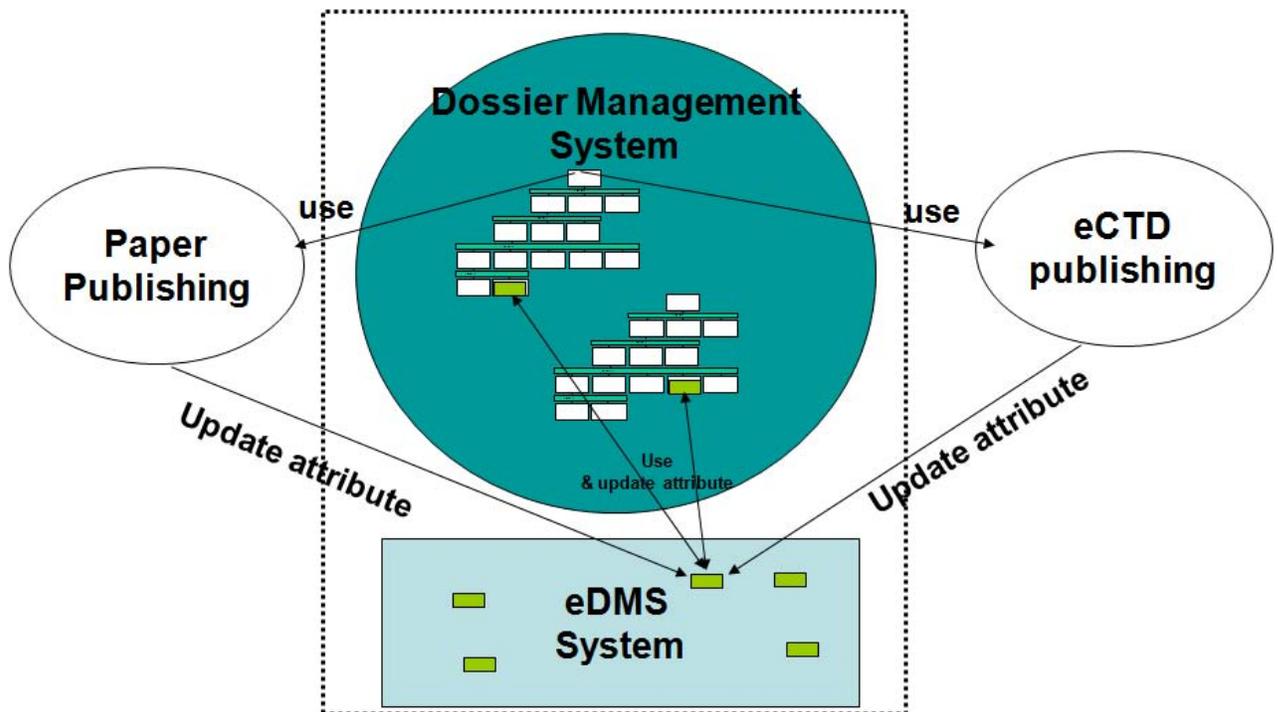


Abbildung 48 - Lifecyclepflege außerhalb des Publishing<sup>89</sup>

Der Dokumentenlifecycle sollte unabhängig von dem späteren Ausreichungsstandard geschehen und in einer möglichst stabilen Struktur gepflegt werden. Gut geeignet sind dafür z.B. Strukturen, welche sich an der Organisationsstruktur oder an den Prozessen orientiert und somit möglichst unabhängig von externen Einflüssen auf Einreichungsstandards ist. Folglich sollte vermieden werden eine starre Einreichungsstruktur wie auch z.B. die eCTD Struktur im Dokumenten Management System abzubilden, da bei etwaigen Änderungen diese entsprechend in beiden Systemen im DMS und Publishing nachgezogen werden müssten.

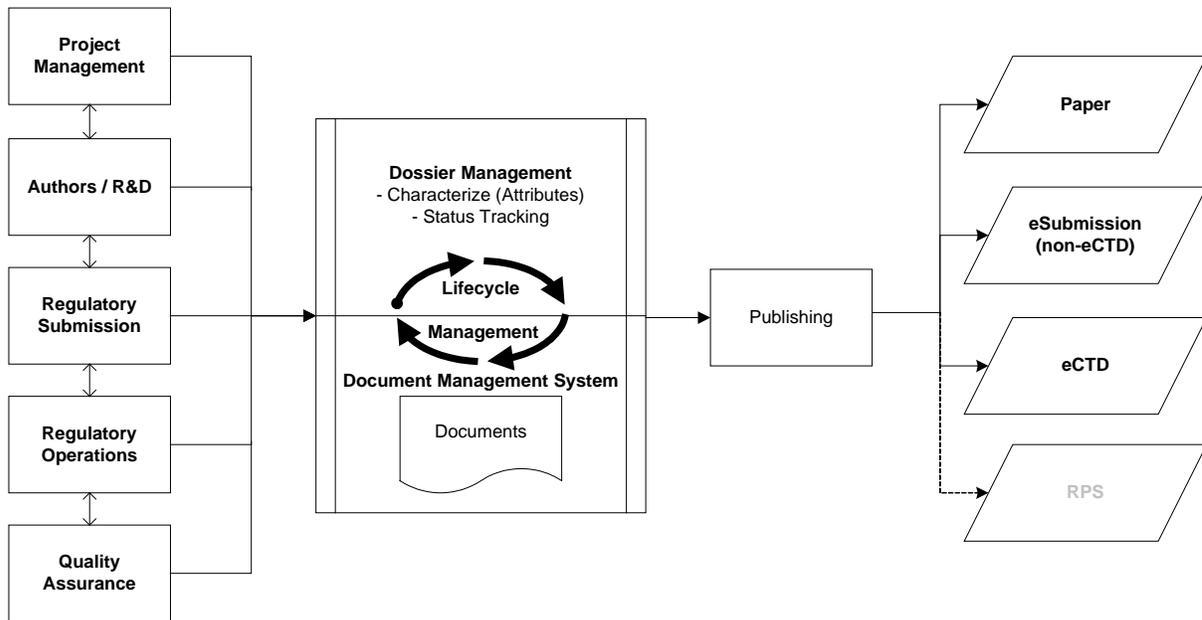


Abbildung 49 - Formatunabhängiges Dossier- und Lifecycle Management<sup>89</sup>

## 7.6 Formatunabhängigkeit und inhaltliche Generalisierung

Um eine möglichst einfache Wiederverwendbarkeit von Dokumenten und ganzen Einreichungen in verschiedenen Regionen zu ermöglichen, sollte neben der Formatunabhängigkeit natürlich auch der Inhalt möglichst unspezifisch für eine jeweilige Region oder Land sein. Im Detail bedeutet dies z.B. spezifische Kopf- und Fußzeilen mit regionalen oder nationalen Zulassungsnummern oder Handelsnamen zu vermeiden. Anstattdessen sollte z.B. der INN verwendet werden und auf die Verwendung von spezifischen Sektionsnummern vermieden werden und jedes Dokument von Sektion 1 an aufgebaut werden. Nötige spezifische Sektionsnummern können dann später im Publishingschritt automatisch in der Kopfzeile hinzugefügt werden. So lassen sich Dokumente leicht für mehrere Regionen verwenden, solange die inhaltlichen Anforderungen gleich oder sehr ähnlich sind. Ergänzend zum Master-Dossier-Konzept können so möglichst viele Dokumente allgemeingültig aufgesetzt werden.

## 7.7 Master-Dossier-Konzept

Ähnlich dem Master-Dossier-Konzept soll ein allgemeingültiges Dossier erstellt werden und von diesem ausgehend alle anderen Ausgabeformen generiert werden. Unabhängigkeit von z.B. Datei- und Ordnernamen oder anderen technischen Besonderheiten, welche sich regelmäßig und schnell ändern können und dadurch ein Systemupdate bedeuten würden. Dossiererstellung sollte sich am Prozess orientieren und die Dokumente nach den Prozessen strukturieren.

Dokumentenerstellung unabhängig vom späteren Einreichungsformat, d.h. Dokumente sollten nicht mit eindeutigen Strukturmerkmalen wie z.B. Sektionsnummern oder länderspezifischen Produktnamen eindeutig auf lediglich einen Standard festgelegt werden. Die Struktur der Einreichung z.B. sollte nicht ins DMS übernommen werden ebenso wenig wie Datei- oder Ordnernamen. Bei jeglichen Änderungen innerhalb dieser Struktur müssten diese im DMS nachgezogen werden und eventuell auch auf bestehende Dokumente angewendet werden.

Der Life Cycle sollte auf inhaltlicher Ebene, also im DMS auf Dokumentenebene gepflegt werden und nicht im Publishing auf Dossierebene.

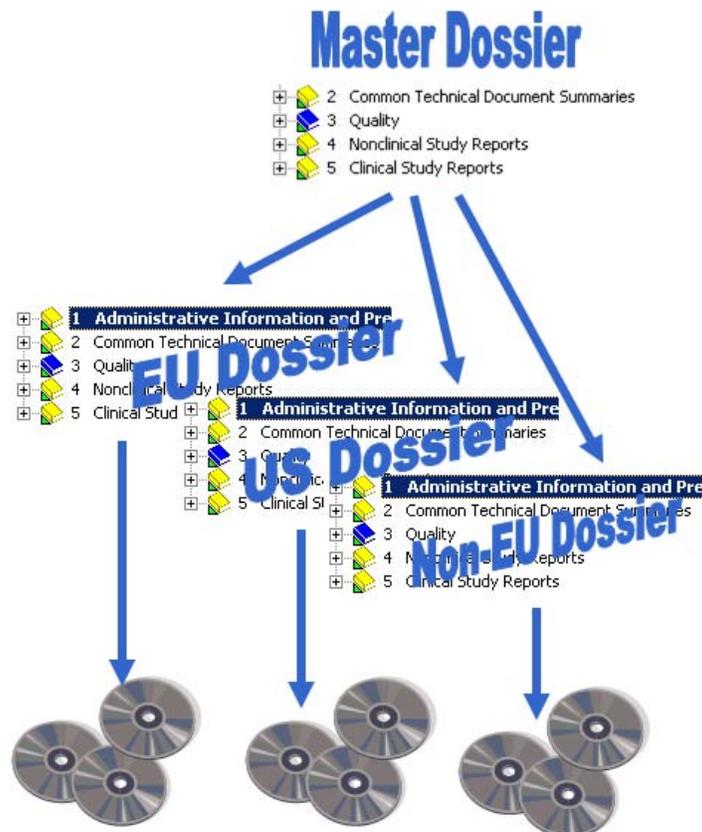


Abbildung 50 - Master Dossier Konzept für Modul 2-5 und Klonierung der regionalen Dossiers

## 7.8 Systemkomponenten & -szenarien

Es sind verschiedene Szenarien für die Systemaufstellung der vier Aufgabenbereiche Dokumenten Management, Dossier Management, Publishing und Lifecycle Management denkbar:

### 1) Kombiniertes Publishing und Lifecycle Management

Die einreichungsrelevanten Dokumente werden im DMS gespeichert und anschließend im Rahmen des Dossier Managements zusammengestellt. Die Dossierstruktur wird nach gemeinsamer Abstimmung ins Publishingsystem übertragen, wo nach finalem Publish, ausgehend von der vorangegangenen Einreichung das Lifecycle Management gepflegt wird. Dieses Model spiegelt den aktuellen Ist-Zustand zahlreicher Firmen aufgrund seiner Aufteilung durch die chronologische Erstschaftung der verschiedenen Systeme wieder. Für das Dossier Management kann aufgrund der separaten Stellung Software verwendet werden, welche den verschiedenen Anforderungen der Abteilungen gerecht wird. Die separaten Systeme beinhalten jedoch Redundanzen, wie z.B. wird die Dossierstruktur vom Dossier Management zum Publishingsystem übertragen und die Charakterisierung der Dokumente wird vom DMS zum Dossier Management übertragen. Das Lifecycle Management wird basierend auf der vorangegangenen Einreichung formatabhängig gepflegt.

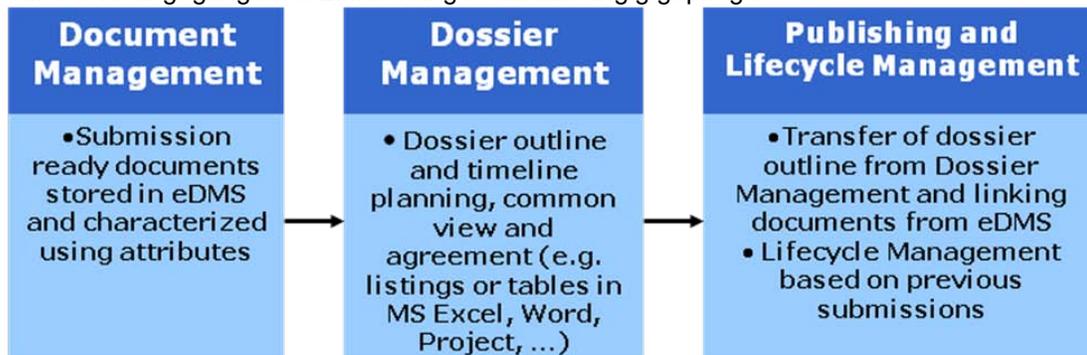


Abbildung 51 – Option 1: Kombiniertes Publishing und Lifecycle Management<sup>90</sup>

### 2) Kombiniertes Dokumenten- und Dossier Management und kombiniertes Publishing und Lifecycle Management

Bei diesem Model geschieht die Dossierplanung innerhalb des DMS. Die Redundanz der übertragenen Attribute zur Charakterisierung der einreichungsrelevanten Dokumente ist vermieden, jedoch bleibt die anschließende Übertragung der Dossierstruktur zum Publishingsystem. Weiterhin wird der Lifecycle formatabhängig basierend auf der vorangegangenen Einreichung gepflegt.

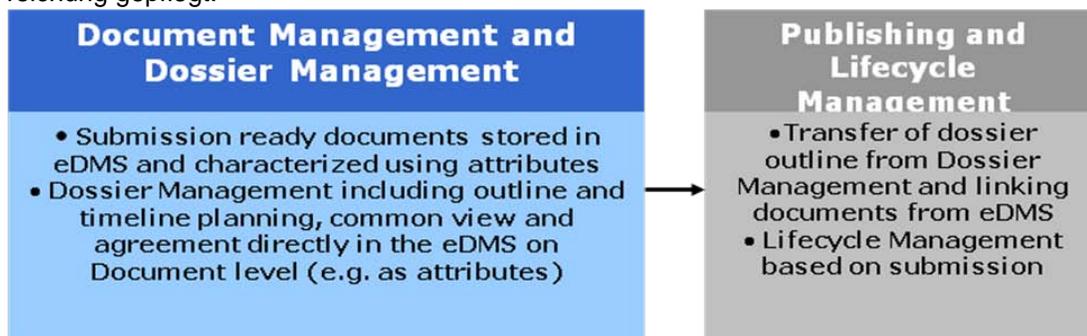


Abbildung 52 – Option 2: Kombiniertes Dokumenten- und Dossier Management und kombiniertes Publishing und Lifecycle Management<sup>90</sup>

<sup>90</sup> Übernommen von Schnitzler, J., “eCTD Submission Overcoming Initial Hurdles”, 2007, 19<sup>th</sup> Annual DIA EuroMeeting, Wien

### 3) Kombiniertes Dossier-, Lifecycle Management und Publishing

Bei diesem Szenario ist einzig das DMS separiert. Das Dossier Management ist als Teil des Publishing- und Lifecycle Management Systems für Autoren, Projektmanagement und QA nicht standardmäßig erreichbar. Die Redundanz der Attribute übertragen aus dem DMS bleibt bestehen, jedoch kann die Dossierstruktur aus dem Dossier Management direkt im Publishing genutzt werden. Das Lifecycle Management könnte als Teil des Dossier Managements unabhängig vom späteren Einreichungsformat gepflegt werden.

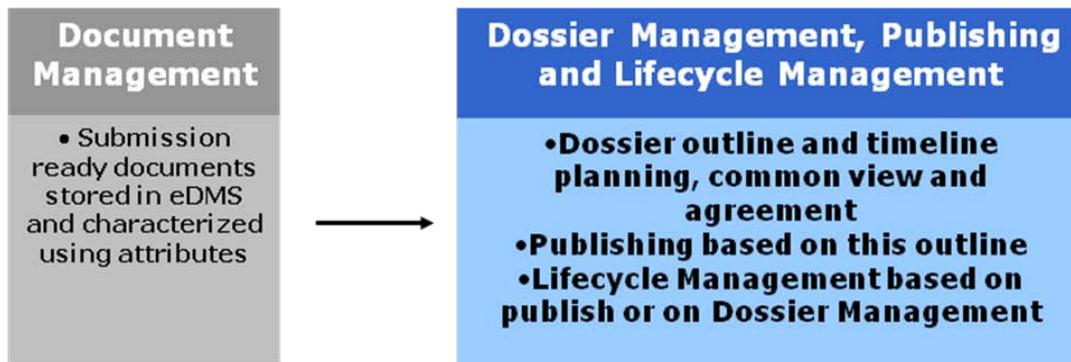


Abbildung 53 - Option 3: Kombiniertes Dossier-, Lifecycle Management und Publishing<sup>90</sup>

### 4) Kombiniertes System mit separatem Publishing

Ein zentraler Zugriff auf die kombinierten Systeme wäre möglich, da das DMS allen beteiligten Abteilungen zugänglich ist. Die Datenredundanz ist bis auf die Übertragung der Dossierstruktur abgebaut. Das Lifecycle Management kann als Teil des Dossier Managements unabhängig vom gewählten Einreichungsformat gepflegt werden und das Publishing-System kann aufgrund seiner separaten Stellung an neue Standards angepasst und gegebenenfalls ausgetauscht werden.

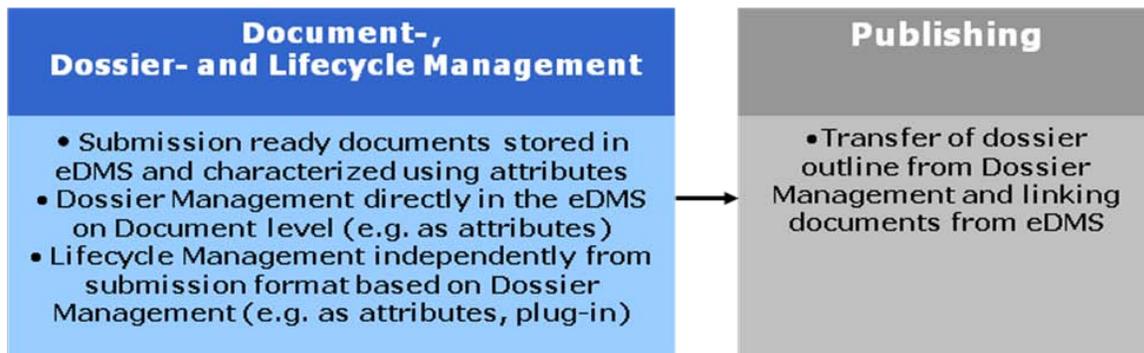


Abbildung 54 - Option 4: Kombiniertes System mit separatem Publishing<sup>90</sup>

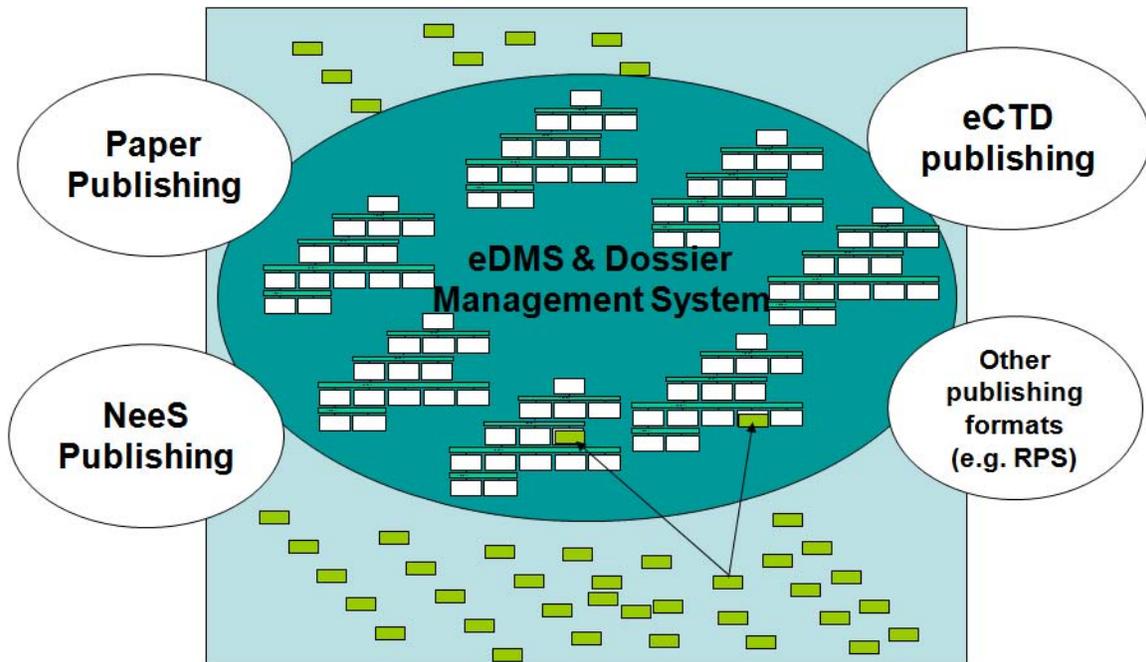


Abbildung 55- Kombiniertes System mit separatem Publishing<sup>89</sup>

## 7.9 Strategie der Formatunabhängigkeit

Trotz der aktuellen Herausforderung den Einreichungsstandard von Papier auf eCTD zu wechseln, sollte der Fokus nicht kurzfristig ausschließlich auf eCTD, sondern vielmehr langfristig auf vollelektronisch ausgerichtet werden. Eine optimale Implementierung von eCTD muss nicht gleichzeitig eine optimale Vorbereitung auf zukünftige elektronische Standards bedeuten. Die Anzahl der elektronischen Einreichungsstandards wird zukünftig eher zunehmen und somit die Anzahl von mindestens 6 großen Initiativen (eCTD, DAMOS, CANDIA, SEDAMM, MERS, MANSEV) in den letzten 20 Jahren übertreffen. Umso wichtiger erscheint es, flexibel auf neue Standards reagieren zu können und die Systemkomponenten entsprechend aufzustellen. Eine konkrete Empfehlung eines der vorgenannten Systemszenarien ist nicht möglich, da die optimale Lösung immer abhängig von der gegenwärtigen Situation der Systemumgebung der jeweiligen Firma sein wird. Jedoch sprechen bei einer langfristigen Ausrichtung zahlreiche Argumente für ein Lifecycle Management unabhängig vom gewählten Einreichungsformat. Dies könnte z.B. durch einen vom Lifecycle Management separierten Publishingprozess erzielt werden, um die sich zeitlich häufig ändernde Komponente vom langfristig stabilen Lifecycle Management abzukoppeln. Mit dem Fokus der Ausrichtung auf vollelektronische Einreichungen bei der Implementierung neuer Systeme und Prozesse sollten die zukünftigen Herausforderungen ohne den wiederholenden Aufwand der Umstellung vom Papier auf elektronisch möglich sein.

Zusätzlich zu den schon genannten Herausforderungen werden zukünftig noch z.B. die Darstellung des komplexen MRP und DCP Lifecycles gehören und auf längere Sicht ein Wechsel von den bestehenden Dokumenten-Management-Systemen hin zu Content-Management-Systemen einen deutlichen Einfluss auf die bestehenden Prozesse nehmen.

### Submission format (external use)

- Transport container for the information exchange with health authority
- Not a container for lifecycle management, as it might change and end in several formats
- Specific for regional requirements
- Depending on current authority requirements
- Exchangeable



### Lifecycle format (internal use)

- Internal standard for maintaining product lifecycle
- Granular files / objects
- Flexible structure / fragmentation
- Modular approach
- Supporting Master-Dossier-Concept
- Several submission formats feasible
- Long term stability
- Long-term archiving

Abbildung 56 - Vergleich Submissionformat und Lifecycleformat<sup>89</sup>

## 8 Zukünftige Standards

Der eCTD Standard existiert nun seit 2003 und wurde in den USA in mittlerweile mehr als 250.000 eCTD Sequenzen verwendet (siehe 5.4) und in Europa alleine in 2010 in über 30.000 Sequenzen (siehe 5.2). Diese Zahlen verdeutlichen auch die gesammelte Erfahrung im Laufe der Jahre und damit der Forderung nach Nach- bzw. Verbesserung des eCTD Standards und breiterer Anwendung auch in anderen Bereichen, wie z.B. bei Medizinprodukten, Tierarzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffen und Kosmetika. Speziell die FDA hat, aufgrund ihrer Verpflichtungen zur Effizienzsteigerung gemäß PDUFA IV, ein starkes Interesse schnellstmöglich einen Folgestandard zu entwickeln und zeitnah zu implementieren.

### 8.1 Entwicklung des eCTD Standards Version 4.0 (Next Major Version - NMV)

Im Jahr 2008 hat das ICH Steering Committee die Entwicklung der Version 4 des eCTD Standards befürwortet und gleichzeitig eine Änderung der Rolle von ICH in dieser Entwicklung bekanntgegeben.<sup>91</sup> Zukünftig sollte die Entwicklung des technischen Standards extern geschehen mit Hilfe von Standard-entwickelnden Organisationen (Standard Developing Organisation – SDO) wie z.B. Health Level 7 (HL7), International Organization for Standardization (ISO) oder European Committee for Standardization (CEN). Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass ausreichend Ressourcen und technisches Know-how zur Verfügung steht, was innerhalb der ICH Expertengruppen nicht immer gewährleistet werden konnte.

Alle drei ICH Regionen wurden aufgerufen ihre Anforderungen an die nächste Version des eCTD Standards zu definieren und einige gemeinsame Anforderungen kristallisierten sich heraus:

- Bidirektionale Kommunikation (Industrie – Behörde und Behörde – Industrie)
- Bessere Abbildung von komplexen Lebenszyklen z.B. von parallelen Einreichungen
- Vermehrter Einsatz und mögliche Änderung von Metadaten
- Verbesserte Möglichkeiten zur Querverweisung
- Querverweisung zwischen Einreichungen und Produkten
- Flexiblere Einbindung regionaler Anforderungen

Der zukünftige eCTD Standard wird auch weiterhin Inhaltlich auf den bestehenden CTD Standard für die Dossierstruktur der Humanpharmazeutika aufbauen. Generell wurde jedoch gefordert einen flexibleren technischen Standard zu entwickeln, welcher nicht auf eine fixe Struktur zugeschnitten ist, sondern flexibel für verschiedenste Strukturen angewendet werden kann. ICH wird allerdings lediglich die Anwendung für Humanarzneimittel definieren, aber ein weiterer Nutzen wäre durchaus denkbar wie z.B. für die Genehmigung von klinischen Studien (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) oder pädiatrischen Prüfplänen (Paediatric Investigational Plan – PIP) oder auch außerhalb der Humanarzneimittel.

Die technische Grundlage der nächsten Version des eCTDs wird auf dem extern von HL7 entwickelten Standard Regulated Product Submission (RPS) basieren. Dieser Standard wird ein XML Schema zur Verfügung stellen, welches nicht ICH spezifisch ist, aber in der Implementierung und Anwendung von ICH weiter spezifiziert werden kann.

Die angedachten Zeitlinien um Step 4 für den zukünftigen eCTD Standard in Version 4.0 zu erreichen, mussten bereits mehrmals angepasst werden, da es in der Entwicklung des technischen Standards zu Verzögerungen kam.

---

<sup>91</sup> Vgl. ICH, “Multidisciplinary Guidelines”, 2008, <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>, Stand: 22.12.2011

Die aktuelle Zeitplanung der Meilensteine für eCTD Version 4.0 sieht wie folgt aus:

Tasks	2012												2013												2014											
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
<b>ICH Meeting</b>	JF					US							EU				JF								US					EU						
<b>HL7 Ballot</b>																																				
<b>Draft ICH Implementation Guide</b>																																				
Draft																																				
Review																																				
Sign-off for Step 2 for Testing																																				
<b>Testing Preparation</b>																																				
Public Awareness Preparation																																				
Obtain Testing Tool																																				
<b>Step 2 for Testing (Beta Test)</b>																																				
Conduct testing																																				
Submit ICH comments to HL7																																				
Confirm ICH comments are addressed																																				
Evaluate Go/No-go for Step 2																																				
<b>Step 2</b>																																				
Update IG draft v1 to v2																																				
Sign-off																																				
<b>Step 3</b>																																				
Preparation																																				
Public Comment gathering																																				
Comment reconciliation																																				
<b>Step 4</b>																																				
Update Step 2 IG																																				
Sign-off																																				

Abbildung 57 - ICH M8 eCTD v4.0 Timelines<sup>92</sup>

Demnach ist frühestens Ende 2014 mit einer Implementierung zu rechnen.

## 8.2 ICH Anforderungen an eCTD Version 4.0

Folgende Auswahl von ICH Anforderungen<sup>93</sup> zur neuen Version 4 des eCTD Standards sollen einige der neuen Merkmale verdeutlichen und Verbesserungen aktueller Funktionalität aufzeigen:

### 8.2.1 Regulatorische Aktivität

ICH002	APPLICATION LIFE-CYCLE	It must be possible to define a 'Regulatory Activity' to which a group of sequences will belong
--------	------------------------	---

Besonders die Behörden haben ein Interesse daran, die individuellen eCTD Sequenzen sinngemäß nach einer regulatorischen Aktivität sortieren zu können um z.B. alle Sequenzen zu einem bestimmten Änderungsantrag gemeinsam betrachten zu können.

<sup>92</sup> Übernommen von ICH, "M8 EWG Meeting", 2012, 7 June 2012, ICH Meeting Fukuoka

<sup>93</sup> Vgl. ICH, "eCTD Next Major Release Business Requirements Collation (11-NOV-10)", 2010, 11. November 2010, [http://estri.ich.org/ICH\\_eCTD\\_NMV\\_Requirements-V4-0.pdf](http://estri.ich.org/ICH_eCTD_NMV_Requirements-V4-0.pdf), Stand: 22.12.2011

## 8.2.2 Produktübergreifendes Life Cycle Management

ICH004	APPLICATION LIFE-CYCLE	The message should support the ability to provide one sequence to multiple regulatory activities which may span more than one application.
--------	------------------------	--

Mit der Einführung der neuen Variation Regulation 1234/2008<sup>94</sup> und den damit verbundenen Möglichkeiten zur Gruppierung von bestimmten Änderungsanträgen, wurden entsprechende technische Lösungen gefordert. Der heutige eCTD Standard kann dies leider nur bedingt in Form von manuellen Umwegen liefern, da er technisch auf die Anwendbarkeit zu jeweils einem spezifischen Produkt limitiert ist und nicht eine Einreichung für mehrere Produkte verarbeiten kann. In Zukunft wäre es wünschenswert bei Gruppierungen nur noch einen Antrag zu stellen, welcher auf alle entsprechenden Produkte angewendet werden kann.

## 8.2.3 Abbildung der unterschiedlichen Life Cycle Konzepte

ICH008	APPLICATION LIFE-CYCLE	Compatible both to US/EU product-wise lifecycle and to Japan application-wise lifecycle.
--------	------------------------	--

Die Unterschiede im Lebenszykluskonzept zwischen den USA, Europa und Japan müssen entweder im zukünftigen Standard abbildbar sein oder vorher harmonisiert werden. Es scheint zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich, dass sich die drei ICH Regionen in Zukunft auf ein gemeinsames Konzept zur Darstellung des Lebenszykluses einigen können.

## 8.2.4 Langzeitarchivierung

ICH009	ARCHIVE	It must be possible to review and to archive the sequence without need for transformation
--------	---------	---

Die Langzeitarchivierung von elektronischen Einreichungen wurde lange ignoriert und nur mit geringer Priorität verfolgt. Obwohl Ansätze von technischen Lösungen vorhanden waren, wurde dieses Thema nur sehr langsam angegangen. Einige wenige Behörden z.B. nutzen jedoch schon seit Jahren die Möglichkeit zur Langzeitarchivierung im PDF/A Format, einer Abwandlung des PDF v1.4 Formats. Da im eCTD wiederum sehr lange nur PDF v1.4, aber z.B. nicht das PDF/A akzeptiert wurde, mussten diese Dokumente vor der Archivierung erst noch umgewandelt werden. Diese Umwandlung verursachte oftmals Probleme, da z.B. jegliche Querverweise zwischen Dokumenten verlorengehen. Um die Problematik der Langzeitarchivierung endlich aktiver anzugehen, wurde diese Anforderung von ICH mit aufgenommen.

## 8.2.5 Wiederverwendbarkeit von Dokumenten

ICH022	DOCUMENT REUSE	The message should support the reuse of electronic files from a previously submitted instance within an application.
--------	----------------	--

Ein Grundsatz des zukünftigen Standards ist die Wiederverwendbarkeit von schon übermittelten Daten. Schon vorgelegte Daten sollten nicht erneut eingereicht werden müssen, sondern stattdessen sollte eine Referenzierung auf die bestehenden Daten möglich sein.

<sup>94</sup> Vgl. EC, "COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008", 2008, 24 November 2008, [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2008\\_1234/reg\\_2008\\_1234\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf), Stand: 22.12.2011

## 8.2.6 Produktübergreifende Referenzierung

ICH024	DOCUMENT REUSE	It must be possible to include by reference, a file that physically resides in another sequence / regulatory activity / application (e.g.. cross-product submission support)
--------	----------------	--

Und die Wiederverwendbarkeit sollte nicht nur innerhalb eines Produktes möglich sein, sondern auch produktübergreifend um z.B. die Anwendung von Gruppierungen gemäß der Variation Regulation zu vereinfachen.

## 8.2.7 Einmalige Übermittlung der Daten

ICH040	HARMONISATION	Files should only need to be submitted once to a Health Authority and can be included by reference in multiple sequences to support multiple regulatory actions even across applications
--------	---------------	--

Wie schon in Anforderung ICH022 und ICH024 gelistet, sollen Dokumente idealerweise in Zukunft nur einmal an die Behörde übermittelt werden, egal wie oft und für welche Produkte sie verwendet werden. Dies würde offensichtlich ebenfalls einen großen Einfluß auf die Erstellung dieser Dokumente haben, da sie möglichst produktunspezifisch erstellt werden sollten, um eine einfache Wiederverwendung zu ermöglichen. Demnach sollten z.B. Produktnamen oder spezifische eCTD Sequenznummern in Dokumenten vermieden werden.

## 8.2.8 Life Cycle von Querverweisen

ICH045	HYPERLINKING	When a file is replaced, hyperlinks referencing that file can be redirected to the 'replacement' file or retired.
--------	--------------	---

Dies ist eine technische Limitierung des aktuellen eCTD Standards und des verwendeten PDF Formates für die Dokumente. Querverweise zwischen Dokumenten werden zwar als relative Verweise, d.h. ohne das Quellmedium kennen zu müssen, gesetzt. Jedoch sind Querverweise spezifisch auf eine bestimmte Version eines Dokumentes gesetzt und wenn z.B. eine neue Version dieses Dokumentes eingerichtet wird, verweisen bestehende Dokumente immer noch auf die vorangegangene Version des Dokumentes. Im schlimmsten Fall würde auf nicht mehr gültige Informationen verwiesen, wenn z.B. ein Dokument aus der Struktur entfernt wurde, wie in Abbildung 58 gezeigt:

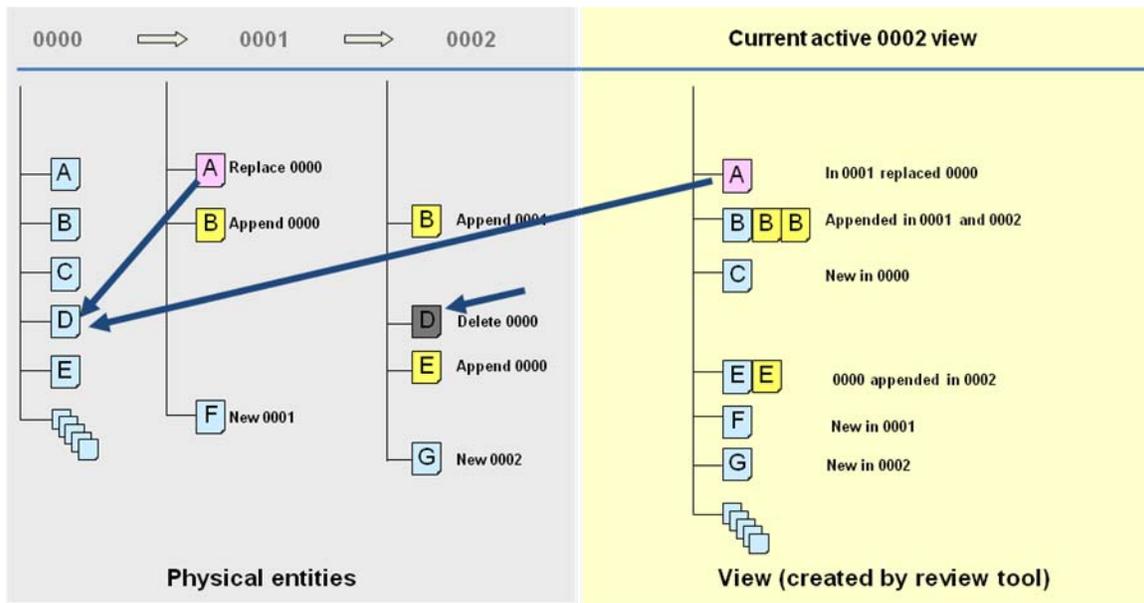


Abbildung 58 - Problematik der Querverweise im weiteren Life Cycle

Es werden zurzeit verschiedene Ansätze diskutiert um dieses Problem technisch zu lösen, jedoch scheint es schwierig unter weiterer Verwendung von PDF Dokumenten.

### 8.2.9 Life Cycle von Metadaten

ICH054	LIFECYCLE	The message should provide the ability to unassign meta-data previously submitted, e.g., related sequences, submission type, operation attribute, manufacturer name, etc.
--------	-----------	---

Eine weitere technische Limitierung des aktuellen eCTD Standards ist die Unveränderbarkeit der Metadaten. Sind diese einmal übermittelt, können sie bei Bedarf im Life Cycle nicht mehr geändert werden, es sei denn über den manuellen Umweg der Löschung und Neuübermittlung. Einfache Beispiele wären die Namensänderung eines Antragsstellers oder Herstellers.

### 8.2.10 Änderung der Granularität während des Life Cycles

ICH057	LIFECYCLE	Replacement of multiple leafs with single leaf and vice versa should be supported in eCTD.
--------	-----------	--

Ebenfalls nur über einen manuellen Umweg möglich ist zurzeit die Ersetzung eines Dokumentes mit mehreren und andersherum von mehreren Dokumenten durch eines. Dies kann derzeit nur über den Bruch des Life Cycles des Dokumentes geschehen, da der eCTD Standard keine ein-zu-vielen und vielen-zu-eins Beziehungen vorsieht. Dokumente können somit immer nur einen sequentiellen ein-zu-eins Life Cycle haben. Dies soll im zukünftigen Life Cycle geändert werden.

### 8.2.11 Physikalische Ordnerstruktur

ICH063	PHYSICAL FILE RULES	The physical file structure. (file/folder structure) should be minimal
--------	---------------------	--

Die physikalische Ordnerstruktur des eCTDs hat in der Vergangenheit immer wieder zu Problemen in der technischen Validierung geführt. Entweder wurden Namenskonventionen nicht einge-

halten oder es waren erst gar keine definiert aufgrund einer freien Wahl der Granularität seitens des Antragsstellers für bestimmte CTD Sektionen. Diese aufwendige Pflege und Validierung einer komplexen Ordnerstruktur soll in Zukunft durch eine flache vereinfachte ordnerstruktur ersetzt werden, da die zusätzlichen Informationen der Struktur und Namen der Ordner in Form von Metadaten abgebildet werden können. Die Kehrseite wiederum wird sein, dass eine manuelle Betrachtung des eCTDs ohne Software kaum noch möglich sein wird aufgrund der hohen Anzahl an Dokumenten in flachen Ordnerstrukturen. Jedoch erlaubt die zu erwartende komplexe technische Lösung für den zukünftigen eCTD Standard, womöglich ohnehin keine manuelle Betrachtung außerhalb von spezieller Software.

### 8.2.12 Unabhängigkeit von der Struktur

ICH067	SCOPE	Allow the capacity to modify the ICH CTD organizational structure (ToC) without modifying or changing the eCTD message structure
--------	-------	--

Dies war einer der Hauptgründe warum bisher versucht wurde, den bestehenden eCTD Standard möglichst lange unverändert zu belassen. Jegliche Änderung der CTD Struktur erforderte ebenfalls eine Änderung der eCTD Struktur und dadurch bedingt aller Softwaretools egal ob zur Erstellung, Validierung oder Betrachtung von eCTDs. Da es sich um validierte System handelt, erfordert jede Änderung eine Überprüfung der Implementierung und Funktionalität in Form einer sogenannten Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) und Performance Qualification (PQ) und entsprechender Dokumentation der durchgeführten Tests.

### 8.2.13 Vernetzung mit anderen Standards

ICH069	STANDARDS	The message should interoperate with other healthcare standards, e.g. use controlled vocabularies from established standard-based vocabularies
--------	-----------	--

Gemeint ist die Vernetzung mit anderen elektronischen Standards im Gesundheitswesen und eine entsprechende Harmonisierung von verwendeten Begriffen und Terminologie. Die Standardisierung von Begriffen ist seit Jahren ein wichtiges telematisches Thema um die Austauschbarkeit von Daten zwischen verschiedenen Systemen zu ermöglichen. Erst mit dem Einsatz von identischer Terminologie können Daten angeglichen und ausgetauscht werden. Außerdem ist die Nutzung von bestehenden Standardterminologien vorgesehen z.B. von definierten Wörterbüchern wie Arzneibuchbegriffe für Darreichungsformen oder Indikationen gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

### 8.2.14 Verwendung von Standardterminologie

ICH081	TERMINOLOGY	The message should support the use of controlled vocabularies for harmonized metadata
--------	-------------	---

Dies sollte speziell für Metadaten gelten wo z.B. Darreichungsformen und Wirkstärken verwendet werden, für welche bereits Standardterminologie verfügbar ist.

### 8.2.15 Bidirektionale Kommunikation

ICH087	TWO-WAY COMMUNICATION	The message should support submission of a sequence from a regulator to a regulated party.
--------	-----------------------	--

Der Forderung nach bidirektionaler Kommunikation mittels eCTD könnte ein schwieriger Aspekt in der Entwicklung des neuen Standards werden. Die zu erwartende Komplexität in der zwei-Wege Kommunikation ist nicht zu unterschätzen und führte bereits in anderen Projekten wie z.B. dem PIM Projekt (Product Information Management) zu massiven Problemen und Verzögerungen. Ausschlaggebend dürfte schlussendlich die gewünschte detaillierte Abbildung der Kommunikation sein. Eine einfache Einbindung von Dokumenten von beiden Kommunikationspartnern dürfte problemlos sein, jedoch eine gemeinsame Kommentierung von einem Dokument zu erheblich mehr Problemen in der Abbildung und im Life Cycle führen.

Es handelt sich bei der Anforderung zur bidirektionalen Kommunikation jedoch für die FDA um ein sogenanntes Performance Goal des PDUFA IV Gesetzes, was den Erfolgsdruck noch einmal erhöhen dürfte.<sup>95</sup>

### 8.2.16 Übermittlung ohne DTD und Wörterbücher

ICH095	VALIDATION	The message should not require the submission of the DTD/Schema and controlling vocabularies with each instance
--------	------------	---

Eine aktuelle Anforderung des eCTD Standards ist es, mit jeder Sequenz die aktuelle Version des gültigen DTDs und Stylesheets mitzuschicken. Dies war bisher auch sinnvoll, da es eine einfache Betrachtung der eCTD Sequenz auch außerhalb von spezieller Software mit z.B. einem Webbrowser zuließ. In Zukunft dürfte diese einfache Betrachtung ohnehin nicht mehr möglich sein, da nicht mehr alle Dokumente der Sequenz gezwungenermaßen auch physikalisch innerhalb der Sequenz eingereicht werden müssen. Es kann vielmehr sein, dass auf bestehende Dokumente aus vorangegangenen Sequenzen desselben Produktes oder eines anderen Produktes verwiesen wird. Die Betrachtung der kompletten Sequenz würde demnach Zugang zu allen vorangegangenen Sequenzen (ggf. aller Produkte) und eine spezielle Betrachtungssoftware erfordern. Dadurch wird die Übermittlung des DTD und Stylesheets mit jeder Sequenz überflüssig.

### 8.2.17 Kompatibilität mit eCTD v3.2.2

ICH097	COMPATIBILITY	It should be possible for an applicant to build on an eCTD lifecycle started using the eCTD 3.2.x specification and continued using the eCTD NMV specification
--------	---------------	--

Die Kompatibilität mit der jetzigen eCTD Spezifikation ist eine Grundlage für eine erfolgreiche Migration von bestehenden Life Cycles von eCTD v3.2.2 hin zu v4.0.

<sup>95</sup> Vgl. Gray, M. (FDA), Präsentation "Regulated Product Submission (RPS)", 2010, 16. Februar 2010, DIA 23rd Conference on Electronic Document Management

### 8.2.18 Migration von eCTD v.3.2.2 zu v4.0

ICH098	COMPATIBILITY	No applicant should be required to resubmit data in the eCTD NMV specification if it has previously been submitted using the eCTD 3.2.x specification. (It is recognised that in the future, further major versions of the eCTD specification may require data migration guidance to ensure the use of data over the life of a drug product).
--------	---------------	---

Es wird an den Softwareanbietern sein eine technische Lösung für eine automatische Migration von bestehenden Einreichungen gemäß eCTD v.3.2.2 zu finden. Antragssteller sollen nicht gezwungen sein, bestehende Dossiers erneut einreichen zu müssen.

### 8.2.19 XML-basierend

ICH104	DESIGN CONCEPTS	The file format of the message should be xml-based.
--------	-----------------	---

Auch der zukünftige Standard soll auf XML basieren. Dies beinhaltet soweit nur das Inhaltsverzeichnis und nicht das Format für die Dokumente selber, welche weiterhin im PDF eingereicht werden sollen.

### 8.2.20 Flexibilität für andere Strukturen

ICH109	DESIGN CONCEPTS	The message should provide the ability to identify further specific usage of the file (e.g., SPL, SDTM, application format, packaging insert, CTN) beyond that defined by the CTD
--------	-----------------	---

Der zukünftige Standard soll unabhängig von der jeweiligen Struktur sein und auch andere Strukturen als das CTD übermitteln können.

### 8.2.21 Entfernung von Life Cycle Operator „Append“

ICH123		Maintain a similar file-leaf model as in the current eCTD in the eCTD NMV, with the following exception/changes: a. The operation attribute value "append" be removed from the list of allowed values (leaving only new, replace and delete) b. Allow a replace or delete leaf to modify more than one leaf in a previous sequence or sequences c. Allow a single leaf to be "modified" by more than one leaf in later sequences (supports changes in granularity)
--------	--	--

In der nächsten Version sollen möglichst bestehende Konzepte zur Darstellung der Dokumente und deren Life Cycle beibehalten werden, jedoch soll einer der Life Cycle Operatoren nicht mehr zur Anwendung kommen – Append. Seine Nutzung war seit einiger Zeit schon nicht mehr empfohlen, da es zu sehr komplexen Situationen im Life Cycle kommen könnte, welche von ICH nicht genau definiert worden sind und somit verschiedene Interpretationen zuließen. Außerdem soll die Änderung der Granularität innerhalb des Life Cycles eines Dokumentes möglich sein.

### 8.2.22 Simple Stylesheet

ICH127	There should be a basic ICH stylesheet for presentation purposes
--------	--

Dies ist eine interessante Anforderung vor dem Hintergrund, dass es quasi unmöglich sein wird, eine eCTD Sequenz nur mit Hilfe eines Stylesheets außerhalb von Softwaretools zu betrachten. Da nicht zwangsweise alle Dokumente physikalisch in der jeweiligen Sequenz vorliegen müssen, könnte das Stylesheet nur jene Dokumente zeigen, welche neu eingereicht würden und nicht die Verweise auf bestehende Dokumente in vorangegangenen Sequenzen. Der Nutzen eines Stylesheets wäre damit fraglich.

### 8.2.23 Study Tagging File integriert in eCTD XML-Inhaltsverzeichnis

ICH128	STF construct should be integrated into the message standard
--------	--

Das Konzept des Study Tagging File (STF) kommt nur in den USA zur Anwendung zur Gliederung und genaueren Definition von Studiendokumentation. Dies wurde bisher als separate XML Datei in Form eines Study Tagging Files gelöst und führte mehrfach zu Problemen in der Wiederverwendbarkeit der US Einreichung in anderen Regionen, die STFs zum Teil akzeptieren, aber ignorieren und andere, welche STFs zurückweisen. In Zukunft sollen die Informationen des STFs direkt in das Hauptinhaltsverzeichnis des eCTDs in Form von Metadaten aufgenommen werden. Die Anwendung steht dann den Regionen frei, aber es wäre keine separate technische Lösung mehr nötig.

### 8.2.24 Elektronische / Digitale Signatur

ICH130	DESIGN CONCEPTS	The message standard should allow the ability to e-sign the message.
--------	-----------------	--

Die elektronische oder digitale Signatur ist seit langem ein schwieriges Thema, da ein einheitlicher globaler Standard fehlt und es höchstens vereinzelte nationale Lösungen gibt. Insellösungen würden jedoch nicht zum erhofften Erfolg führen, da eine breite Implementierung und Anwendung seitens der Industrie erst mit der Einigung auf einen einheitlichen Standard geschehen wird. Es bleibt abzuwarten, ob die neue eCTD Version eine technische Lösung bieten wird.

## 9 Regulated Product Submission (RPS)

Die Entscheidung der ICH die Entwicklung des technischen Übermittlungsstandards extern durch SDOs durchführen zu lassen, hat die Vorteile das Ressourcen und technisches Know-how in größerem Maße zur Verfügung stehen und sich die ICH Expertenarbeitsgruppe auf die gemeinsame Prüfung und harmonisierte Implementierung des neuen Standards konzentrieren kann. Im Fall von RPS besteht die HL7 Arbeitsgruppe aus Vertretern der Behörden, Pharmazeutischen Industrie, Softwareherstellern und Dienstleistern. Es gibt jedoch auch Nachteile, so z.B. die mangelnde direkte Kontrolle, da die Entwicklungsstufen durch die SDO definiert und kontrolliert werden und ICH nur noch als eine Interessenpartei auftritt und in Form von Abstimmungen direkten Einfluss ausüben kann. Dieser Prozess führte bis heute schon zu zwei Versionen des RPS Standards, welche jedoch nicht zur Anwendung kommen aufgrund von fehlender Funktionalität und eine dritte Version bzw. Verbesserung der zweiten Version ist gerade noch in der Entwicklung.

RPS bedient sich einer etwas anderen Terminologie als eCTD und folgende Abbildung verdeutlicht die Hauptbestandteile einer Einreichung mittels RPS:

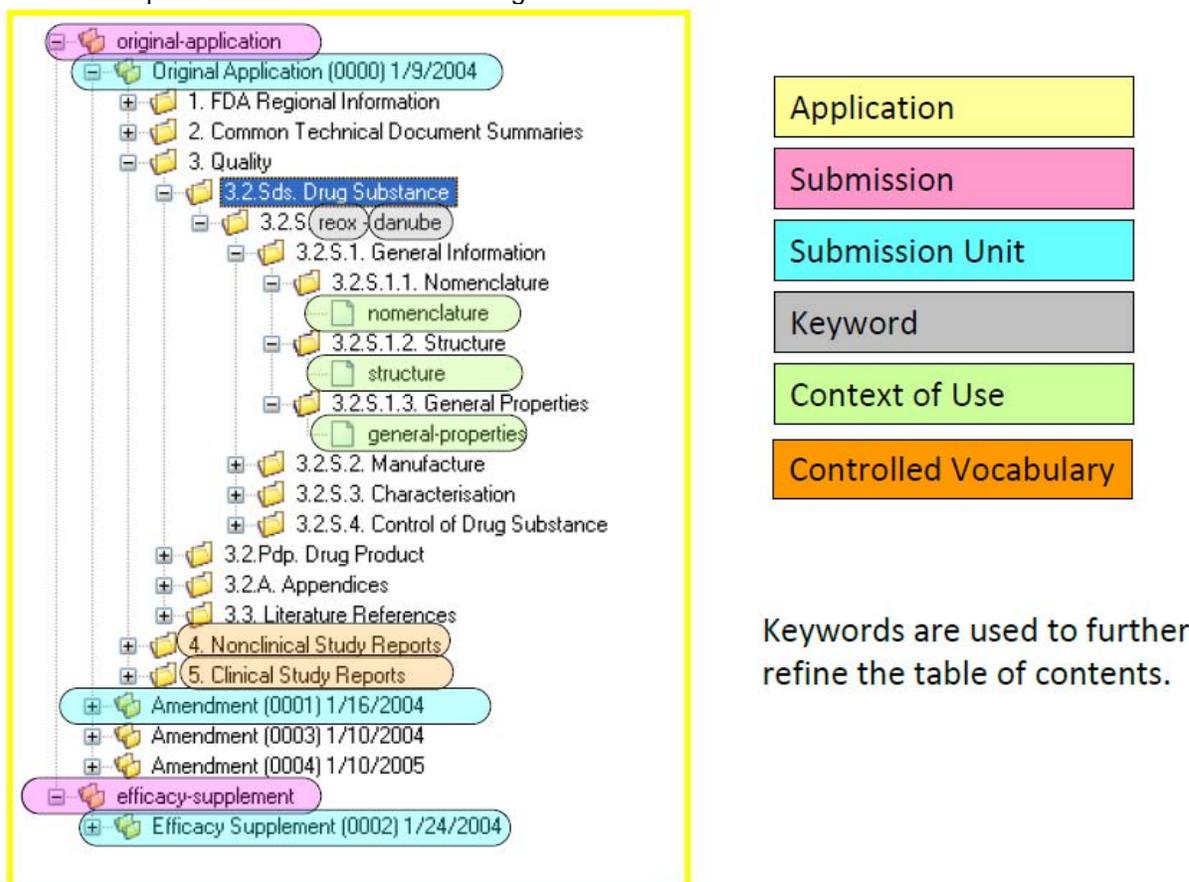


Abbildung 59 - RPS Terminologie: Application, Submission, Submission Unit, Keyword, Context of Use und Controlled Vocabulary<sup>96</sup>

<sup>96</sup> Übernommen von Gray, M. (FDA), Präsentation "Regulated Product Submission (RPS) and Module 1 Update", 2010, 14. Juni 2010, DIA Annual Meeting

## 9.1 RPS Release 1

Das RPS Projekt wurde im Juni 2005 von HL7 initiiert und als offene Plattform für weltweite Experten gestartet. Das Ziel war es, einen flexiblen Übermittlungsstandard für jegliche Art an reguliertem Produkt zu entwickeln. Die Dokumentenstruktur oder Anordnung dieser war nicht Teil der Entwicklung, da dies von ICH in Form des CTD und eCTD gepflegt und weiter entwickelt würde.

RPS Release 1 wurde im Mai 2007 ein HL7 Normative Standard und wenig später in 2008 als ANSI Standard anerkannt.

Release 1 verfügte unter anderem über folgende Funktionalität:

- Standardisierung des Einreichungsformats und der generellen Struktur inklusive Terminologie
- Referenzierung auf bereits übermittelte Daten des Antragsstellers
- Dossier- und Dokumenten Life Cycle
- Gruppierungen von Einreichungen
- Änderung von Metadaten

Release 1 ist jedoch nie über das Stadium eines theoretischen Standards hinausgekommen und wurde nicht in der Praxis z.B. mittels Softwaretools und Beispielen getestet. Er wurde als Grundlage für den folgenden Release 2 genommen, mit der Absicht diesen in der Praxis zu testen und bei Eignung zu implementieren.

## 9.2 RPS Release 2

Die Entwicklung von RPS Release 2 begann im Jahr 2008 mit dem Hauptziel für die FDA die Anforderungen aus PDUFA IV zeitlich zu erfüllen. Der Release 2 erreichte den Status eines vorläufigen Standards zu Testzwecken (draft standard for trial use - DSTU) im Januar 2010, wurde aber während der darauffolgenden Abstimmung zum finalen Standard von den ICH Regionen außerhalb der USA nicht unterstützt. Dies lag zum größten Teil an fehlender Funktionalität für andere Regionen außerhalb der USA und speziell für Europa die verschiedenen Verfahren und zahlreichen Sprachen abbilden zu können. Die anderen Regionen waren zu spät in die Entwicklung involviert worden und konnten ihre Anforderungen nicht mehr in den aktuellen Release 2 einfließen lassen.

Release 2 verfügte unter anderem über folgende Merkmale:

- Möglichkeiten zur bidirektionalen Kommunikation
- Standardisierung der Übermittlung von Korrespondenz der Behörde zum Antragssteller in Verbindung zu einer regulatorischen Einreichung
- Übermittlung von verschiedenen Kontaktdaten für bestimmte Bereiche des Dossiers
- Möglichkeit für Multi-Regulator Submissions
- Abbildung einfacher Produktinformation

Die FDA hatte mit CDER und CBER eigentlich die Implementierung von RPS Release 2 geplant um eine zeitliche Umsetzung der PDUFA IV Anforderungen bis 2012 zu erreichen. Jedoch wurde es deutlich, dass mit der Ablehnung der anderen Regionen die Erfolgchancen für RPS auch innerhalb der USA sehr gering sein würden und schlussendlich wohl in einer geringen Anzahl an RPS Einreichungen resultieren würden.

Deshalb entschloss sich die FDA gemeinsam mit den anderen Regionen den Release 2 weiter zu einem globalen Standard zu entwickeln und erst diesen später als eigentlich geplant zu implementieren. Um dennoch die PDUFA IV Vorgaben zu erfüllen, ist es möglich, dass die FDA den aktuellen Release zwar in 2012 formal implementiert, dieser jedoch nicht zur Anwendung kommt und erst der folgende Release in der Praxis eingesetzt wird.

### **9.3 RPS Release 3 (eigentliche Weiterentwicklung von Release 2)**

Die Entwicklung zum Release 3 begann bereits Ende 2009 als absehbar war, dass Release 2 nicht die Anforderungen der anderen Regionen erfüllen könnte. Hauptziel war es die harmonisierten Anforderungen<sup>93</sup> (siehe 8.2) der ICH Expertengruppe mitaufzunehmen und einen globalen Standard zu entwickeln den alle ICH Regionen implementieren könnten. Durch das Scheitern des Release 2 in der Abstimmung zum Normativen Standard handelt es sich formal gesehen immer noch um Release 2 und nicht 3 und dieser wird nun lediglich weiter entwickelt. Die genaue Release Bezeichnung des endgültigen Standards könnte sich dadurch noch eventuell ändern.

Eine erste Abstimmung zum vorläufigen Standard zu Testzwecken war bisher erfolglos, da nicht alle ICH Anforderungen umgesetzt waren und dadurch eine Änderung des XML Schemas nötig war. Eine erneute Abstimmung wird Anfang 2012 geschehen und ein positives Ergebnis vorausgesetzt wird nachfolgend die sogenannte „Step 2 For testing“ Phase beginnen in der der vorläufige Standard zum ersten Mal in der Praxis an Beispielen und Softwareanwendungen von allen ICH Regionen getestet wird.

Einen positiven Praxistest vorausgesetzt wäre frühestens 2014 mit einem finalen ICH Standard in Step 4 zu rechnen und einer anschließenden Implementierung in den jeweiligen ICH Regionen.

Das zugrundeliegende Datenmodell des RPS Release 3 verdeutlicht die Komplexität des zukünftigen Standards zur elektronischen Übermittlung von regulatorischen Daten:

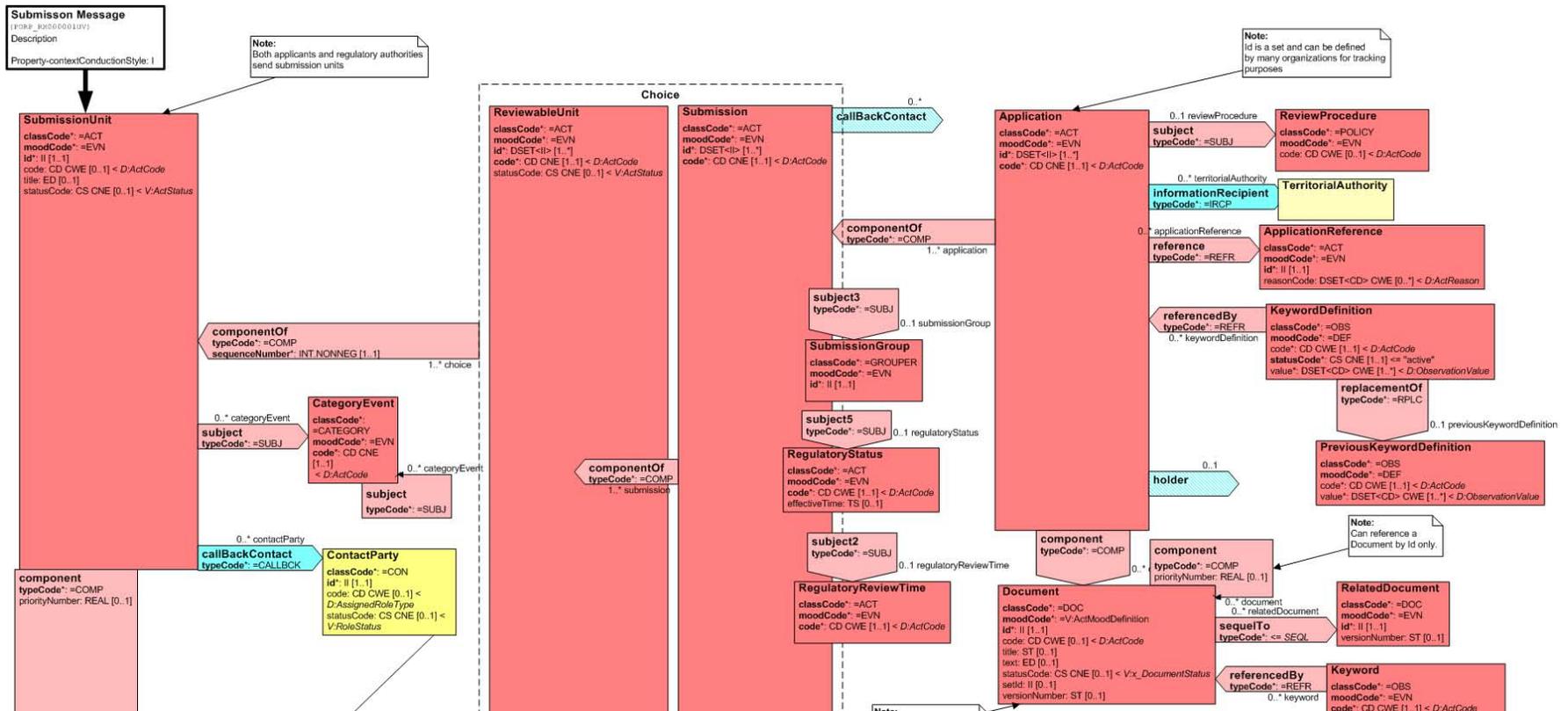


Abbildung 60 - RPS Datenmodel (Teil 1 von 2, oberer Teil)<sup>97</sup>

<sup>97</sup> Nach HL7, RCRIM "Regulated Product Submission Data Model, Submission Message (PORP\_RM000001UV)", 2011, 11. Oktober 2011, HL7 Expert Working Group

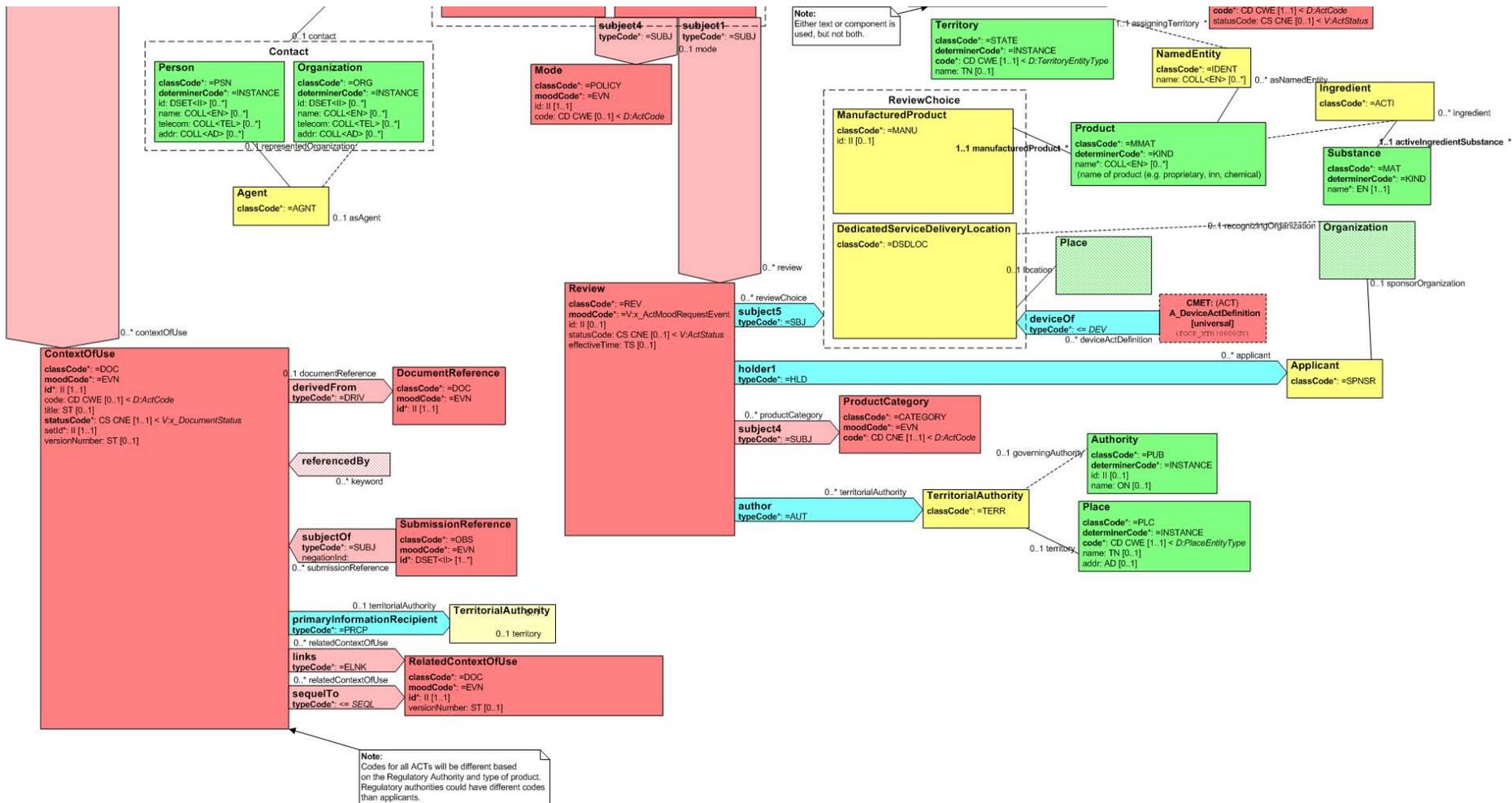


Abbildung 61 - RPS Datenmodell (Teil 2 von 2, unterer Teil)<sup>98</sup> - für interaktives Datenmodell bitte Quelle sehen.

<sup>98</sup> Nach HL7, RCRIM “Regulated Product Submission Data Model, Submission Message (PORP\_RM000001UV)”, 2011, 11. Oktober 2011, HL7 Expert Working Group

## **9.4 Spezielle Aspekte des RPS Standards**

### **9.4.1 Elektronischer Übermittlungsstandard unabhängig von der Struktur**

Verschiedene inhaltliche Strukturen wie z.B. das ICH CTD und ASEAN ACTD erfordern einen technischen Standard, der eine entsprechende Flexibilität der Struktur zulässt. Jedoch wird dies auch Einfluss auf den Inhalt und die Form der Dokumente haben. Dokumente werden weniger fixiert auf einen bestimmten Abschnitt geschrieben werden müssen, um eine Wiederverwendung auch in anderen Strukturen und damit anderen Abschnitten zuzulassen.

### **9.4.2 Anwendung auch über Humanarzneimittel hinaus**

Die erfolgreiche Implementierung von eCTD für Humanarzneimittel könnte ähnlich nun auch für andere Bereiche wie z.B. Tierarzneimittel durchgeführt werden. Da Strukturen der Zulassungsdocumentation jedoch deutlich voneinander abweichen, können heutige Standards wie das eCTD dies nicht ermöglichen. Der aktuelle eCTD Standard ist auf eine bestimmte Struktur entwickelt und implementiert worden und erfordert dadurch erheblichen Aufwand um Änderungen an der Struktur umzusetzen. RPS soll dies flexibler gestalten und die Strukturen sind nicht fix im Standard verankert.

### **9.4.3 Elektronisches Dossier oder allgemeine Informationsübermittlung**

Ein weiterer Unterschied in der weltweiten Anwendung von elektronischen Einreichungen ist der Umfang der Dokumentation. Wo die FDA verlangt, dass jegliche Kommunikation via eCTD übermittelt wird, möchten Europäische Behörden nur für das Dossier relevante Dokumente auf diesem Wege übermittelt haben. Andere Kommunikation sollte typischerweise via Email, Telefon, Fax oder postalisch erfolgen. Es bleibt abzuwarten, ob sich die bidirektionale Kommunikation durchsetzen kann.

### **9.4.4 Stärkere Abhängigkeit von Softwareprogrammen, da Code nicht mehr „lesbar“ ist.**

Mit der Implementierung von RPS wird die Abhängigkeit von Softwareprogrammen deutlich zunehmen, da der RPS Standard technisch viel komplexer wird und keine einfache manuelle Änderung mehr zulässt. Auch ist eine manuelle Überprüfung des XML Quellcodes nicht mehr ohne Expertenwissen in XML möglich. Entsprechende Softwareprogramme sollten leicht zu bedienen sein und die Komplexität bestmöglich von dem Anwender verbergen. Der Endanwender wird wahrscheinlich weniger in Kontakt mit dem XML Inhaltsverzeichnis kommen, da es ohne Software ohnehin nur sehr schwer interpretierbar ist. Eine Herausforderung wird auch weiterhin der Einsatz solcher Software in z.B. kleineren Ländervertretungen sein. Und dies könnte schlussendlich in Europa den ausschlaggebenden Faktor für den breiten Erfolg in der Masse der Einreichung vornehmlich im MR-, DC- und Nationalen Verfahren, wo Ländervertretungen oftmals maßgeblich involviert sind.

### **9.4.5 Harmonisierte Implementierung**

Global dürfte der Erfolg von RPS und schlussendlich auch der eCTD Version 4 an der harmonisierten Implementierung in möglichst vielen Mitgliedsstaaten hängen. Eine Implementierung in nur einer Region wird wahrscheinlich nur eine geringe Anzahl an RPS Einreichungen zur Folge haben, da globale Pharmafirmen möglicherweise erst den Vorteil eines einheitlichen Standards in allen Regionen zum Anlass nehmen werden RPS zu implementieren. Ausserdem bleibt abzuwarten, wie sich die Komplexität des neuen Standards auf seinen Erfolg auswirkt, da z.B. in Europa

bereits eCTD Probleme in einer breiten Akzeptanz hatte und sich deswegen NeeS, als einfachere Form der elektronischen Einreichung leicht etablieren konnte. Die Vermeidung technisch zu komplizierter Lösung sollte ebenfalls eine Rolle spielen, um ein ähnliches Schicksal wie es das PIM Projekt mit einem abrupten Ende erlitten hat, zu vermeiden.

#### **9.4.6 Bedeutende Rolle klarer Vorteile von RPS**

Durch die Einführung von RPS werden zahlreiche Verbesserungen und Lösungen von aktuellen Problemen und Hindernissen des eCTD Standards erwartet. Doch wie viel davon wird RPS wirklich in der gegebenen Zeit liefern können? Eine bedeutende Rolle werden eindeutige Vorteile des RPS Standards spielen und ob diese in den Regionen überzeugen können. Bis heute ist nur eine kleine Gruppe von Experten an der Entwicklung von RPS beteiligt und es gilt nun die breite Masse an Endanwendern von den Vorteilen zu überzeugen und auf die bestehenden Änderungen vorzubereiten.

Es ist abzusehen, dass RPS deutlich mehr von dem Einsatz spezieller Software abhängig sein wird und damit auch der Erfolg von RPS an die Qualität der eingesetzten Software gebunden ist. Deshalb wird es wichtig sein Softwareanbieter früh zu involvieren um die komplexe Anwendung und etwaige Probleme frühzeitig zu diskutieren.

Einer der meistgenannten Vorzüge von RPS soll die bidirektionale Kommunikation sein, d.h. die Übermittlung von Daten vom Antragssteller zur Behörde und ebenfalls in die Gegenrichtung von der Behörde zurück zum Antragssteller. Jedoch ist dieses Konzept in den aktuellen Implementierungsplänen von ICH zum RPS / eCTD v4 nicht explizit erwähnt und es werden auch keine speziellen Szenarien entworfen und getestet. Als FDA Performance Goal zur Erfüllung der PDUFA IV Anforderungen bleibt es abzuwarten, ob sich diese Funktionalität im finalen Standard wiederfindet. Heutzutage ist die Datenübermittlung mittels eCTD nur in eine Richtung möglich, vom Antragssteller zur Behörde. Die Kommunikation in die entgegengesetzte Richtung von der Behörde zum Antragssteller wird mittels herkömmlicher Wege per Post, Fax oder Email abgewickelt. Und nicht alle Regionen sehen in Vorteil in der bidirektionalen Kommunikation und werden diesen Aspekt wohl als weniger dringend einstufen.

#### **9.4.7 Anwendung des Standards – ICH und vielleicht darüber hinaus**

Der eCTD findet seine Anwendung in den ICH Regionen USA, EU und Japan und einigen Beobachterstaaten wie z.B. Kanada, Schweiz und Australien. Jedoch weichen die regionale Implementierung und die damit verbundene Anwendung teilweise stark voneinander ab. Die regionale Implementierung ist in den sogenannten ICH- und regionalen Implementierungsrichtlinien geregelt. Diese steuern die eigentliche Anwendung des Standards in den Regionen und die erforderliche Anpassung an regionale Gegebenheiten und Anforderungen. So weicht die Implementierung in Europa mit den verschiedenen Verfahren – Zentral, Dezentral, Gegenseitige Anerkennung und National – deutlich von denen in den USA und Japan ab. Japan wiederum benutzt das Konzept des kumulativen eCTD Life Cycles und damit in einer völlig anderen Art und Weise im Vergleich zu Europa und den USA. Viele dieser regionalen Unterschiede sind entweder historisch gewachsen oder durch regionale Prozesse und Vorschriften vorgegeben.

Der zukünftige Standard RPS zur Übermittlung des eCTDs wird diesen regionalen Unterschieden Rechnung tragen müssen und regionale Definitionen der RPS-Variablen erlauben. So werden z.B. Auswahllisten und Attribute nur Werte zeigen, die auch regional zur Anwendung kommen sollen und nicht beispielsweise Japanische Einträge für Französische Einreichungen zur Auswahl stehen. Natürlich wird es einen gewissen ICH-Stammdatensatz für die allgemeingültigen Einträge geben. Diese Flexibilität würde auch später weitere Implementierungen – außerhalb der ICH Regionen – ermöglichen und so RPS und eCTD als potentiellen globalen oder zumindest als einen globaleren Standard etablieren.

## 10 Erfolgsfaktoren für das elektronische Dossier

### 10.1 Elektronische/Digitale Signatur (eSignature, Digital Signature)

Das endgültige Ziel der papierlosen Einreichung von Zulassungsunterlagen kann letztendlich nur gelingen, wenn ein entscheidender Baustein realisiert wird – die elektronische / digitale Signatur. Eine europaweite oder idealerweise weltweite Harmonisierung, Implementierung und gleichwertige Anerkennung der elektronischen bzw. digitalen Signatur gilt als Voraussetzung der vollständig papierlosen elektronischen Einreichung. Letzten Endes handelt es sich heute lediglich um eine papierreduzierte Form der Einreichung, jedoch nicht um eine vollständig papierlose Einreichung, durch die fehlende Gleichstellung der papierbasierten Unterschrift und der elektronischen Signatur. Es müssen immer noch Anschreiben, Formulare und etwaige Bestätigungen im Original im Papier eingereicht werden. Eine legale Gleichstellung und Anerkennung der elektronischen bzw. digitalen Unterschrift würde diese Anforderung überflüssig machen. Wo sich in den USA in den letzten Jahren ein allgemeingültiger Pharmastandard für eine elektronische Signatur (SAFE) entwickeln und etablieren konnte, verhindern in Europa nationale Gesetzgebungen mit unterschiedlichen Anforderungen an elektronische Signaturen und oftmals eine fehlende Gleichstellung im Archivgesetz des elektronischen Originals zum Papieroriginal, eine einheitliche Regelung. Die Europäische Kommission hat einen weiteren Anlauf zur Harmonisierung gestartet, jedoch sind einzelne Länder nicht unter Zwang gesetzt diese umzusetzen. Durch die Einführung von elektronischen Portalen für die Onlineübermittlung von regulatorischen Daten, ist es nun ausschlaggebend für den Erfolg und die Akzeptanz schnell eine Lösung zu finden, die jegliche Papieranforderungen im Zusammenhang mit online übermittelten Daten eliminiert. Anderenfalls würde der potentielle Nutzen gering ausfallen, da weiterhin Prozesse parallel in Papier und elektronisch gepflegt werden müssten.

Fraglich bleibt, ob in naher Zukunft ein einheitlicher Standard in Europa etabliert werden kann oder es eine Vielzahl von verschiedenen Lösungen und Anbietern für z.B. Zertifikate und Credentials geben wird. Eine einheitliche Lösung wäre vorzuziehen um eine schnelle und flächendeckende Implementierung zu erreichen. Der Erfolg wird auch von dem Kosten-Nutzen Faktor abhängen um eine entsprechende Investition in Software und Systeme zu rechtfertigen. In Europa scheint dieses Thema keine hohe Priorität und Dringlichkeit im Vergleich zu anderen Projekten zu haben.

Seit Jahren werden auf dem Markt verfügbare Lösungen wie z.B. SAFE bei der FDA mit Erfolg eingesetzt. Nach anfänglichen Piloten mit diesen Lösungen auf Europäischer Ebene und positivem Ergebnis, scheint doch das Fehlen einer einheitlichen Gesetzgebung eine Implementierung unmöglich zu machen.

- 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 und EFPIA: 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.

Regelmäßig stoßen Projekte jedoch auf die Hürde einer fehlenden elektronischen Möglichkeit Dokumente zu authentifizieren um jegliche Papierdokumente zu vermeiden. Beispielsweise soll die Implementierung eines einheitlichen online Portals für elektronische Einreichungen im MRP und DCP Verfahren durch Mitglieder der HMA die langersehnte Erleichterung im CD / DVD Handlungschaos bringen. Momentan werden CDs / DVDs an alle involvierten Mitgliedsstaaten ver-

schickt und müssen in jedem einzelnen Land geprüft und ins Dossiermanagement-System geladen werden. Da oftmals Ressourcen nicht ausreichen, werden kurzerhand wichtige Validierungsschritte ausgelassen, welche später zu Problemen in der Fortsetzung des Produktlebenszyklus führen können.

Ein Sicherheitsaspekt ist außerdem, dass CDs und DVDs laut heutigen Anforderungen nicht verschlüsselt werden dürfen.

Vorschläge die Problematik der fehlenden elektronischen Signatur durch eine sichere Authentifizierung beim Login eines online Portals zu umgehen, können vor dem Hintergrund nationaler Gesetzgebung und entsprechenden Anforderungen an die Sicherheit und Authentizität nicht als realistisch angesehen werden.

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, dass eine elektronische Unterschrift gemäß dem Signaturgesetz der eigenhändigen Unterschrift gleichgestellt ist.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA testete im Rahmen eines Pilotprojektes die Implementierung von SAFE als Zugangskontrolle und Möglichkeit der digitalen Unterschrift innerhalb von Eudralink. Eudralink ist eine Internetapplikation der EMA und dient als Plattform zum sicheren Dateiaustausch zwischen Industrie und Behörde oder Industrie und Industrie. Obwohl der Test positiv war und die EMA offiziell angibt SAFE zu akzeptieren, stellt sie auch klar, dass momentan keine technischen Möglichkeiten zur Nutzung dieser innerhalb der Behörde bestehen.

## **10.2 Elektronische Produktinformation**

Ein wichtiger Teil des elektronischen Dossiers stellt die Produktinformation dar, welche bislang in einfachen Word Dokumenten gepflegt wurde. Das Product Information Management (PIM) Projekt sollte der elektronischen Produktinformation in ein neues Zeitalter verhelfen. Eine Integration von PIM ins eCTD war anfangs angedacht, stellte sich jedoch später als impraktikabel heraus, da PIM Einreichungen ohnehin in einer separaten Betrachtungssoftware bearbeitet werden müssen. Die Einreichung von Produktinformationen im PIM - Format innerhalb des eCTDs war als ZIP-Datei angedacht, hätte aber den Nachteil gehabt, dass keine direkte Lesbarkeit und Navigation möglich gewesen wäre. Weitere Herausforderungen wären die Integration von PIM in ein bestehendes eCTD oder eDMS gewesen und mögliche Schnittstellen zwischen PIM und einer Labelling – Datenbank durch einen eventuellen Austausch von Daten im XML – Format.

Das europäische PIM – Projekt diente der XML – basierten Übermittlung von Labelling - Informationen (SmPC, PIL, etc.) innerhalb des zentralen europäischen Zulassungsverfahrens. Diese Texte werden für jede Darreichungsform, jede Packungsgröße, jede Wirkstärke und jeden Handelsnamen übermittelt. Dabei können bis zu 23 verschiedene Sprachen benötigt werden. Multipliziert man dies, so kommt man für einen neuen Wirkstoff auf Hunderte Texte, die Bestandteil des Zulassungsantrags sind. Im Rahmen des Life – Cycle – Prozess sollen entsprechend dem eCTD nur noch die geänderten Informationen anstatt der kompletten Texte, übermittelt werden. Seit November 2005 bot die EMA ein kostenloses Programm (LAT – Light Authoring Tool) an, mit welchem die benötigten XML – Dateien erstellt werden konnte. Die Synergien aus beiden XML – basierten Prozessen eCTD und PIM zu nutzen, wäre ein weiterer Beitrag zur Zeiteinsparung im Zulassungsprozeß gewesen.

Das PIM Projekt wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA nach fast 11 jähriger Entwicklungs- und Pilotzeit überraschend am 28. März 2011 abrupt beendet. Detaillierte Gründe

für das jähe Ende des Projektes hat die Behörde nicht mitgeteilt und ebenfalls die Option zu einem späteren Fortsetzen des Projektes offengelassen:

*„European Medicines Agency closes PIM project*

*The European Medicines Agency announced the closure of the PIM project today.*

*The PIM (Product Information Management) project was established to increase the efficiency of the management and exchange of product information (summary of product characteristics, package leaflet and labelling) through the structuring of the information and its exchange by electronic means.*

*The Agency and its partners have demonstrated significant commitment to the PIM project over the years, however the Agency is currently undertaking a review of its business strategy and information-technology system requirements in the context of new legislation and a budgetary review. As a result, it has decided to halt the PIM project.*

*The Agency remains committed to the concept of structured product information and the efficient exchange of information. It will return to the issue once the review process has been completed.*<sup>99</sup>

Das es auch anders geht, zeigt mal wieder die FDA mit ihrem einfacheren, aber erfolgreicherem Ansatz des Structured Product Labeling (SPL). SPL stellt das amerikanische Gegenstück zu PIM dar und wurde in Zusammenarbeit mit Health Level 7 (HL7) und der FDA entwickelt. Es basiert teilweise ebenso wie PIM auf dem plattformunabhängigen XML – Standard.

### **10.3 Klare Ziele**

Für den letztendlichen Erfolg von Standards zur elektronischen Einreichung wird auch ausschlaggebend sein, wie klar die Ziele der verschiedenen Initiativen definiert sind. Viele telematische Initiativen laufen in Europa oftmals parallel und ohne eine transparente zentrale Koordination mit einem klar definierten gemeinsamen Ziel. So wurde z.B. auf Seiten der EMA die Entwicklung von elektronischen Antragsformularen (electronic Application Forms – eAF) vorangetrieben, ohne eine entsprechende Möglichkeit zur Onlineübermittlung oder automatischen Datenübernahme in bestehende Systeme zu schaffen. Der Nutzen für den Antragssteller bleibt dadurch - zumindest anfänglich - relativ gering und bedeutet erstmals zusätzlichen Aufwand um neue Technologien und Prozesse zu implementieren ohne einen direkten Nutzen zu haben. Der Erfolg dürfte dadurch – zumindest anfänglich – ausbleiben.

### **10.4 Wirklich vollelektronische Einreichungen**

Seit langem ist die Rede von vollelektronischen Einreichungen und dem Wechsel von papierbasierter Information hin zu rein elektronischer Information. Diesem Wechsel einhergehen ebenfalls Gewohnheiten und bestehende Prozesse und Systeme, welche den Wechsel oftmals erschweren und gegeben falls verlangsamen. Bis heute ist der Wechsel zumindest in Europa keineswegs vollzogen, da weiterhin zahlreiche Papieranforderungen selbst für eCTD Einreichungen bestehen (siehe Anhang 1 und 2).

Eine zügige Migration hin zu vollelektronischen Prozessen und eine mögliche Automatisierung von regulatorischen Prozessen auf Behörden und Industrieseite sind dringend nötig. Prozesse dabei weiterhin parallel in Papier und elektronisch zu betreiben ist zeit- und kostenaufwendig.

---

<sup>99</sup> EMA, “European Medicines Agency closes PIM project”, 2011, 28. März 2011, <http://pim.ema.europa.eu/>, Stand: 22.12.2011

## 10.5 Trend zu mehr granularer und strukturierter Information

Sobald der Wechsel hin zu elektronischer Information abgeschlossen ist, stellt sich die Frage, ob nicht weiterer Nutzen aus den nun elektronisch vorliegenden Daten gewonnen werden kann. Ein einfaches Beispiel sind PDF Dokumente, welche auf zwei grundlegend unterschiedlichen Wegen erzeugt werden können. Zum einen können PDF Dokumente direkt von einem elektronischen Quelldokument wie z.B. einem Word-Dokument erzeugt werden und dies sollte auch der bevorzugte Weg sein, da es eine weitere elektronische Verarbeitung der Daten erlaubt. Ein weiterer Weg, welcher oft als Brückenschlag zwischen Papier und elektronischen Dokumenten gesehen wird, ist das digitalisieren oder scannen von bestehenden Papierdokumenten und die Umwandlung in ein elektronisches PDF Dokument. Auch wenn der erste Anschein den eines elektronischen Dokumentes macht, handelt es sich doch eigentlich nur um eine Ablichtung des Papierdokumentes. Leider ist die weitere elektronische Verarbeitung von solchen eingescannten PDF Dokumenten deutlich eingeschränkt gegenüber denen welche direkt von einem elektronischen Quelldokument erzeugt wurden sind. So kann z.B. weder im Dokument gesucht noch Text markiert oder kopiert und damit elektronisch verarbeitet werden. Zwar gibt es technische Ansätze gescannte Dokumente mit Hilfe von Texterkennungssoftware (Optical Character Recognition – OCR) ebenfalls elektronisch leichter zugänglich zu machen und die bekannten Vorteile der elektronischen Verarbeitung zu ermöglichen, jedoch ist die Fehlerrate und der damit verbundene Prüf- und Korrekturaufwand sehr hoch. Dieser Missstand führt seit Jahren zu einem klaren Trend hin zu nativen elektronischen Dokumenten, welche direkt von elektronischen Quelldokumenten erzeugt wurden und somit vielfältig elektronisch weiter verarbeitet werden können.

Der nächste logische Schritt ist deutlich mehr Nutzen aus dem steigenden Anteil elektronisch vorliegender Information zu generieren. Dies kann z.B. durch die Automatisierung von Prozessen geschehen oder einfach durch einen effizienteren direkten Zugriff auf eine riesige Datenmenge und den damit eingesparten logistischen Herausforderungen im Vergleich zur papierbasierten Information.

Nun stößt man im Rahmen der Automatisierung relativ schnell an Grenzen solange die Informationen zwar elektronisch, jedoch nicht strukturiert vorliegen. Dies wurde im Rahmen der Entwicklung des eCTD Standards früh erkannt und durch die Nutzung der weitestgehend standardisierten CTD Granularität garantiert. Die nächste Hürde in der automatisierten Verarbeitung von elektronischer Information ist, das PDF Dokumente zwar elektronisch lesbar sind, jedoch von Systemen nicht leicht interpretiert werden können, da sie die Information in sich nicht strukturiert beinhaltet, d.h. in einem Fließtext z.B. kommt eine Vielzahl an Einzelinformationen vor, jedoch ist diese nicht weiter strukturiert und kann somit nicht automatisch verarbeitet werden.

Es ist also erforderlich die Information noch granularer zu strukturieren, damit sie elektronisch interpretiert und verstanden werden kann und so eine vielseitige automatische elektronische Verarbeitung ermöglicht. Dieser Trend setzt sich in aktuellen telematischen Projekten der Europäischen Behörden fort wie z.B. dem elektronischen Antragsformular (electronic Application Form – eAF Project). Der Fokus liegt auf Information, welche in sich schon sehr standardisiert und strukturiert ist und somit leicht in eine sehr granulare Struktur überführt werden kann. Das Antragsformular bietet sich an, da es eine Vielzahl von festgelegten Daten enthält, die einen großen Nutzen bieten würden, wenn sie automatisch ausgelesen und in entsprechende Systeme wie z.B. Fall- oder Projektdatenbanken überführt werden könnten.

Eines haben fast alle dieser Initiativen gemeinsam, dass sie auf XML basieren und die Daten als strukturierte Information in Form von XML übermitteln. Wie schon erklärt bietet XML den Vorteil, dass Information markiert werden kann und so dem System mitgeteilt werden kann, welche Art von Information gerade übermittelt wird.

Dieser Trend setzt sich weiter fort bis hin zu einem gemeinsamen Projekt der ICH Regionen in Form einer generellen Untersuchung, ob XML als potentielles zukünftiges Standarddokumentenformat einen Vorteil für in der Begutachtung von regulatorischen Dossiers bieten würde. Erste

Untersuchungen haben gezeigt, dass dem zu erwartenden Nutzen aus einem größeren Anteil an strukturierter Information, ein sehr großer Aufwand in Form der Umwandlung von unstrukturierter Dokumenten in strukturierte Information gegenübersteht und der Nutzen dadurch oftmals fraglich wird. Außerdem konnten nur wenige konkrete Beispiele gefunden werden, wo im Dossier entsprechend strukturierte Information auftaucht, die sich zur weiteren Verarbeitung anbietet.

## **10.6 Harmonisierte Implementierung von Standards**

Die zeitgleiche oder zeitnahe Implementierung von einheitlichen (globalen) Standards in verschiedenen Regionen ist für global agierende Pharmaunternehmen ein ausschlaggebender Faktor für die zügige Anwendung neuer Standards. Jedoch haben Pharmafirmen auch aus gescheiterten Projekten, wie dem PIM Projekt gelernt und sind deutlich vorsichtiger geworden, nicht zu früh in unreife Standards Zeit und Geld zu investieren. Das abrupte Ende von PIM war nur kurz nach der Veröffentlichung eines Letter-of-intent der EMA zur weiteren Nutzung von PIM geschehen. Firmen sind seitdem vorsichtiger geworden, wenn es um Vorreiterrollen bei neuen Standards geht und warten meist erstmals ab, ob sich die Standards wirklich etablieren und gegeben falls verpflichtend werden.

## **10.7 Auslagerung der Entwicklung von Standards und Software**

Die Entwicklung von Standards sollte, in Anlehnung an den ICH Prozess, unter Einbeziehung von sogenannten Standard-Developing-Organisations (SDOs) ausgelagert werden und nicht ausschließlich mit behördeneigenen Ressourcen geschehen. Die anschließende Entwicklung von Softwareapplikationen sollte von kommerziellen Drittanbietern geschehen, um Entwicklungs- und Instandhaltungskosten auszulagern. Über die Jahre wurde es immer deutlicher, dass weder Behörden noch Antragsteller die benötigten Ressourcen zusätzlich bereitstellen können. Dies ist unter Anderem eine Lehre aus dem PIM Pilotprojekt.

## **10.8 Verankerung / Unterstützung im Gesetz**

Die erfolgreiche Implementierung von telematischen Projekten ist stark abhängig von der Unterstützung und Verankerung der Anforderungen im Gesetz. In den USA z.B. wurden die zukünftigen Anforderungen an einen harmonisierten Standard zur Übermittlung von elektronischen Dossiers ins PDUFA IV Gesetz aufgenommen und eine zeitliche Umsetzung terminiert. Dieses Gesetz legt fest, wie die von der FDA erhobenen Gebühren verwendet werden sollen um sowohl auf Behörden- als auch Industrieseite Effizienzsteigerungen und breiterer Nutzen der entwickelten Standards zu ermöglichen.

In Europa fehlt leider weitestgehend solch eine direkte Verankerung im Gesetz. Lediglich dringende, meistens sicherheitsrelevante Themen werden detailliert im Gesetz beschrieben, jedoch nicht ständige Verbesserungen der bestehenden Systeme. Dies ist jedoch unerlässlich, da der Umfang der erhobenen Daten im Rahmen einer Zulassung und während des Produktlebenszyklus ständig zunimmt und entsprechend effizienter verarbeitet werden müssen, um eine zeitliche und umfassende Bearbeitung zu ermöglichen.

## **10.9 Kooperation zwischen Behörde und Industrie**

Eine enge Kooperation zwischen Industrie und Behörde ist unerlässlich für einen breiten Erfolg von neuen Standards. Bislang wurde die Industrie selten in der frühen Planungsphase involviert und hatte folglich wenig Einfluss auf die generelle telematische Strategie in Europa. Dies führt manchmal in Kombination mit schlechter Kommunikation während der Projektphase zu Verständigungsproblemen und unterschiedlichen Erwartungen. Oder wie bei PIM zu einer plötzlichen Überraschung ohne Vorwarnung.

## 10.10 Europaweite Telematische Führungsstruktur und Kontrollgremien

Die Gesetzgebung sieht die Implementierung vor – wie wird jedoch die erfolgreiche Umsetzung gemessen? Die zentrale Implementierung wird meist in den Richtlinien geregelt, jedoch nicht die europaweite Nutzung oder Umsetzung.

Ein Beispiel ist die Datenbank EudraPharm, welche dem Patienten Informationen zu allen in Europa zugelassenen Arzneimitteln geben soll. Die zentrale Umsetzung seitens der EMA wurde laut EMA erfolgreich abgeschlossen, jedoch beteiligen sich bisher erst 6 von 27 EU Mitgliedsstaaten und die EMA an der Datenübermittlung. Eine Zusammenarbeit von EMA und HMA zur gemeinsamen Projektkoordination und Finanzierung wäre wünschenswert und eine transparente Kommunikation der Erfolgsfaktoren und deren Ergebnisse – egal ob positiv oder negativ. Eine zwingende Überprüfung der Umsetzung und Messung der Effizienz wie schnell die Ziele erreicht wurden, fehlt derzeit in Europa.

## 10.11 Koordination zentraler telematischer Projekte

Verschiedenste telematische Projekte werden oft zeitgleich initiiert und nicht inhaltlich gegenseitig abgestimmt. Die neue Pharmakovigilanz Richtlinie<sup>100</sup> z.B. erfordert die Übermittlung einer Reihe von Daten, die schon mittels anderer Wege an die Behörden übermittelt werden. So werden z.B. aktuelle Fassungen der Packungsbeilage angefordert, welche ebenfalls im Rahmen des Produktlebenszyklus bereits als Änderungsanzeigen (oft im eCTD) eingereicht werden. Es wäre dementsprechend wünschenswert, dass vorhandene Daten behördenintern wiederverwendet werden können, wenn diese bereits vorliegen. Eine genannte Bedingung aus der Richtlinie ist die Effizienzsteigerung und Vermeidung von Überschneidung von Anforderungen und Prozessen. Jedoch lassen die im Gesetz festgelegten Zeitlinien keine koordinierte Implementierung unter Berücksichtigung bestehender Systeme zu. Ein Resultat sind oft Insellösungen, die die geforderten Daten speichern, jedoch nicht im Verbund des bestehenden Systems arbeiten. Dadurch kommt es zu deutlichen Überschneidungen und erheblichen Mehraufwand, nicht nur in der initialen Datenerfassung und Übermittlung, aber auch in der anschließenden Datenpflege.

Eine zentrale Koordination solcher bereichsübergreifender telematischer Themen scheint dringend nötig, um eine schnellere, effizientere und ressourcenschonende Implementierung von neuen Standards zu ermöglichen. Die elektronische Verarbeitung regulatorischer Daten birgt ein großes Potential für Effizienzsteigerung, jedoch muss dieses Potential auch genutzt werden indem Prozesse und Systeme mit Sicht auf diese Möglichkeiten implementiert werden.

## 10.12 Finanzierung

Die Finanzierung von telematischen Projekten ist in Europa oft sehr schwierig, wenn es sich nicht um sicherheitsrelevante Themen handelt. Eine Änderung des EU Finanzierungsmodells in Anlehnung an das US Gesetz PDUFA könnte unter Umständen zu größeren Budgets für bestimmte Themen führen. Die Industrie ist möglicherweise bereit mehr Gebühren zu zahlen, wenn Projekte schneller und effizienter umgesetzt würden und nach einem gemeinsamen Plan entwickelt und implementiert würden.

## 10.13 Informationsflut – nötige Filterung und Verarbeitung

Elektronisch lassen sich Daten viel leichter in großen Mengen erheben und anschließend übermitteln als z.B. noch im Papier. Immer mehr Daten werden elektronisch erfasst und können leicht elektronisch übermittelt werden. Eine Aussagekraft wird erst durch Interpretation (bislang größ-

---

<sup>100</sup> Vgl. EU, "DIRECTIVE 2010/84/EU", 2010, 15. Dezember 2010, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>, Stand: 22.12.2011

tenteils manueller Prozess) erreicht, welche bei der steigenden Menge an Daten immer schwieriger und aufwendiger wird.

Sogenannte ‚Data Warehouses‘ können Rohdaten automatisch erfassen und verarbeiten und erste simple Interpretationen basierend auf statistischen Auffälligkeiten und Anomalien zusammenfassen. So können die manuell erstellten Interpretationen der Antragssteller wie z.B. des Clinical Overviews stichprobenartig verifiziert werden. Dieses riesige Informationsangebot muss sinnvoll strukturiert werden und entsprechend aufbereitet werden. Ansonsten birgt es eine Gefahr eher zu verwirren und zu verschleiern, anstatt zusätzlichen Nutzen und Sicherheit zu bieten. Information ist und wird immer leichter zugänglich und erfordert eine entsprechende Filterung und Aufbereitung.

### **10.14 Wem gehören Daten und was darf mit ihnen gemacht werden**

Informationen die im Laufe einer Arzneimittelentwicklung und Vermarktung generiert und übermittelt werden, bleiben oft für mehrere Jahrzehnte bei Behörde sowie Antragssteller gespeichert. Eine wiederkehrende Frage lautet – wem gehören die Daten und wer ist für sie verantwortlich? Die Behörde darf im Rahmen des öffentlichen Interesses Teile der Daten publik machen und z.B. Kopien für Dritte bereitstellen. Wenn nun immer mehr Daten gesammelt und verfügbar sind, welche Daten sind noch als wichtig anzusehen und welche Daten sind für das öffentliche Interesse wichtig und hilfreich? Zuviel Information kann verwirren und irreführen und bei klinischen Studien mit mehr als eintausend Patienten fallen leicht Datenmengen an, die auf Papier nur schwer vorzustellen sind. So gibt es Einreichungen mit knapp 120GB an Daten (US Einreichung) und diese entsprechen ca. 500.000 Seiten Papier oder 1250 Aktenordnern mit je 400 Seiten. Eine Datenmenge, die in Form von Multimediadateien wie z.B. Video oder Musik klein erscheint, ist in größtenteils Textform eine sehr große Datenmenge.

## **11 Probleme heutiger elektronischer Standards**

### **11.1 Aktuelle elektronische Lösungen imitieren papierbasierte Prozesse**

Ein generelles Konzept, welches sich in den meisten aktuellen telematischen Initiativen wieder spiegelt, ist es bestehende papierbasierte Prozesse zu imitieren. Beispielsweise werden Informationen immer noch dokumentenbasiert als PDF erzeugt, welches in Struktur und Erscheinungsbild sehr nah am Papierdokument ist. Und in Folgeprozessen werden oftmals einzelne PDF Dokumente zu größeren Dokumenten zusammengefügt und schlussendlich im Dossier gepubliziert – ähnlich den Ordnern im Papierdossier. Alle diese Prozesse imitieren ähnliche papierbasierte Prozesse. Dies mag mehrere Gründe haben, wie z.B. dass es für Anwender leichter ist die Umstellung von Papier hin zum elektronischen Medium zu vollziehen, wenn sich Prozesse möglichst stark ähneln. Die Einführung von Änderungen ist technisch gesehen oftmals leichter umzusetzen als sich der Anwender letztendlich an Änderungen gewöhnen kann. Jedoch erklärt die Ähnlichkeit von vielen papierbasierten Prozessen und ihren elektronischen Pendanten auch ihre Limitierung und eines der größten Probleme im Zuge der Digitalisierung von Informationen und Prozessen – der oftmals ausbleibende Innovationsschub und erwartete Effizienzsteigerung durch die Einführung von elektronischen Prozessen.

### **11.2 Elektronische Daten, aber wenig strukturierte Daten**

Am Beispiel vom eCTD z.B. bedeutete der Wechsel zu elektronischen Einreichungen zwar eine immense Einsparung von Ressourcen und Produktionskosten durch den Wegfall der Papieranforderungen an Dossiers. Jedoch wuchsen zugleich auch die Anforderungen an eine elektronische Aufbereitung von PDF Dokumenten für ein elektronisches Dossier. So werden heutzutage tausende Hyperlinks und Bookmarks in Dokumenten gesetzt und überprüft, welche im Papier nicht nötig gewesen wären. Bei effizienter Organisation können diese Schritte zwar deutlich früher im Dossierstellungsprozess erledigt werden, jedoch bleibt es ein Mehraufwand für das elektronische Dossier. Einhergehend damit bringt es natürlich auch eine deutliche Qualitätssteigerung des Dossiers.

Idealerweise würden solche Aufgaben automatisiert werden und würden keinen zusätzlichen Aufwand darstellen. Würden nun Informationen nicht als papierimitierende Version im PDF Dokument erstellt, sondern würde die Information deutlich granularer und damit strukturierter erzeugt und übermittelt, könnte diese zu einem größeren Anteil automatisch elektronisch interpretiert und entsprechend verarbeitet werden.

Dieser Schritt hin zur strukturierten Information wird im Rahmen des EMA Projektes zum elektronischen Antragsformular verfolgt. Die Information wird durch benutzerfreundliche Eingabemasken als XML basierte Information möglichst strukturiert und damit elektronisch interpretierbar, abgelegt. Im nächsten Schritt sollen die Informationen automatisch ausgelesen, gemäß definierten Businessregeln validiert und anschließend in eine Fall- oder Produktdatenbank übernommen. Sind diese Daten erst einmal in der Datenbank vorhanden, können sie vielfältig weiter verwendet werden z.B. zur Identifikation von Änderungsanzeigen oder Nebenwirkungsmeldungen.

### **11.3 Prüfsumme**

Der Pluspunkt der Überprüfung der Integrität geht auf Kosten der Unveränderbarkeit der Dokumente nach Finalisierung der Prüfsumme und erschwert z.B. die Möglichkeit für Ländervertretungen lokale Dokumente ohne spezielle Software und entsprechendes Training hinzuzufügen. Der digitale Fingerabdruck soll eine Manipulation der Daten verhindern. Ist dieser erwünschte Schutz jedoch wirklich möglich und nötig mit den technischen Gegebenheiten im eCTD?

## 11.4 Keine Verschlüsselung während der Übermittlung möglich

Heutzutage wäre es technisch kein Problem und in den meisten Geschäftsfeldern, wie z.B. im Finanzwesen undenkbar, Daten unverschlüsselt zu übermitteln. Genau dieser Schutz der Verschlüsselung der Daten wird jedoch bei der Übertragung von regulatorischen Daten von der Industrie zur Behörde nicht eingesetzt. Nicht weil es technisch nicht möglich wäre, sondern weil es ausdrücklich nicht erwünscht ist. Als Gründe werden z.B. fehlende technische Standards und komplizierte Prozesse bei nicht einheitlicher Verschlüsselung angegeben. So werden also täglich riesige Mengen an regulatorischen Daten von allen Pharmazeutischen Firmen unverschlüsselt an die jeweiligen Behörden übermittelt. Das offensichtliche Risiko des Verlusts der Daten z.B. während des Versands von CD oder DVD auf dem postalischen Weg, wird als gering eingestuft. Dass die Daten während eines solchen unabsichtlichen Verlusts oder absichtlichen Diebstahls für Jedermann lesbar wären, sorgt unterdessen zumindest für wiederkehrende Diskussionen innerhalb der Industrie.

## 11.5 Ungenauigkeit in der Definition des Standards

Eine Ungenauigkeit in Teilen der Spezifikation erlaubt unterschiedliche Interpretationen der Softwareanbieter und entsprechende Probleme bei der Kompatibilität zwischen verschiedenen Anbietern. Dies wurde sehr deutlich in Unterschieden der Testergebnisse von verschiedenen Validierungsprogrammen für elektronische Einreichungen. Obwohl die Regeln vermeintlich eindeutig definiert waren, gab es doch unterschiedliche Auslegungen im Umfang der entsprechenden Validierungsschritte.

Speziell das EU Modul 1 mit seinen komplexen Ordner- und Dateinamenskonventionen führt regelmäßig zu Unstimmigkeiten in der Validierung aufgrund unterschiedlicher Auslegung seitens der Softwarehersteller. Es benötigte mehrere Nachbesserungen und einen Wechsel hin zu eindeutigen Pass/Fail Kriterien, die möglichst wenig Raum für Interpretation und damit Abweichung zulassen.

## 11.6 Langzeitarchivierung und kontrollierte Vernichtung

Der Wechsel vom Papieroriginal hin zum elektronischen Original erfordert gleichzeitig eine dauerhafte Lösung der elektronischen Langzeitarchivierung. Wo im Papier noch kontrollierte Klimaverhältnisse und große Lagerstätten ausreichten, erfordern elektronische Dokumente vorausgehend eine detaillierte Inventur der vorliegenden Datenvielfalt. Wo vor Jahren noch einige wenige Dateitypen existieren, ist heutzutage eine breite Vielfalt an Dateitypen und damit unterschiedlicher Anforderungen vorhanden. Es geht nicht nur um die reine Konservierung von Daten für einen langen Zeitraum, sondern vielmehr um den Erhalt der Lesbarkeit über den kompletten Archivierungszeitraum. Genauso wichtig wie Dokumente zu archivieren, ist auch deren kontrollierte Vernichtung. Eine eindeutige Regelung verhindert auf der einen Seite den Datenkollaps und aber auch mögliche rechtliche Konsequenzen, bei Vorhandensein von Dokumenten, deren gesetzliche Vorhaltefrist schon abgelaufen ist.

Das Thema Langzeitarchivierung wurde lange ignoriert und bislang gab es keinen globalen oder zumindest regionalen Standard. Nun hat die ICH im April 2011 mit der Empfehlung des ISO 32000 Standards<sup>101</sup> einen Grundstein für eine mögliche Langzeitarchivierung gelegt.

---

<sup>101</sup> Vgl. ICH, "ISO 32000-1 / PDF", 2011, 5. April 2011, [http://estri.ich.org/recommendations/PDF\\_V2\\_0.pdf](http://estri.ich.org/recommendations/PDF_V2_0.pdf), Stand: 22.12.2011



## **11.8 Ressourcen**

Die europaweite Beurteilung von Zulassungsanträgen erfordert ein Höchstmaß an Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Behörden um möglichst ressourcenschonend die Aufgaben zu verteilen. Verschiedene Arten der Aufgabenteilung wurden im Rahmen der zwei Zulassungswege gegenseitige Anerkennung und dem dezentralen Verfahren eingeführt.

Bereits während der HMA Treffen in 2003 und 2005 wurde eine effizientere Handhabung von regulatorischen Dossiers, speziell in elektronischer Form, gefordert. Die steigende Komplexität und schiere Datenmenge ließ erahnen, dass mit damaligen Mitteln und Prozessen, zum größten Teil noch im Papier, eine Effizienz und damit Einhaltung festgelegter Zeitlinien nicht mehr garantiert werden könnte.

Jedoch scheint man mit elektronischen Einreichungen an einem ähnlichen Punkt angekommen zu sein, wo weitere Effizienzsteigerung nötig ist um die festgelegten Zeitlinien in der Beurteilung der Dossier einhalten zu können.

## **11.9 Akzeptanz und Wirtschaftlichkeit**

Die FDA muss aufgrund der Verpflichtung im PDUFA IV Gesetz bis spätestens 2012 eine technische Lösung für einen einheitlichen elektronischen Übermittlungsstandard für alle Abteilungen implementieren. Einen ähnlichen Zeitzwang gibt es weder für Europäische Behörden noch für die Japanische PMDA. So ist es fraglich, ob der zukünftige Transportstandard RPS annähernd zeitgleich in den ICH Regionen implementiert werden wird oder von der FDA vorzeitig zur Anwendung kommt. Von den Erfahrungen der eCTD Implementierung in Europa ist davon auszugehen, dass eine Europaweite Implementierung von RPS mehrere Jahre in Europa beanspruchen wird und abermals speziell von kleineren Firmen und Behörden eine immense Investition erfordern wird. Dementsprechend groß muss der Vorteil des neuen Standards sein, um eine Implementierung wirtschaftlich begründen zu können.

## **11.10 Potential**

Aktuelle Telematikprojekte kämpfen mit einem weiteren Problem, dass das potentielle Einsparungspotential nicht mehr vergleichbar ist, mit z.B. der Umstellung vom Papierdossier auf elektronische Dossiers. Vielmehr zielen aktuelle Projekte auf Prozessoptimierung mit einhergehender Effizienzsteigerung, die sich oft erst nach vielen Jahren realisieren lassen und wohingegen oft große initiale Anschaffungs- und laufende Betriebskosten stehen. Diese Projekte werden meist als erstes von Budgeteinsparungen getroffen, da sie nicht dringend sind.

## **11.11 Herausforderung für die Harmonisierung**

Seit der Einführung des eCTD Standards haben sich die Anforderungen verändert und durch Erfahrung im täglichen Umgang mit dem Standard sind zusätzliche Anforderungen hinzugekommen – in allen ICH Regionen. Nun gilt es alle diese Anforderungen auch in Zukunft weiterhin zu harmonisieren und mit neuen Standards gerecht zu werden. Unterschiedliche Anforderungen und Zeitlinien für deren Umsetzung erschweren den Harmonisierungsprozess.

## 12 Ausblick

### 12.1 Neuer Dokumentenstandard – Vom Dokument zur Information

Aktuell werden Dokumente im Portable Document Format (PDF) erzeugt und übermittelt. Diese Dokumente erfordern vielfältige manuelle Bearbeitung wie z.B. der Erstellung von Bookmarks und Hyperlinks um eine schnelle und effiziente elektronische Navigation innerhalb und zwischen verschiedenen Dokumenten zu ermöglichen. Durch die rasant steigende Anzahl an Dokumenten wird eine schnelle und einfache Navigation immer wichtiger um den Überblick in der Informationsflut zu behalten. Neue Technologien wie z.B. XML basierte Dokumente könnten hier Abhilfe schaffen und Information strukturierter ablegen, als nur in der kleinsten Einheit als Seite eines Dokuments. XML basierte Dokumente können Information in sogenannter beschriebener Form ablegen, d.h. Information wird strukturiert und katalogisiert und damit nicht nur maschinenlesbar, sondern auch interpretierbar und kann dadurch automatisch be- und verarbeitet werden. Andere Branchen wie z.B. die Flugzeug- und Automobilbranche nutzen diese Technologie und entsprechende Standards schon seit Jahren für spezielle Dokumentation. Jedoch hat eine solche Änderung des Dokumentenstandards deutliche Änderungen für die jeweiligen Autoren zur Folge und diese sind über Jahre Experten in der Dokumentenerstellung in gängiger Bürosoftware zur Dokumenten- und Tabellenerstellung geworden.

Ein ICH Projekt prüft gerade die Möglichkeiten eines neuen Dokumentenstandards basierend auf XML um mehr Information in strukturierter Form im Dossier abzulegen. Bisher läuft die Suche nach entsprechenden Anwendungsgebieten im Dossier. Es gilt also die Daten im CTD Dossier zu identifizieren, wo eine größtmögliche Granularität besteht und eine elektronische automatisierte Weiterverarbeitung einen zusätzlichen Nutzen ergibt. Mögliches Potential wird in administrativen Dokumenten in Modul 1 wie z.B. dem Antragsformular oder verschiedenen Modul 3 Dokumenten wie z.B. Spezifikationen gesehen. Weniger sinnvoll erscheinen Dokumente mit großen Anteilen an freiem Fließtext, da diese nur schwer zu strukturieren wären und auch kaum automatisch weiterverarbeitet werden würden.

So könnte es in der Zukunft einen Mix aus strukturierten Dokumenten z.B. in XML und weiterhin unstrukturierten Informationen in Form von herkömmlichen PDF Dokumenten geben.

Ein ausschlaggebender Faktor für den Erfolg von mehr strukturierten Informationen dürfte die benutzerfreundliche Eingabe der Daten in z.B. XML sein. Die direkte Eingabe in XML ohne entsprechende Eingabemasken wird kaum Akzeptanz beim Endanwender finden. Imitieren die Eingabemasken jedoch bestehende Formulare und Dokumente, so dass der Endanwender möglichst keinen Unterschied zum früheren Prozess bemerkt, könnte der Wechsel fast unbemerkt laufen. Schlussendlich ist der schwierigste Aspekt für Veränderungen oftmals der Faktor Mensch als "Gewohnheitstier", welcher sich oft vor Veränderungen scheut.

### 12.2 Stärkere Vernetzung bestehender Systeme

Immer größere Datenmengen werden elektronisch zwischen Behörde und Industrie übertragen und verarbeitet. Jedoch werden meistens isolierte Systeme eingesetzt, die sehr spezifisch für bestimmte Daten entwickelt wurde und nicht leicht für andere Daten und Prozesse eingesetzt werden können. Dies führt dazu, dass aktuelle Anforderungen wie z.B. die Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz nicht aus bestehenden Daten der Behörde bedient werden können, sondern zahlreiche Daten wiederholt eingereicht werden müssen um in den verschiedenen Systemen vorzuliegen.

Die EMA 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, können die übermittelten Daten in anderen Datenbanken wie z.B. Eudravigilance (EVMPD) verwendet werden. EudraPharm, eine per Internet öffentlich zugängliche europaweite Produktdatenbank bietet Zugang zu Produktinformationen in Form von SmPC, PIL und des Labelling in für Patienten verständlicher Sprache. Die Pflege und Bereitstellung der geforderten Information setzt eine elektronische zentralisierte Verwaltung auf Industrieseite voraus. Um redundante Daten zu vermeiden, wäre ein Austausch mit anderen Prozessen wie eCTD und einem möglichen PIM-Nachfolger sinnvoll.

Schnittstellen von Datenbanken zur Pflege der Informationen für die verschiedenen EU-Datenbanken wie EudraCT, EudraPharm und EudraVigilance werden immer wichtiger um eine Synchronisation der Daten zu gewährleisten. Oftmals sind erhebliche Synergien zwischen den Systemen vorhanden und können als Potential genutzt werden um entsprechende Schnittstellen zu generieren.

Um technische Hürden bei der Vernetzung einzelner Systeme untereinander zu umgehen, etablieren zahlreiche Anwender heutzutage eine einheitliche Datengrundlage und eine gemeinsame Lagerstätte (sogenanntes Data Warehouse). Dabei handelt sich um eine generische Datenbank, die aus anderen Datenbanken Informationen konsumiert, mit anderen Quellen zusammenführt und dadurch ein neues systemübergreifendes Suchen und Berichten ermöglicht. Dies stellt oftmals die Lösung zur Vernetzung von vorhandenen Insellösungen dar.

Der verstärkte Einsatz von Metadaten in zukünftigen Standards erfordert eine Anbindung von Produkt - Datenbanken als Informationsquellen für z.B. eCTD. Eine der Grundvoraussetzungen für Schnittstellen zwischen den verschiedenen Systemen ist die Kompatibilität der Daten, welche im nächsten Abschnitt näher besprochen wird.

### **12.3 Kompatibilität und Synchronisation von Daten**

Auf Seiten der Behörde und auch Industrie werden zahlreiche Daten für oftmals das identische Produkt in verschiedensten Systemen gesammelt und verarbeitet. Seit langem ist die systemübergreifende Abgleichung dieser Daten ein zentrales Problem. Die visionäre Vernetzung verschiedener Systeme scheitert oft an sogenannten Insellösungen, die speziell für die Lösung einer einzelnen Businessanforderung entwickelt wurde. Im Rahmen von neuen behördlichen Anforderungen liegt in der Pharmaindustrie oftmals der primäre Fokus in der Erfüllung der Anforderungen und erst zweitrangig in der Steigerung des internen Nutzens. Meistens erlauben kurze Implementierungszeiten keine ausgedehnten Analysen über den internen Nutzen und Wiederverwendbarkeit der Daten.

Ein aktuelles Beispiel ist die Implementierung der XEVMPD Anforderungen im Rahmen des Artikel 57 der Pharmakovigilanz Gesetzgebung. Zwischen initialer Veröffentlichung der genauen inhaltlichen und technischen Anforderungen und der eigentlichen Abgabefrist der Daten lagen gerade einmal 10 Monate. Diese Zeit erlaubt kaum geeignete Systeme zu entwickeln, zu testen und parallel noch die geforderten Daten zu lokalisieren und in neue Systeme zu überführen. Folglich werden abermals Insellösungen geschaffen um den Anforderungen möglichst fristgerecht nachzukommen, ohne den internen Nutzen, einen eventuellen Mehrwert für das Unternehmen oder ein effizientes Datenmanagement zu betrachten. Die Vielfalt an elektronischen regulatorischen Anforderungen ist sehr hoch und führt zu einem Höchstmaß an technologischer Komplexität. Umso wichtiger ist ein effizienter Umgang mit den elektronisch verfügbaren Daten, um nicht in der Datenflut den Überblick zu verlieren.

Redundanzen in Daten sind möglichst zu vermeiden um die Eindeutigkeit der Daten zu erhalten und einen effizienten Umgang mit ihnen zu ermöglichen. In Folge von Überschneidungen verschiedener Systeme kommt es oftmals unausweichlich zu Redundanzen. Um diese in einem

ersten Schritt zu identifizieren und in einem Folgeschritt zu eliminieren, ist es nötig die Daten der verschiedenen Systeme zuerst einmal abzugleichen.

Dafür ist es erforderlich einen gemeinsamen Nenner der Daten, oftmals das Pharmazeutische Produkt, eindeutig zu identifizieren. Bislang geschah dies z.B. über Zulassungsnummern, welche jedoch nicht immer zentral vergeben werden und somit teilweise regional oder national abweichen können und keine eindeutige weltweite Zuordnung erlauben.

Die ICH Expertenarbeitsgruppe M5 hat sich dieses Problems seit 2005 angenommen um den sogenannten IDMP (Identification of Medicinal Products) Standard zu entwickeln. Dieser Standard soll übergreifend in allen ICH Regionen eine eindeutige Identifikation jedes einzelnen Pharmazeutischen Produktes erlauben. Ursprünglich entwickelt für die globale eindeutige Zuordnung von Nebenwirkungsmeldungen, kann der Standard für weitere Systeme herangezogen werden um eine eindeutige Identifikation der Produkte in verschiedenen Systemen zu ermöglichen und folglich eine Abgleichung bzw. Synchronisation der Daten systemübergreifend zu ermöglichen. Der finale Standard wird erst 2014 erwartet und ist dadurch in heutigen Systemen noch nicht anwendbar, jedoch wäre ein wichtiger Grundstein für die Datenkompatibilität gelegt um Systeme miteinander zu vernetzen und Daten untereinander leichter auszutauschen, jetzt wo sie die Daten eindeutig ein und demselben Produkt zugewiesen werden können.

Auf Europäischer Ebene verfolgt die EMA schon seit längerem die Entwicklung und Implementierung des Reference Data Models. Es soll genau dies liefern – eine Harmonisierung der Produktdaten um eine einheitliche Identifizierung in verschiedenen Systemen oder Datenbanken zu ermöglichen und einen Austausch von Daten zwischen den Systemen.

## **12.4 Metadaten**

Verschiedenste Systeme speichern Daten über oftmals dieselben Produkte, benutzen dabei jedoch unterschiedliche beschreibende Informationen, sogenannte Metadaten. Einheitliche Standards für Metadaten gab es bisher nicht und so wurden verschiedene Modelle in unterschiedlichen Systemen angewendet. Da Metadaten eine immer wichtigere Rolle spielen werden, ist es nötig einheitliche Standards zur Beschreibung, Pflege und Verwendung von Metadaten zu schaffen. Für Dokumenten-Management-Systeme gibt es erste Ansätze zur Entwicklung eines allgemeingültigen Standards für Metadaten und es bleibt abzuwarten, ob sich ein einheitlicher Standard durchsetzen kann oder Firmen auf spezifische Strukturen ihrer Metadaten bestehen werden.

## **12.5 Weltweit einheitlicher elektronischer Standard**

Der Traum von einem einheitlichen weltweiten elektronischen Standard zur Übermittlung regulatorischer Daten wird sich wahrscheinlich nie erfüllen. Dafür sind regionale und nationale Anforderungen, sowohl legaler als auch regulatorischer Natur, sprachliche Unterschiede und schlussendlich auch eventuelle Präferenzen für z.B. bestimmte Softwarelösungen zu unterschiedlich und kaum allumfassend harmonisierbar. Jedoch lässt sich heute schon erkennen, dass das gegenüber dem eCTD deutlich simplere Konzept von PDF oder Word Dokumenten in einer einfachen Ordnerstruktur sich schon sehr weit etablieren konnte und oftmals einen Wegbereiter für einen vielseitigeren, aber damit auch komplexeren elektronischen Standard wie z.B. dem eCTD darstellt. Das eCTD selber wird theoretisch nie ein weltweiter Standard werden können, da es fix an die CTD-Struktur gebunden ist, welche nicht in allen Ländern eingesetzt wird. Der zukünftige RPS Standard zur Übermittlung von regulatorischen Daten wird so entwickelt, dass er nicht an eine fixe Struktur gebunden ist, sondern jegliche Struktur übermitteln kann. Jedoch wird seine Anwendung im eCTD v4 wieder an die CTD Struktur gebunden sein.

## **12.6 Technisch komplexere Standards für weltweit flexiblere Lösungen**

Um flexible Lösungen für eine Möglichst breite Anwendung zu entwickeln, gibt es zwei Ansatzpunkte. Zum einen kann die technische Lösung sehr komplex sein um alle Eventualitäten abdecken zu können oder aber die Lösung kann sehr simple sein um nur den kleinsten gemeinsamen Nenner abzudecken und auf spezifische Besonderheiten nicht gesondert einzugehen. Dies könnte den heutigen Unterschied zwischen NeeS und eCTD beschreiben, aber auch auf den Vergleich zwischen eCTD und dem zukünftigen RPS Standard passen. Oder idealerweise einen Standard der beides kombiniert und sowohl sehr komplexe Anforderungen abbilden kann als auch sehr simple Einreichungen übermitteln kann. RPS wird sehr komplexe Anforderungen erfüllen können, jedoch die Abhängigkeit von spezieller Software eher verstärken und dadurch kleine z.B. nationale Einreichungen eher erschweren.

## **12.7 Nationale Zulassungen - simple technische Lösungen für kleine und mittelständige Unternehmen**

Etwa die Hälfte aller Einreichungen in Europa geschehen im Nationalen Verfahren (siehe Abbildung 13) und nur jede Zweite wird elektronisch eingereicht. Von den elektronischen nationalen Einreichungen sind der Großteil NeeS und sonstige Formate und nur ungefähr 5% werden als eCTD eingereicht. Komplexe technische Lösungen erfordern von kleinen und mittelständigen Unternehmen und auch Ländervertretungen großer Pharmaunternehmen hohe Initialinvestments und spezielles Training & Knowhow der entsprechenden Ressourcen. Aus diesen Gründen wird von kleinen Firmen oft zu eher simplen Softwarelösungen gegriffen und dadurch bedingt werden eher einfache PDF-basierte Einreichungen und maximal NeeS erzeugt.

## **12.8 Zukünftige Herausforderung - Synchronisation zweier Dokumentenmanagementsysteme**

Je komplizierter die regulatorischen Anforderungen werden, desto komplexer werden meist auch die technischen Lösungen. Mit Europäischen Anforderungen wie z.B. der Änderungsanzeige für mehr als eine Zulassung (sogenanntes Worksharing) sind die regulatorischen Anforderungen aktuell den derzeitigen technischen Möglichkeiten voraus und können nur mit Hilfe von manuellen Umwegen erfüllt werden. So reicht es zwar inhaltlich aus eine Einreichung mit einem allgemeingültigen Satz an Dokumenten zu erstellen, jedoch müssen für die elektronische Einreichung pro Produkt jeweils eine separate Einreichung erstellt werden. Damit geht der operative Vorteil momentan zumindest teilweise verloren. Mit einer technischen Lösung für dieses Problem kann frühestens 2014 mit der Einführung von eCTD v4 / RPS gerechnet werden.

Diese Komplexität erfordert den Einsatz von modernen Dokumentenmanagementsystemen auf beiden Seiten des Prozesses – in der Industrie und bei der Behörde. Die Herausforderung wird zukünftig also auch darin liegen zwei Dokumentenmanagementsysteme auf Seiten der Industrie und der Behörde zu synchronisieren. Zukünftige Standards wie z.B. RPS zielen schon in diese Richtung, da die vollständige Einreichung nicht nur aus den Dokumenten der aktuellen Sequenz besteht, sondern auch auf schon bestehende Dokumente verweisen kann und sich das Gesamtbild erst unter Einsatz von spezieller Betrachtungssoftware erkennen lässt, die beides zusammen anzeigen kann.

## **12.9 Informationbroker**

Um der Komplexität der Übermittlungsstandards zwischen den Systemen von Industrie und Behörde entgegenzuwirken, wäre eine andere Lösung eventuell direkt in einem gemeinsamen System zu arbeiten. Diese Idee kommt heutzutage zum Teil schon auf einem anderen gebiet bei der FDA zum Einsatz, wo im sogenannten Data Warehouse klinische Studiendaten gespeichert und analysiert werden. Der Antragssteller mietet den benötigten Speicherplatz bei einem externen

spezialisierten Dienstleister und Behörde als auch Industrie greifen beide auf das gleiche System zu. Dieser Ansatz umgeht den aufwendigen Prozess der Datenübermittlung und der Gefahr, dass die tatsächliche Darstellung bei der Behörde von der von der Industrie gewünschten Darstellung abweicht. Wenn beide auf ein und demselben System arbeiten, nutzen beide auch die gleiche Darstellung und es kann zu weniger Problemen aufgrund von möglichen Inkompatibilitäten kommen. Anstatt einen sehr komplexen Übermittlungsstandard zu entwickeln, könnte zusammen an einem gemeinsamen System gearbeitet werden und so Zeit und Ressourcen eingespart werden. Und speziell in Europa würde ein lang gehegter Traum in Erfüllung gehen – die zentrale Dossierablage für alle Mitgliedsstaaten.

## **12.10 Wirklich vollelektronische Einreichungen - Verzicht auf jegliche Papieranforderungen**

Es bestehen zurzeit noch zahlreiche Anforderungen auch bei elektronischen Einreichungen bestimmte Dokumente im Papier und diese in den meisten Fällen im Original unterschrieben einzureichen. Diese Anforderungen widersprechen der Grundidee der elektronischen Einreichung, da sie immer noch die Handhabung und Verarbeitung zweier Medien nebeneinander erfordern. Speziell in Europa wird es eine Herausforderung sein alle Papieranforderungen durch elektronische Originale zu ersetzen und wirklich vollelektronische Einreichungen zu etablieren. Gerade in Deutschland gelten sehr strenge Vorschriften, welche Voraussetzungen eine elektronische Unterschrift erfüllen muss um dem Papierpendant gleichgestellt zu sein. Anbieter die gleichzeitig die Anforderungen aller EU-Staaten erfüllen gibt es zurzeit nicht auf dem Markt.

## 13 Fazit

Die Idee zur elektronischen Einreichung und erste Initiativen gibt es seit über 20 Jahren und in dieser Zeit gab es mindestens sechs große Projekte mit verschiedenen Ansätzen. Alle hatten eines gemeinsam, dass sie gezeigt haben wie groß das Potential von elektronischen Dossiers und wie schwer ihre Umsetzung ohne einen harmonisierten Ansatz ist.

Der Erfolg des ICH eCTD Standards steht außer Frage sich als erster Standard wirklich in mehreren Regionen durchgesetzt zu haben. Der Erfolg seiner Implementierung in den einzelnen Regionen ist sicherlich differenzierter zu betrachten, wobei die USA hierbei eine Vorreiterrolle einnahmen auch aufgrund der einfacheren Ausgangslage mit nur einer Behörde und einer Sprache. Dahingegen startete die Implementierung in Europa früh, machte jedoch im Vergleich nur langsame Fortschritte, besonders aufgrund der erforderlichen Harmonisierung zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten. Die EMA konnte dabei in Europa eine Art Führungsrolle einnehmen, musste sich allerdings auch nach den anderen Mitgliedsstaaten und deren Geschwindigkeit orientieren. Japan hingegen akzeptierte eCTDs lange Zeit lediglich als Referenzeinreichung zusammen mit dem Papierdossier und hat dadurch bisher am wenigsten Erfahrung mit eCTD Einreichungen innerhalb der ICH Regionen und wendet das eCTD Lifecyclekonzept in abgewandelter Form an.

Der Übergang vom Papierdossier hin zur elektronischen Einreichung ist zwar weitestgehend gelungen, aber wenn man in Europa die Anzahl der legalen Anforderungen an im Original unterschriebene Dokumente betrachtet ist die wirkliche vollelektronische Einreichung zumindest in Europa noch keine Realität. Es ist soweit gelungen einen hoch komplexen und traditionell papierbasierten Prozess elektronisch abzubilden und das ist gleichzeitig auch einer der Kritikpunkte, das heutige Prozesse oft die früheren papierbasierten Prozesse schlicht imitieren und nicht versuchen einen weiteren z.B. automatisierten Nutzen der elektronischen Daten zu generieren. Es bleibt sicherlich eine der Hauptaufgaben in den kommenden Jahren, größeren Nutzen aus den elektronischen Daten zu ziehen und durch eine stärkere Vernetzung einzelner Systeme die Synergien zwischen den zahlreichen Insellösungen als zusätzliches Potential zu nutzen. Dazu sind speziell in Europa noch einige Herausforderungen zu bewältigen wie z.B. eine gemeinsame Grundlage für eine elektronische Signatur zu entwickeln und enger am Erfolg gemeinsamer Initiativen zusammenzuarbeiten. Dies wird nur möglich sein durch eine effizientere Führung der gemeinsamen telematischen Projekte mit Möglichkeiten für Konsequenzen bei nicht zeitgemäßer Erfüllung der Ziele durch alle Mitgliedsstaaten.

Der Erfolg der zukünftigen Standards eCTD v4 und RPS wird wahrscheinlich anfangs stark von Region zu Region unterschiedlich sein. Die USA warten schon dringend auf den Folgestandard um im PDUFA IV Gesetz vorgegebene Ziele zu erreichen, während Europa und Japan noch teilweise mit der vollständigen Implementierung des aktuellen eCTD Standards beschäftigt sind und einen Wechsel zu einem Folgestandard sicherlich als nicht so dringlich erachten. Der Erfolg von zukünftigen komplexeren technischen Standards wie z.B. eCTD v4 unter Verwendung von RPS ist in Europa unter den aktuellen Gegebenheiten sehr fraglich. Eine unzureichende Harmonisierung oder fehlende Führungsrolle in der Implementierung erschwert die Umsetzung einheitlicher Standards in allen Mitgliedsstaaten. Dies spiegelt sich auch im sehr geringen Anteil von gerade einmal 8% eCTDs an den Gesamteinreichungen in Europa wieder.

Der breite Erfolg von NeeS legt aber auch nahe, dass eine große Nachfrage nach einem technisch eher simpleren Standard besteht. Speziell die kleinen und mittelständigen Unternehmen mit nur einigen wenigen Produkten aber auch Länderniederlassungen großer Pharmaunternehmen werden die hohen Investitionskosten für Spezialsoftware scheuen und so lange wie möglich non-eCTD electronic Submissions (NeeS) einreichen. Im Endeffekt sind es nur zwei Aspekte, die den Einsatz spezieller Software nötig machen – die MD5 Prüfsumme und das XML Inhaltsverzeichnis. Der nötige Aufwand ist dann für Lifecycleeinreichungen mit oft nur sehr wenigen Dokumenten kaum zu rechtfertigen und zeitlich schneller als NeeS oder gar im Papier erstellt.

Selbst eine z.B. kostenlose Software von der Behörde wie beim PIM Projekt mit dem Light Authoring Tool (LAT) würde das Problem wahrscheinlich noch nicht lösen, da in vielen kleinen Unternehmen oder Länderniederlassungen die regulatorischen Mitarbeiter auch gleichzeitig verantwortlich für die Pharmakovigilanz und Medical Affairs sind und somit kaum über die entsprechende Zeit und Ressourcen verfügen um solch eine Software adäquat anzuwenden.

Der ideale Standard könnte beides kombinieren und einfache und komplexe Einreichungen technisch unterschiedlich abbilden. Wo innovative Neueinreichungen ein abweichendes Detaillevel erfordern als Lifecycleeinreichung von etablierten Produkten, sollte der technische Standard auch unterschiedliche Möglichkeiten bieten und das erforderliche Detaillevel und Komplexität entsprechend anpassen.

Sehr stark verallgemeinert könnte man regulatorische Einreichungen auch als Synchronisation zweier Dokumentenmanagementsysteme betrachten. Das eine DMS auf Seiten der Industrie und das Andere auf Seiten der Behörde. Der Übermittlungsstandard z.B. eCTD beinhaltet alle Informationen, die ein DMS zur Abbildung der Dokumentenhistorie benötigt. Ableitend daraus ergibt sich die Frage, ob es nicht eine viel einfachere Lösung geben könnte, wenn die Industrie z.B. direkten Zugriff auf das Dokumentenmanagementsystem der Behörde oder eines sogenannten Information-Brokers (externer Anbieter von Dossierspeicherungssystemen) hätte und dort direkt die Änderungen der einzelnen Dokumente abbilden könnte. Dadurch würde sich der immer komplexer werdende Übermittlungsprozess umgehen. Und dies würde für kleine und mittelständige Unternehmen keine separaten Systeme und verbundene Investitionen bedeuten. Die Idee würde ähnlich wie das Data Warehouse sein, welches die FDA bereits als externen Speicherort für klinische Studiendaten verwendet. Der Antragssteller mietet lediglich den erforderlichen Speicherplatz und erteilt der Behörde entsprechende Zugriffsrechte auf finale Dokumente.

Auf der Suche nach einem neuen zukünftigen Standard geht es nicht unbedingt nur um die Frage was technisch möglich ist, sondern vielmehr auch darum was ökonomisch sinnvoll und für die verschiedenen Einreichungsverfahren wie z.B. das nationale Verfahren verhältnismäßig ist. Es stellt sich z.B. wirklich die Frage, ob es sinnvoll ist für etablierte Produkte mit geringem Lifecycle eine technisch komplexe Lösung wie z.B. eCTD vorzuschreiben oder sollten solche Produkte vielmehr zwar schon elektronisch eingereicht werden, jedoch in einer viel simpleren Art und Weise.

Generell wird es wohl eCTD Einreichungen gemäß den aktuellen Spezifikationen noch eine lange Zeit geben, da neben einer entsprechenden Übergangsfrist zwischen aktuellem und neuem Standard auch noch die Präferenz von einfachen technischen Lösungen für viele Mitgliedsstaaten und Antragssteller eine Rolle spielen wird. Es wird sehr wichtig sein die Vorteile der neuen Standards frühzeitig zu unterstreichen um eine nötige Vorbereitungsphase in den Ländern und der Pharmazeutischen Industrie zur Implementierung neuer Standards schnellstmöglich zu beginnen. Schlussendlich wird es fraglich sein, ob sich ohne eine Verpflichtung der neuen Standards ein breiter Erfolg zeigen wird. Es wird außerdem ausschlaggebend sein eine entsprechende Gesamtlösung zu entwickeln mit integrierten Bausteinen wie z.B. einem zentralen Onlineportal und elektronischen Antragsformularen unter Wiederverwendung bereits bestehender Daten und der Akzeptanz elektronischer Signaturen.

Neben einem einheitlichen Standard in den ICH Regionen und beobachtenden Staaten wird es wichtig sein, wie einige der großen Märkte wie z.B. China und Russland in Zukunft elektronische Dossiers benutzen werden und unter Anwendung welcher Standards. Mit der Entwicklung eines flexibleren Standards zur Übermittlung regulatorischer Informationen wurde sicherlich eine wichtige Grundlage zur eventuellen Anwendung in diesen Märkten geschaffen, da sie meist von der CTD Struktur abweichen und somit ihre eigene Struktur elektronisch abbilden müssen. Für global agierende Pharmafirmen wird die Artenvielfalt der elektronischen Standards in den jeweiligen Ländern auch weiterhin einen zusätzlichen Aufwand bedeuten, der eine leichte Wiederverwendbarkeit und schlussendlich den Traum von einem wirklich globalen Standard für elektronische Einreichungen weiterhin erschweren wird. Regionale Anforderungen werden weiterhin bestehen und gegebenenfalls sogar mehr werden, wenn die harmonisierten Anteile des Standards nicht

auch regionale Anforderungen erfüllen. Bisher wurden meist die zusätzlichen regionalen Anforderungen im Modul 1 adressiert auch um den harmonisierten Teil von Modul 2-5 möglichst wenigen Änderungen zu unterziehen. Es muss jedoch darauf geachtet werden, das Modul 1 nicht als Umgehung einer eventuell erforderlichen Harmonisierung zu missbrauchen und immer mehr Dokumente einfach in Modul 1 statt Modul 2-5 abzulegen. Vielleicht lässt sich doch ein gemeinsamer Standard zur Übermittlung von elektronischen Produktinformationen entwickeln, nachdem in Europa durch das Scheitern des PIM Standards ein Bedarf für einen neuen Standard weiterhin besteht.

Einen weltweit einheitlichen Standard zur elektronischen Übermittlung regulatorischer Daten zu entwickeln dürfte fast unmöglich sein, es sei denn er ist simpel genug und gleichzeitig ausreichend flexibel. Eine technisch sehr komplexe Lösung wird es außerhalb der großen Industriestaaten sehr schwierig haben auf breite Akzeptanz zu stoßen. Selbst in den Industriestaaten werden kleine und mittelständige Unternehmen Probleme haben den Aufwand gegen den Nutzen positiv zu bewerten. Solange noch möglich werden für sie einfachere Lösungen wie z.B. NeeS aber auch Papierreichungen immer noch eine Rolle spielen. Jedoch wird man sich so dem erklärten Ziel der papierlosen elektronischen Einreichung weiterhin nur sehr langsam nähern.

Schlussendlich wird all das nur möglich sein in enger Zusammenarbeit zwischen Behörde und Antragssteller ausgehend schon von einer frühen Definition der gemeinsamen Ziele und Zeitlinien. Beide Seiten kämpfen mit Ressourcenproblemen und sollten noch enger zusammenarbeiten um den bestmöglichen Nutzen aus den bestehenden Ressourcen zu erzielen. Jedoch beginnt heutzutage die Zusammenarbeit oftmals erst mit der Entwicklung oder aber erst mit der anschließenden Implementierung der Lösungen ohne anfangs gemeinsam die Ziele diskutiert zu haben. Dies führt oftmals zu unterschiedlichen Prioritäten und Dringlichkeiten der einzelnen Projekte und damit zu Verzögerungen oder gar des Scheiterns von Projekten wie im Fall von PIM. Eigentlich kann sich keine Seite erlauben im Alleingang solche Entscheidungen zu treffen, da erhebliche Investitionen und Ressourcen eine enge Zusammenarbeit erfordern und ein Alleingang zukünftige Projekte gefährdet oder gar in Frage stellt. Die Industrie hat sicherlich aus dem PIM Projekt gelernt und ist deutlich zurückhaltender in der Erprobung und Implementierung von neuen Projekten wie z.B. dem EMA Onlineportal oder den elektronischen Antragsformularen. Beide Projekte haben eins gemeinsam, dass ihr wirklicher Nutzen nur im Zusammenhang mit anderen Projekten wie z.B. der zentralen Ablage (Central Repository) von Einreichungen bei der EMA greifbar wird. Der Vorteil eine Einreichung elektronisch lediglich zur EMA schicken zu können, aber anschließend doch an alle CHMP Mitglieder auf CDs oder DVDs schicken zu müssen, birgt nur einen sehr geringen Vorteil. – genau genommen, den von nur einer einzigen CD / DVD. Jedoch die komplexe Handhabung von CDs und DVDs komplett für alle Mitgliedsstaaten durch vollelektronisch übermittelte Einreichungen zu ersetzen, bietet einen weitaus größeren Vorteil in der Kosten- und Zeiteinsparung. Ähnlich steht es um das Projekt der elektronischen Antragsformulare, welche einen sehr geringen Nutzen haben, wenn sie nicht online übermittel werden können oder gar noch Papieranforderungen existieren, die weiterhin den Versand einer im Original unterschriebenen Papierversion erforderlich machen. Die bereits beschriebene zentrale Koordination, ebenfalls in Absprache mit der Pharmaindustrie, ist nötig um diesen Projekten zu einem entsprechenden Erfolg zu verhelfen und einen wirklichen Nutzen aus ihnen ziehen zu können.

Die Frage nach weiterer Effizienzsteigerung wird aufgrund der ständig steigenden Datenmengen ähnlich dringend wie beim Übergang vom Papierdossier zur elektronischen Einreichung werden. Eine zentrale Koordination bereichsübergreifender telematischer Themen erscheint dazu dringend notwendig um eine schnellere, effizientere und ressourcenschonende Implementierung von neuen Standards zu ermöglichen. Bestehende Zeitlinien zur Begutachtung von regulatorischen Dossiers werden immer schwieriger zu erfüllen sein, wie sich aus aktuellen Statistiken der Behörden zur Bearbeitung von Einreichungen ableiten lässt. Es werden oftmals weniger Anträge abgeschlossen als empfangen, dadurch entsteht eine Warteschlange und damit verbundene Verzögerungen auf.

Die elektronische Verarbeitung regulatorischer Daten birgt noch ein riesiges Potential, speziell in Europa wo gerade einmal 8% aller Einreichungen im eCTD geschehen (Tabelle 5). Papier spielt speziell im Nationalen Verfahren immer noch eine sehr wichtige Rolle in Europa, wird doch fast jede zweite Einreichung noch im Papier eingereicht. Schätzungen gehen von Einsparungspotentialen im hohen dreistelligen Millionenbereich aus, die der vollständige Wechsel von Papier zur elektronischen Einreichung in Europa für die Pharmabranche bedeuten würde. In Zeiten von zahlreichen Patentabläufen und gehäuften Misserfolgen in der Forschung sicherlich finanziell interessante und relativ einfach zu realisierende Einsparungen. Dieses enorme Potential muss jedoch auch aktiv genutzt werden indem Projekte mit genau diesem Ziel des vollständigen Wechsels zu elektronische Einreichungen und der größtmöglichen Effizienzsteigerung mit Priorität umgesetzt werden.

## Zusammenfassung

Die Arzneimittelzulassung ist mit der Einführung des eCTD – Standards dem erklärten Ziel der papierlosen Einreichung einen großen Schritt näher gekommen. Seit nun mehr als 20 Jahren arbeiten Behörden und Antragssteller meist gemeinsam an Standards für elektronische Dossiers. Diese Arbeit resultierte in mindestens 6 größeren Projekten, welche schlussendlich mit dem harmonisierten ICH Standard des electronic Common Technical Documents (eCTD) einen durchbrechenden Erfolg hatten. Während die Implementierung seit 2003 in den einzelnen Regionen unterschiedlich schnell und umfangreich verlief, stellt sich mittlerweile die Frage nach einem zukünftigen Folgestandard um die gesammelten Erfahrungen und Limitierungen des aktuellen Standards in einen neuen Standard einfließen zu lassen. Die ICH Regionen entwickeln bereits die nächste Version des eCTD Standards basierend auf einem durch eine externe Organisation zur Entwicklung von Standards geleitetem Projekt namens Regulated Product Submission (RPS). Dieser elektronische Transportstandard soll zur Übermittlung von Dokumentation für jegliches reguliertes Produkt dienen und eine breitere Anwendung finden als nur bei Humanarzneimitteln. Es ist frühestens 2014 mit einem finalen eCTD Standard in der Version 4 zu rechnen mit einer anschließenden Implementierung in den jeweiligen Regionen. Der weitere Erfolg von elektronischen Einreichungen wird jedoch auch maßgeblich an der Koordination mit anderen telematischen Projekten hängen wie z.B. Onlineportalen oder elektronischen Antragsformularen und um letztendlich doch noch einen gemeinsamen Standard zur elektronischen Signatur zu entwickeln und dadurch wirklich papierlose Einreichungen zu ermöglichen wie es heute in den USA schon umgesetzt ist. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Behörden und Antragsstellern wird erforderlich sein um die bestehenden Ressourcen bestmöglich zu nutzen und abrupte Projektbeendigungen wie im Fall von PIM zu vermeiden. Die Zukunft der elektronischen Einreichung wird auch von der weiteren Implementierung in wichtigen Märkten wie z.B. China und Russland abhängen und geprägt sein von Verbesserungen der Effizienz zur Bewältigung der Datenmengen, welche elektronisch zur Verfügung stehen und nach einer effizienten Begutachtung verlangen, um festgelegte Zeitlinien auch in Zukunft bestmöglichst einhalten zu können.

## 14 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Vgl. EFPIA, "The Pharmaceutical Industry in Figures", 2011, <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=11586>, Stand: 19.12.2011
- <sup>2</sup> Vgl. VfA, „Entwicklungskosten für ein neues Arzneimittel“, 2011, <http://www.vfa.de/download/vfastat-17-de-fa-mt-entwicklungskosten-fuer-ein-neues-arzneimittel.pdf>, Stand: 19.12.2011
- <sup>3</sup> Vgl. RAYMOND, R. Galle, S., Collom, W., "REGULATORY SUBMISSIONS: FROM CANADA/CAPLA TO 2002 AND BEYOND", Drug Information Journal Vol. 34 (2000): 761
- <sup>4</sup> Bell RA., "What is the future of the CANADA at FDA?", Drug Information Journal Vol. 28 (1994):629–634
- <sup>5</sup> Nach ICH, „M4(R3) Organisation“, 2004, 10. Juni 2004, <http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4r3-organisation.html>, Stand: 19.12.2011
- <sup>6</sup>Vgl. VfA, „Arzneimittelmarkt weltweit“, 2010, <http://www.vfa.de/download/vfastat-32-de-fa-mt-arzneimittelmarkt-weltweit.pdf>, Stand: 19.12.2011
- <sup>7</sup>Vgl. EC, "COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC", 2003, 25 Juni 2003, [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_63/dir\\_2003\\_63\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_en.pdf), Stand: 19.12.2011
- <sup>8</sup> Abgewandelt nach ICH, „M4(R3) Organisation“, 2004, 10. Juni 2004, <http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4r3-organisation.html>, Stand: 19.12.2011
- <sup>9</sup> ICH, "Formal ICH Procedure", 2011, <http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation/formalproc.html>, Stand 12.12.2011
- <sup>10</sup> EMA, „THE STEP 2 eCTD FOR TESTING - SPECIFICATION DOCUMENT“, 2001, 28. Juni 2011, CPMP/ICH/1840/01
- <sup>11</sup> EMA, "THE STEP 3 eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT", 2002, 21. Februar 2002, CPMP/ICH/1840/01
- <sup>12</sup> EMA, "THE STEP 5 eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT", 2002, 21. November 2002, CPMP/ICH/1840/01
- <sup>13</sup> EMA, "ICH Step 5 - eCTD - SPECIFICATION DOCUMENT", 2003, 20. November 2003, CPMP/ICH/1840/01
- <sup>14</sup> EMA, "ICH guideline M2 EWG Electronic Common Technical Document (e-CTD) Step 5", 2008, Juli 2008, EMA/CPMP/ICH/1840/2001
- <sup>15</sup> Vgl. ICH, "eCTD IWG Question and Answer and Specification Change Request Document", 2011, 9. November 2011, Version 1.21, <http://estri.ich.org/eCTD/eCTDQAV1.21.xls>, Stand: 20.12.2011
- <sup>16</sup> Vgl. FDA, "Study Data Specifications v1.6", 2011, 22. Juni 2011, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM199759.pdf>, Stand: 20.12.2011

<sup>17</sup> Vgl. EMA, "EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC-ONLY SUBMISSION AND eCTD SUBMISSION: QUESTIONS AND ANSWERS RELATING TO PRACTICAL AND TECHNICAL ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION", 2008, 20. Juli 2008, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004095.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004095.pdf), Stand: 10.12.2011

<sup>18</sup> Wikipedia, "Prüfsumme", 2011, <http://de.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%BCfsumme>; Stand: 05.12.2011

<sup>19</sup> Wikipedia, "Message-Digest Algorithm 5", 2011, [http://de.wikipedia.org/wiki/Message-Digest\\_Algorithm\\_5](http://de.wikipedia.org/wiki/Message-Digest_Algorithm_5); Stand:05.12.2011

<sup>20</sup> Vgl. US Federal Register, "63 FR 29740", 1998, 1. Juni 1998, <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-06-01/pdf/98-14313.pdf>, Stand: 19.12.2011

<sup>21</sup> Vgl. US Federal Register, "63 FR 17185", 1998, 8. April 1998

<sup>22</sup> Vgl. US Federal Register, "Volume 68, Number 63 (Pages 16060 - 16061)", 2003, 2. April 2003

<sup>23</sup> Vgl. US Federal Register, "68 FR 52044", 2003, 29. August 2003

<sup>24</sup> Vgl. US Federal Register, "Volume 71, Number 152", 2006, 8. August 2006, <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-08-08/html/E6-12808.htm>, Stand: 16.12.2011

<sup>25</sup> Vgl. Gensinger, G. (FDA), Präsentation "Electronic Submissions - US Regulatory Update", 2011, 1. Dezember 2011

<sup>26</sup> Nach FDA, "PDUFA III Five-Year Plan", 2003, July 2003

<sup>27</sup> FDA, "PDUFA IV Information Technology Plan", 2011, März 2011, <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM272334.pdf>, Stand: 21.12.2011

<sup>28</sup> Martens, H., Präsentation "eCTD in Japan", 2009, 6. August 2009, RAPS eCTD Advanced Workshop, [http://www.raps.org/personifyebusiness/Portals/0/Documents/aug09\\_ectd\\_10.pdf](http://www.raps.org/personifyebusiness/Portals/0/Documents/aug09_ectd_10.pdf), Stand: 20.12.2011

<sup>29</sup> Nach Emoto, H., "The implementation of eCTD in Japan", *Regulatory Rapporteur Vol 8, No 6 (2011)*

<sup>30</sup> Nach Mendonça, V. (Infarmed), HMA Präsentation "The governance structure of the EU Tele-matics", 2011, 21. April 2011

<sup>31</sup> HMA, "Summary Report of HMA meeting", 2005, 23. Februar 2005, <http://www.hma.eu/uploads/media/23.feb.2005.pdf>, Stand: 10.12.2011

<sup>32</sup> HMA, "Section 8: IT Information Systems", 2005, [http://www.hma.eu/uploads/media/Section\\_8\\_IT\\_Information\\_Systems.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/Section_8_IT_Information_Systems.pdf), Stand: 10.12.2011

<sup>33</sup> HMA, "Special press release e-submissions", 2009, November 2009, [http://www.hma.eu/uploads/media/e\\_readiness\\_HMA\\_nov\\_09.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/e_readiness_HMA_nov_09.pdf), Stand: 18.12.2011

<sup>34</sup> Nach HMA, "Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use", 2009, Oktober 2009, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/eSubmission/HMA\\_October\\_2009\\_e-only\\_readiness\\_for\\_NCA\\_checking.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/eSubmission/HMA_October_2009_e-only_readiness_for_NCA_checking.pdf), Stand: 18.12.2011

<sup>35</sup> Nach HMA, "Dossier requirements in MRP/DCP and national procedures for medicinal products for human use", 2010, 7. Mai 2010, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/press\\_releases/workshop\\_stakeholders\\_information\\_Seville\\_070510-Final.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/press_releases/workshop_stakeholders_information_Seville_070510-Final.pdf), Stand: 18.12.2011

<sup>36</sup> Nach Bley, M. (ANSM), TIGes Präsentation "eReadiness status on 1st March 2010", März 2010

<sup>37</sup> Vgl. EMA, "eSubmission Homepage", 2011, <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>, Stand: 11.12.2011

<sup>38</sup> EMA, "EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC-ONLY SUBMISSIONS AND eCTD SUBMISSIONS IN THE CENTRALISED PROCEDURE: STATEMENT OF INTENT", 2008, 22. Januar 2008, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004091.pdf), Stand: 10.12.2011

<sup>39</sup> Nach HMA, "CMDh BEST PRACTICE GUIDE ON THE USE OF THE ELECTRONIC COMMON TECHNICAL DOCUMENT (eCTD) IN THE MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES", 2011, November 2011, CMDh/084/2008/Rev3

<sup>40</sup> Vgl. Bundesanzeiger, „Bekanntmachung über die Möglichkeit zur elektronischen Einreichung von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach §§ 21 ff. AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und beim Paul-Ehrlich-Institut“, 2010, 26. März 2010, <http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1074026/publicationFile/87513/bm-zul-20100326-esubmission-pdf.pdf>, Stand: 14.12.2011

<sup>41</sup> BfArM, „Grundsätze der Akzeptanz weitgehend elektronischer Einreichungen“, 2010, 26. März 2010, [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2\\_zulassung/verfahren/eSubmission/eSubmission\\_Grundsätze-Akzeptanz.html;jsessionid=FCC500FFF004A2D64543941AE9DD732F.1\\_cid103?nn=1010890](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/eSubmission/eSubmission_Grundsätze-Akzeptanz.html;jsessionid=FCC500FFF004A2D64543941AE9DD732F.1_cid103?nn=1010890), Stand: 14.12.2011

<sup>42</sup> Vgl. BfArM, „Einführung der überarbeiteten Erläuterungen zum elektronischen Einreichungsverfahren gemäß AMG-EV“, 2007, 15. Juli 2007, [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2\\_zulassung/verfahren/eSubmission/amgEv/amgev-node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/eSubmission/amgEv/amgev-node.html), Stand: 14.12.2011

<sup>43</sup> Vgl. PharmNet.Bund, „ANWENDERHANDBUCH ELEKTRONISCHE ÄNDERUNGSANZEIGEN“, 2010, 7. September 2010, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/elektr-aend-anz/elektr-aend-anz-handbuch.pdf>, Stand: 16.12.2011

<sup>44</sup> Vgl. Infarmed, "Circular Informativa - N.º 007/CA", 2005, 27 Januar 2005

<sup>45</sup> Vgl. Infarmed, "Circular Informativa - N.º 0035/CA", 2005, 23 März 2005

<sup>46</sup> Vgl. Infarmed, "Organização do CD-ROM para submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado", 2005, 24. Juni 2005, [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_NOVIDADES/DETALHE\\_NOVIDADE?itemid=43926](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALHE_NOVIDADE?itemid=43926), Stand: 18.12.2011

<sup>47</sup> Vgl. Infarmed, "Deliberação n.º 102/CD/2010", 2010, 1. Juli 2010

<sup>48</sup> Vgl. Infarmed, "DELIBERAÇÃO N.0 195/CD/2011", 2011, 30 November 2011

- <sup>49</sup> Vgl. DGMP, "eSubmission Guidelines - New ways of working at DGMP", Version 1.1, 2005, 27. Juli 2005
- <sup>50</sup> Vgl. FAMHP, "e-Submission Website", 2011, 1. September 2011, [http://www.fagg-afmps.be/en/human\\_use/medicines/Medicines/MA\\_procedures/esubmission/](http://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/Medicines/MA_procedures/esubmission/), Stand: 18.12.2011
- <sup>51</sup> Vgl. FAMHP, "eSubmission Guidelines - New ways of working at FAMHP", Version 2.11, 2011, 12. Februar 2011
- <sup>52</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel - Special MAIL 1", 2005, April 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con008273.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>53</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel – Special MAIL 2", 2005, June 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con008271.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>54</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel – Special Mail 3", 2005, July 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2015643.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>55</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel – Special Mail 4", 2005, Oct 2005, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2018101.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>56</sup> Vgl. MHRA, "Sentinel – Special Mail 5", 2006, July 2006, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2024283.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>57</sup> Vgl. MHRA, "Mail No 160", 2007, März 2007, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con2030823.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>58</sup> Vgl. MHRA, "Mail No 161", 2007, Mai 2007, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con2031302.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>59</sup> Vgl. MHRA, "Marketing authorisations – Fees", 2010, 29. Oktober 2010, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Marketingauthorisations/index.htm>, Stand: 18.12.2011
- <sup>60</sup> MHRA, "Special Mail 5 – FAQ", v2.1, 2009, 8 Juni 2009, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2025309.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>61</sup> MEB, "Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format in the Netherlands", 2003, Juli 2003, <http://web.archive.org/web/20041018220256/http://www.cbg-meb.nl/uk/docs/reghoudr/meb-ers-1-v2.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>62</sup> Vgl. MEB, "Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format in the Netherlands", Version 2.0, 2006, März 2006, <http://web.archive.org/web/20071024024307/http://www.cbg-meb.nl/uk/docs/reghoudr/meb-ers-2.pdf>, Stand: 18.12.2011
- <sup>63</sup> Vgl. MEB, "What is the policy for technical validation?", 2011, <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/regulatory-affairs/e-submission/technical-validation-policy/default.htm>, Stand: 18.12.2011

- <sup>64</sup> Vgl. NoMA, "Electronic Submissions", 2009, 21. Oktober 2010, [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_80970.aspx?filterBy=CopyToGeneral](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____80970.aspx?filterBy=CopyToGeneral), Stand: 18.12.2011
- <sup>65</sup> Vgl. MPA, "The Medical Products Agency accepts electronic-only submissions for human medicinal products within all procedures", 2009, 1. April 2009, <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER---2009/The-Medical-Products-Agency-accepts-electronic-only-submissions-for-human-medicinal-products-within-all-procedures/>, Stand: 18.12.2011
- <sup>66</sup> Vgl. MPA, "Electronic submissions", 2011, 12. Oktober 2011, <http://www.lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Electronic-submissions-to-the-MPA/>, Stand: 18.12.2011
- <sup>67</sup> FIMEA, "Fimea will accept marketing authorisation material in e-format as of 1 June 2010", 2010, 07. April 2010, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/fimea\\_will\\_accept\\_marketing\\_authorisation\\_material\\_in\\_e-format\\_as\\_of\\_1\\_june\\_2010](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/fimea_will_accept_marketing_authorisation_material_in_e-format_as_of_1_june_2010), Stand: 18.12.2011
- <sup>68</sup> FIMEA, "Requirements on electronic submissions of marketing authorisation material to Fimea starting from the 1st of January 2011", 2010, 30. Dezember 2010, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/requirements\\_on\\_electronic\\_submissions\\_of\\_marketing\\_authorisation\\_material\\_to\\_fimea\\_starting\\_from\\_the\\_1st\\_of\\_january\\_2011\\_2](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/requirements_on_electronic_submissions_of_marketing_authorisation_material_to_fimea_starting_from_the_1st_of_january_2011_2), Stand: 18.12.2011
- <sup>69</sup> FIMEA, "Fimea starts accepting e-submissions including variations and renewals without printed copies on 1st April", 2011, 28. März 2011, [http://www.fimea.fi/whats\\_new/1/0/fimea\\_starts\\_accepting\\_e-submissions\\_including\\_variations\\_and\\_renewals\\_without\\_printed\\_copies\\_on\\_1st\\_april\\_2011\\_2](http://www.fimea.fi/whats_new/1/0/fimea_starts_accepting_e-submissions_including_variations_and_renewals_without_printed_copies_on_1st_april_2011_2), Stand: 18.12.2011
- <sup>70</sup> FIMEA, "What's new in electronic submissions - Electronic services off to a strong start", 2011, April 2011, [http://www.fimea.fi/license\\_holders/marketing\\_authorisations/applications/electronic\\_submission/news](http://www.fimea.fi/license_holders/marketing_authorisations/applications/electronic_submission/news), Stand: 18.12.2011
- <sup>71</sup> Vgl. DKMA, "New guidelines on submittable formats for applications for marketing authorisation, variations, etc.", 2011, 29. Juli 2011, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/new-guidelines-on-submittable-formats-fo--tions,-etc>, Stand: 19.12.2011
- <sup>72</sup> Vgl. DKMA, "Guidelines on submission of electronic applications", 2011, 29. Juli 2011, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/guidelines-on-submission-of-electronic-a--plications>, Stand: 19.12.2011
- <sup>73</sup> Nach Bley, M. (ANSM), HMA Präsentation "eSubmissions: Past, Present and Future", 2011, 21. April 2011, Strategic Telematics Meeting, Amsterdam
- <sup>74</sup> ICH, General Overview of eCTD, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH\\_M8\\_eCTD\\_14\\_June\\_2011.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf), Stand: 22.12.2011
- <sup>75</sup> Nach EMA, Präsentation "Planning for an eSubmission Toolset for Marketing Authorisation Applications", 2011, Februar 2011, TIGesMeeting London

- <sup>76</sup> Abgewandelt von PMDA, "eCTD Submission Status", 2011, 30. September 2011, [http://www.pmda.go.jp/ich/m/eCTD/ectd\\_jp\\_submission\\_111018.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/eCTD/ectd_jp_submission_111018.pdf), Stand: 20.12.2011
- <sup>77</sup> Nach Japan eCTD Society, "Number of company achieved eCTD Submission", 2011, 6. November 2011
- <sup>78</sup> Nach Gensinger, G. (FDA), Präsentation "Electronic Submissions US Regulatory Update", 2011, 1. Dezember 2011, DIA EU EDM
- <sup>79</sup> Nach Menger, K. (BfArM), Präsentation "Document / Information Management within an agency, e.g. BfArM", 2011, 18. November, SFDA Training Bonn
- <sup>80</sup> Nach Kampmeijer, J. (MEB), Präsentation "E-developments in the EU – status 2011", 2011, 1. Dezember 2011, DIA EU EDM
- <sup>81</sup> Nach Jaehrmann, S. (Swissmedic), Präsentation "Agency Update Swissmedic", 2012, 8. Juni 2012, ICH Fukuoka Meeting
- <sup>82</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "One Year of eCTDs in Switzerland – A Project Review", 2011, Februar 2011, 3rd IQPC Congress on Efficient eCTD Submissions, Berlin
- <sup>83</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Producing MAAs in 24h' – Maximizing Cloning and Content Reuse", 2011, Februar 2011, DIA EDM Conference, National Harbor (USA)
- <sup>84</sup> Vgl. Health Canada, "Notice - Increased Scope of Submissions being accepted in Electronic Common Technical Document (eCTD) electronic-only filing format", 2011, 30. September 2011, [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ectd/notice\\_scope\\_ectd\\_avis\\_augm-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ectd/notice_scope_ectd_avis_augm-eng.php), Stand: 20.12.2011
- <sup>85</sup> Vgl. Casselberry, B., Präsentation "Non-ICH Regions Regulatory Filing Requirements and Updates", 2011, März 2011, DIA US EDM Meeting
- <sup>86</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Managing the Lifecycle independently from the submission output format", 2007, Februar 2007, Informa Life Science Conference: Lifecycle Management of the eCTD, Paris
- <sup>87</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Transitioning to eCTD From Existing Paper Lifecycle", 2007, 8th DIA European EDM Conference, Prag
- <sup>88</sup> Übernommen von Schnitzler, J., Disselhoff, G., Schweim H., „Drug registration: From Paper to eCTD“, RAJ Pharma no 9 (2007)
- <sup>89</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "Transitioning To eCTD-only Submissions in the EU: Lifecycle Management Issues", 2007, 6th Annual DIA Electronic Submissions Conference, San Diego (USA)
- <sup>90</sup> Übernommen von Schnitzler, J., "eCTD Submission Overcoming Initial Hurdles", 2007, 19<sup>th</sup> Annual DIA EuroMeeting, Wien
- <sup>91</sup> Vgl. ICH, "Multidisciplinary Guidelines", 2008, <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>, Stand: 22.12.2011
- <sup>92</sup> Nach ICH, "M8 EWG Meeting", 2012, 7 June 2012, ICH Meeting Fukuoka

<sup>93</sup> Vgl. ICH, "eCTD Next Major Release Business Requirements Collation (11-NOV-10)", 2010, 11. November 2010, [http://estri.ich.org/ICH\\_eCTD\\_NMV\\_Requirements-V4-0.pdf](http://estri.ich.org/ICH_eCTD_NMV_Requirements-V4-0.pdf), Stand: 22.12.2011

<sup>94</sup> Vgl. EC, "COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008", 2008, 24 November 2008, [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2008\\_1234/reg\\_2008\\_1234\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf), Stand: 22.12.2011

<sup>95</sup> Vgl. Gray, M. (FDA), Präsentation "Regulated Product Submission (RPS)", 2010, 16. Februar 2010, DIA 23rd Conference on Electronic Document Management

<sup>96</sup> Nach Gray, M. (FDA), Präsentation "Regulated Product Submission (RPS) and Module 1 Update", 2010, 14. Juni 2010, DIA Annual Meeting

<sup>97</sup> Nach HL7, RCRIM "Regulated Product Submission Data Model, Submission Message (PORP\_RM00001UV)", 2011, 11. Oktober 2011, HL7 Expert Working Group

<sup>98</sup> EMA, "European Medicines Agency closes PIM project", 2011, 28. März 2011, <http://pim.ema.europa.eu/>, Stand: 22.12.2011

<sup>99</sup> Vgl. EU, "DIRECTIVE 2010/84/EU", 2010, 15. Dezember 2010, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>, Stand: 22.12.2011

<sup>100</sup> Vgl. ICH, "ISO 32000-1 / PDF", 2011, 5. April 2011, [http://estri.ich.org/recommendations/PDF\\_V2\\_0.pdf](http://estri.ich.org/recommendations/PDF_V2_0.pdf), Stand: 22.12.2011

<sup>101</sup> CMDh, Requirement on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for New Applications within MRP, DCP or National procedures, July 2011, Doc. Ref.: CMDh/085/2008/Rev8, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/eSubmissions/CMDh\\_085\\_2008\\_Rev\\_8\\_2011\\_07.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMDh_085_2008_Rev_8_2011_07.pdf), Stand: 22.12.2011

<sup>102</sup> CMDh, Requirements on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for Variations and Renewals within MRP or National procedures, December 2010, Doc. Ref.: CMDh/006/2008/Rev6, [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/eSubmissions/CMDh-006-2008-Rev6.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMDh-006-2008-Rev6.pdf), Stand: 22.12.2011

## 15 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 - ORGANISATION DES ICH COMMON TECHNICAL DOCUMENT .....	7
ABBILDUNG 2 - ENTWICKLUNG DES ECTD AUSGEHEND VOM CTD .....	8
ABBILDUNG 3 - JAPANISCHE LIFE CYCLE KONZEPT IM ECTD .....	22
ABBILDUNG 4 - LIFE CYCLE KONZEPT DES JAPANISCHEN ECTDS UND REVIEWPROCESS .....	22
ABBILDUNG 5 - TELEMATISCHE FÜHRUNGSSTRUKTUR IN EUROPA.....	23
ABBILDUNG 6 - EUROPÄISCHE STRUKTUR DER TELEMATIC IMPLEMENTAION GROUPS (TIGes).....	24
ABBILDUNG 7 - DOSSIER REQUIREMENTS IN MRP/DCP AND NATIONAL PROCEDURES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 2009 .....	26
ABBILDUNG 8 - DOSSIER REQUIREMENTS IN MRP/DCP AND NATIONAL PROCEDURES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 2010 .....	27
ABBILDUNG 9 - DETAILLIERTER EREADINESS STATUS DER MITGLIEDSSTAATEN ZUM 1. MÄRZ 2010.....	28
ABBILDUNG 10 - COMPREHENSIVE MODEL FOR THE USE OF THE ECTD IN MRP/DCP .....	33
ABBILDUNG 11 - MRP: NATIONAL APPROVAL WITH NCA (INTENDED FUTURE RMS) .....	33
ABBILDUNG 12 - MRP: INITIAL FILING .....	34
ABBILDUNG 13 - VERTEILUNG ALLER EUROPÄISCHER EINREICHUNGEN IN 2010 AUF DIE VERSCHIEDENEN VERFAHREN .....	42
ABBILDUNG 14 - ANTEIL VON ECTD UND NEES AN DER GESAMTMENGE DER ELEKTRONISCHEN EINREICHUNGEN.....	42
ABBILDUNG 15 - VERTEILUNG DER ELEKTRONISCHEN EINREICHUNGE AUF DIE VERSCHIEDENEN VERFAHREN .....	43
ABBILDUNG 16 - EUROPAAWEITE VERTEILUNG DES TYPIS DER ELEKTRONISCHEN EINREICHUNG .....	43
ABBILDUNG 17 - ANTEIL DER ECTD EINREICHUNGEN AN DER GESAMTMENGE DER ELEKTRONISCHEN EINREICHUNGEN IN EUROPA.....	44
ABBILDUNG 18 - VERTEILUNG DER ECTDS IN EUROPA AUF DIE VERSCHIEDENEN VERFAHREN.....	45
ABBILDUNG 19 - INCOMING SUBMISSIONS AT EMA .....	46
ABBILDUNG 20 - PMDA ECTD SUBMISSION STATUS (ÜBERSETZT INS DEUTSCHE).....	47
ABBILDUNG 21 - NUMBER OF COMPANY ADAPTING ECTD IN JAPAN.....	48
ABBILDUNG 22 - ECTD SUBMISSIONS AS OF 20. OCT 2011.....	48
ABBILDUNG 23 - TOTAL ECTD SUBMISSIONS FROM JAN 2006 TO JUNE 2011 .....	49
ABBILDUNG 24 - CDER INVESTIGATIONAL NEW DRUGS .....	49
ABBILDUNG 25 - CDER NEW DRUG APPLICATIONS .....	50
ABBILDUNG 26 - CBER OCTOBER 2006 TO SEPTEMBER 2011.....	50
ABBILDUNG 27 - GATEWAY SUBMISSIONS MAY 2006 TO SEPTEMBER 2006 .....	51
ABBILDUNG 28 - CDER & CBER REJECTION STATISTICS (CY2010-2011) .....	52
ABBILDUNG 29 - ANTEIL DER ELEKTRONISCHEN EINREICHUNGEN DES BFARMS PRO VERFAHREN .....	53
ABBILDUNG 30 - ERGEBNISSE DER TECHNISCHEN VALIDIERUNG DES BFARMS .....	53
ABBILDUNG 31 - THE QUANTITY OF E-SUBMISSIONS .....	54
ABBILDUNG 32 - THE QUALITY OF E-SUBMISSIONS.....	54
ABBILDUNG 33 - NUMBER OF E-SUBMISSIONS (APPLICATIONS) JAN TO OCT 2011 .....	55
ABBILDUNG 34 - NUMBER OF ECTD SEQUENCES RECEIVED JAN 2010 TO OCT 2011.....	56
ABBILDUNG 35 - NUMBER OF COMPANIES WHICH SUBMITTED ECTDS FIRST TIME.....	57
ABBILDUNG 36 - SCHWEIZER ECTD MODUL 1 STRUKTUR: AUFTEILUNG PRO GALENISCHER FORM .....	58
ABBILDUNG 37 - KLONEN DES EU DOSSIER UND AUSTAUSCH DES EU M1 DURCH CH M1 .....	59
ABBILDUNG 38 - SCHWEIZER ART. 13 ECTD BASIEREND AUF EU ECTD .....	59
ABBILDUNG 39 - SWISSMEDIC IMPLEMENTATION STEPS OF E-SUBMISSIONS .....	60
ABBILDUNG 40 - LIFECYCLEABHÄNGIGKEIT VOM ÜBERMITTLUNGSSTANDARD.....	63
ABBILDUNG 41 - ZENTRALE FUNKTION DES DOSSIER MANagements .....	64
ABBILDUNG 42 - VERSCHIEDENE SYSTEMKOMPONENTEN DER DOSSIERKOMPILIERUNG .....	64
ABBILDUNG 43 - PROZESSABLAUF EINER NEUEINREICHUNG .....	65
ABBILDUNG 44 - FORMATABHÄNGIGES LIFECYCLE MANAGEMENT .....	66
ABBILDUNG 45 - ABHÄNGIGKEIT DES HEUTIGEN LIFECYCLES VOM ÜBERMITTLUNGSSTANDARD.....	67
ABBILDUNG 46 - LIFECYCLEPFLERGE UNABHÄNGIG VOM ÜBERMITTLUNGSSTANDARD IM DOSSIER MANAGEMENT .....	67

ABBILDUNG 47 - SYSTEMUMGEBUNG ELEKTRONISCHES PUBLISHING.....	68
ABBILDUNG 48 - LIFECYCLEPFLEGE AUßERHALB DES PUBLISHING.....	69
ABBILDUNG 49 - FORMATUNABHÄNGIGES DOSSIER- UND LIFECYCLE MANAGEMENT .....	70
ABBILDUNG 50 - MASTER DOSSIER KONZEPT FÜR MODUL 2-5 UND KLONING DER REGIONALEN DOSSIERS .....	71
ABBILDUNG 51 – OPTION 1: KOMBINIERTES PUBLISHING UND LIFECYCLE MANAGEMENT .....	72
ABBILDUNG 52 – OPTION 2: KOMBINIERTES DOKUMENTEN- UND DOSSIER MANAGEMENT UND KOMBINIERTES PUBLISHING UND LIFECYCLE MANAGEMENT.....	72
ABBILDUNG 53 - OPTION 3: KOMBINIERTES DOSSIER-, LIFECYCLE MANAGEMENT UND PUBLISHING.....	73
ABBILDUNG 54 - OPTION 4: KOMBINIERTES SYSTEM MIT SEPARATEM PUBLISHING.....	73
ABBILDUNG 55- KOMBINIERTES SYSTEM MIT SEPARATEM PUBLISHING.....	74
ABBILDUNG 56 - VERGLEICH SUBMISSIONFORMAT UND LIFECYCLEFORMAT.....	75
ABBILDUNG 57 - ICH M8 ECTD v4.0 TIMELINES .....	77
ABBILDUNG 58 - PROBLEMATIK DER QUERVERWEISE IM WEITEREN LIFE CYCLE.....	80
ABBILDUNG 59 - RPS TERMINOLOGIE: APPLICATION, SUBMISSION, SUBMISSION UNIT, KEYWORD, CONTEXT OF USE UND CONTROLLED VOCABULARY .....	85
ABBILDUNG 60 - RPS DATENMODEL .....	89
ABBILDUNG 61 - GEMEINSAMER ZUGRIFF AUF EINE EINREICHUNG DURCH GLOBALE SYSTEMARCHITEKTUR .....	101

## 16 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 – VERGLEICH DER TELEMATISCHEN ZIELE VON PDUFA I, II, UND III .....	19
TABELLE 2 - PDUFA II ADDITIVE BASE, AND ESTIMATED FUNDS AVAILABLE (\$000) .....	20
TABELLE 3 - FUNDS PLANNED FOR ENHANCEMENTS--BY ENHANCEMENT CATEGORY (\$000) .....	20
TABELLE 4 - UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ECTD UND NEES .....	30
TABELLE 5 - ANTEIL AN ECTD IN EUROPA .....	45

## 17 Lebenslauf

## 18 Erklärung

An Eides statt versichere ich, dass ich die Dissertation persönlich, selbstständig und unter Offenlegung der erhaltenen Hilfen angefertigt habe.

---

Jörg Schnitzler

Ort, Datum

## 19 Anhang

### Anhang 1 - Requirement on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for New Applications within MRP, DCP or National procedures<sup>102</sup>

---

<sup>102</sup> CMDh, Requirement on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for New Applications within MRP, DCP or National procedures, July 2011, Doc. Ref.: CMDh/085/2008/Rev8,  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/eSubmissions/CMDh\\_085\\_2008\\_Rev\\_8\\_2011\\_07.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMDh_085_2008_Rev_8_2011_07.pdf), Stand: 22.12.2011

**Requirements on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation  
for New Applications within MRP, DCP or National procedures**

Doc. Ref.: CMDh/085/2008/Rev8  
July 2011

Electronic submissions should generally be submitted in eCTD format (highly recommended) or in NeeS format (Non-eCTD electronic submission). Please, refer to the [Notice to Application volume 2B](#) for the eCTD EU Module 1 Specification and to the [EMA eSubmission website](#) for the ICH eCTD documents and specifications and also for the eCTD guidance document, the NeeS guidance document and Validation criteria published by the EU Telematics Implementation Group for electronic submissions (TIGes).

Please, also refer to the [CMDh BPG for eCTD in MRP and DCP](#) and seek advice at different NCA's websites if specific requirements are stated by a footnote in the table below. Website addresses to each NCA can be found at the [Heads of Medicines Agencies website](#) and in [Notice to Application](#) volume 2A chapter 7. Relevant e-mail addresses for electronic response documents in MRP and DCP can also be found at the [Heads of Medicines Agencies website](#).

The Product Information should always be in QRD/CMDh template, (see the CMDh Annotated QRD template for MR/DC procedures at the [Heads of Medicines Agencies website](#) and be included in the dossier.

If, by use of footnotes in the tables, the Product Information or Module 2 documentation is required in word format, these copies should not be included in the eCTD or NeeS structure.

Response documents submitted during the MR/DC procedure should comply with the CMDh recommendations "[Applicant's response document in MR and DC Procedures Recommended CTD Format](#)" and for eCTDs also with the current EU Module 1 Specification (see [Notice to Application volume 2B](#)).

The electronic submission should be provided on CD or DVD unless otherwise stated by the use of footnotes.

The application form and cover letter should always be submitted in signed paper original, also for electronic only submissions, unless otherwise stated by the use of footnotes.

There could also be other signed paper originals required by some NCAs, which is then indicated by use of a footnote referring to national requirements.

**Most NCAs are now ready to receive electronic-only applications and applicants are therefore strongly encouraged to submit in electronic format (eCTD or NeeS) to these NCAs, even if many still also accept paper applications.**

No NCA requires a full paper dossier anymore; however, a few NCAs require some modules in paper beside the full electronic dossier. The requirement for an NCA could also differ depending on the role (RMS or CMS) of that NCA in an MRP/DCP and for national procedures.

To give as clear information as possible for these different situations, the dossier requirements are given in three different tables:

**Table 1** refers only to NCAs that accept electronic only submissions (i.e. "green" NCAs)

**Table 2** refers to electronic submissions where the NCA still requires some modules in paper beside the full electronic dossier (i.e. "yellow" NCAs).

**Table 3** is used for NCAs that prefer electronic-only submissions (with or without some paper modules), but that still *accept* a full paper dossier if the applicant is not able to provide an electronic-only application. This table should only be used in these specific cases and all applicants are expected to move to eCTD or NeeS as soon as possible.

**Table 1. Electronic-only submissions. Number of required CD/DVD.**

Documentation	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	DE- BfArM	DE- PEI	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	PL	PT	RO	SE	SK	SI	UK	IS	NO
Module 1-5 electronic only (No additional paper)	1	1 <sup>12</sup>	2 <sup>7,12</sup>	1	1 <sup>7,8,12,13</sup>	1 <sup>8,10</sup>	2 <sup>7</sup>	1 <sup>7</sup>	1 <sup>12</sup>	3 <sup>7</sup>	1 <sup>7,8,11,12</sup>	-	1 <sup>7,8,10</sup>	1 <sup>7,8</sup>	1 <sup>8</sup>	1 <sup>7</sup>	1 <sup>7,8,13</sup>	-	1	1 <sup>8</sup>	1 <sup>8,12</sup>	2 <sup>7,8</sup>	4 <sup>12</sup>	2 <sup>7</sup>	1 <sup>10</sup>	-	-	1 <sup>8,11</sup>	1	1 <sup>7,8</sup>
Electronic Response Documents	1	1 <sup>12</sup>	2 <sup>7,12</sup>	1	1 <sup>12,13</sup>	1 <sup>1</sup>	2	1	1 <sup>12</sup>	3 <sup>2</sup>	1 <sup>7,8,11,12</sup>	-	1 <sup>7,8,10</sup>	1 <sup>7,8</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>7,8,13</sup>	-	1	1 <sup>8</sup>	1 <sup>1,8,12</sup>	2 <sup>7,8</sup>	4 <sup>12</sup>	1 <sup>2,7</sup>	1	-	-	1 <sup>1</sup>	1	1
Electronic copy of Product Information in word format	1	-	-	1	1	1	1 <sup>2</sup>	1	1 <sup>5</sup>	1	-	-	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>8</sup>	1	-	-	-	1 <sup>8</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>12</sup>	1	1	-	-	-	1	1
Electronic copy of Module 2 in word format	-	-	-	-	-	-	1 <sup>2</sup>	1	-	1	-	-	-	1 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

**Table 2. Paper submissions (whole dossier or part of dossier). Number of required paper copies of each module as well as number of CD/DVD.**

Documentation	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	DE- BfArM	DE- PEI	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	PL	PT	RO	SE	SK	SI	UK	IS	NO
Module 1-5 in electronic format	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1 <sup>7,8</sup>	-	-	-	-	-	-	-	2 <sup>4,8</sup>	1	-	-	-
Electronic Response Documents	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	1 <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Electronic copy of Product Information in word format	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Electronic copy of Module 2 in word format	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional paper for Module 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Additional paper for Module 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional paper for Module 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional paper for Module 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional paper for Module 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Response Documents in paper for module 1, 2 and 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 1) Should only be sent by e-mail/EudraLink
- 2) Should be sent both by e-mail/EudraLink and on CD/DVD
- 3) DVD is not accepted
- 4) A paper copy should be available on request within 14 days
- 5) For national applications and applications where the member state acts as RMS
- 6) For applications where the member state acts as CMS
- 7) Additional signed paper original in accordance with National requirements (as stated on the CMDh website)
- 8) For specific requirements on the electronic submission (e.g. on format, required templates, electronic signatures), see NCA's website
- 9) The application form and the cover letter are not required in paper format
- 10) The application form is not required in paper format
- 11) Applications should be made through the NCA's website or portal
- 12) Electronic format is mandatory
- 13) Only eCTD format accepted for electronic only submissions

**Table 3. Paper submission requirement if the applicant is not able to provide an electronic-only application in accordance with table 1 or 2. Number of required paper copies.**

Documentation	AT	BE	BG	CY*	CZ	DK*	DE* BfArM	DE* FBI	EE	EL	ES	FI	FR*	HU	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	PL*	PT	RO	SE*	SK	SI	UK	IS	NO
Module 1	1	-	-	1	-	1	2	2	-	2	-	1	20	1	1	1	1	1	1	1	-	1	-	1 <sup>7</sup>	1	1	1	-	1	1
Module 2	1	-	-	1	-	1	2	2	-	2	-	1	20	1	1	1	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	1
Module 3	1	-	-	1	-	1	2	2	-	1	-	1	5	1	1	1	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	1
Module 4	1	-	-	1	-	1	2	2	-	1	-	1	3	1	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	1
Module 5	1	-	-	1	-	1	2	2	-	1	-	1	3	1	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	1
Response Documents	1	-	-	1	-	2	2 <sup>2</sup>	2	-	2 <sup>1</sup>	-	1	4	-	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	1
Electronic copy of Product Information in word format	1	-	-	1	-	1	1 <sup>2,8</sup>	1 <sup>2</sup>	-	1	-	1	1 <sup>8</sup>	-	1	-	-	1	-	1	-	1	-	1	1	-	1	-	1	1
Electronic copy of Module 2 in word format	1	-	-	1	-	-	1 <sup>2,8</sup>	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-

\*) Paper submissions are still accepted but should only be used when a valid eCTD or NeeS submission cannot be provided by the applicant. An electronic copy of the paper dossier is anyhow appreciated, even if not validated, to facilitate the assessment. Applicants are then strongly encouraged to move to eCTD or NeeS in accordance with current guidance as soon as possible.

- 1) Should only be sent by e-mail/EudraLink
- 2) Should be sent both by e-mail/EudraLink and on CD/DVD
- 3) DVD is not accepted
- 4) A paper copy should be available on request within 28 days
- 5) For national applications and applications where the member state acts as RMS
- 6) For applications where the member state acts as CMS
- 7) Additional signed paper original in accordance with National requirements (as stated on the CMDh website)
- 8) For specific requirements on the electronic submission (e.g. on format, required templates, electronic signatures), see NCA's website
- 9) The application form and the cover letter are not required in paper format
- 10) The application form is not required in paper format
- 11) Applications should be made through the NCA's website or portal
- 12) Electronic format is mandatory
- 13) Only eCTD format accepted for electronic submissions

## **Anhang 2 - Requirements on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for Variations and Renewals within MRP or National procedures <sup>103</sup>**

---

<sup>103</sup> CMDh, Requirements on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation for Variations and Renewals within MRP or National procedures, December 2010, Doc. Ref.: CMDh/006/2008/Rev6,  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/eSubmissions/CMDh-006-2008-Rev6.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMDh-006-2008-Rev6.pdf), Stand: 22.12.2011

**Requirements on Electronic submissions (NeeS and eCTD) and paper documentation  
for Variations and Renewals within MRP or National procedures**

Doc. Ref.: CMDh/006/2008/Rev6  
December 2010

Electronic submissions should generally be submitted in eCTD format (highly recommended) or in NeeS format (Non-eCTD electronic submission). Please, refer to the [Notice to Application volume 2B](#) for the eCTD EU Module 1 Specification and to the [EMA eSubmission website](#) for the ICH eCTD documents and specifications and also for the eCTD guidance document, the NeeS guidance document and Validation criteria published by the EU Telematics Implementation Group for electronic submissions (TIGes).

Please, also refer to the [CMDh BPG for eCTD in MRP and DCP](#) and seek advice at different NCA's websites if specific requirements are stated by a footnote in the table below. Website addresses to each NCA can be found at the [Heads of Medicines Agencies website](#) and in [Notice to Application](#) volume 2A chapter 7. Relevant e-mail addresses for electronic response documents in MRP and DCP can also be found at the [Heads of Medicines Agencies website](#).

The electronic submission should be provided on CD or DVD unless otherwise stated by the use of footnotes. The application form and cover letter should always be submitted in signed paper original together with the full electronic submission, unless otherwise stated by the use of footnotes. There could also be other signed paper originals required by some NCAs, which is then indicated by use of a footnote referring to national requirements.

For variations submitted as a Worksharing and Grouping procedure, the requirements in the tables below refer to the highest variation type included.

The Product Information should always be in QRD/CMDh template, (see the CMDh Annotated QRD template for MR/DC procedures at the [Heads of Medicines Agencies website](#) and be included in the dossier. If the Product Information is also required in word format, these copies should not be included in the eCTD or NeeS structure, but be provided on the same CD/DVD unless otherwise stated by the use of footnotes.

Response documents submitted during the MR procedure should comply with the CMDh recommendations "[Applicant's response document in MR and DC Procedures Recommended CTD Format](#)" and for eCTDs also with the current EU Module 1 Specification (see [Notice to Application volume 2B](#)).

**Most NCAs are now ready to receive electronic-only applications and applicants are therefore strongly encouraged to submit in electronic format (eCTD or NeeS) to these NCAs, even if many still also accept paper applications.**

A few NCAs require some modules in paper beside the full electronic dossier. The requirement for an NCA could differ depending on the role (RMS or CMS) of that NCA in an MRP and also for national procedures. It could also differ if the first MA dossier for the product was in paper format.

To give as clear information as possible for these different situations, the dossier requirements are given in three different tables:

**Table 1** refers only to NCAs that accept electronic only submissions (i.e. "green" NCAs)

**Table 2** refers to electronic submissions where the NCA still requires some modules in paper beside the full electronic dossier (i.e. "yellow" NCAs).

**Table 3** is used for NCAs that prefer electronic-only submissions (with or without some paper modules), but that still *accept* a full paper dossier if the applicant is not able to provide an electronic-only application. This table should only be used in these specific cases and all applicants are expected to move to eCTD or NeeS as soon as possible.

**Table 1. Electronic-only submissions. Number of required CD/DVD.**

Documentation	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	DE- HBM	DE- PZ	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	PL	PT	RO	SE	SK	SI	UK	IS	NO
Notifications, art 61(3)	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1	1	1	1		1 <sup>8</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1	1 <sup>13</sup>	1		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1	1	1 <sup>3,9,11</sup>	-	-	1	1	1
Variations type IA and IAB	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1	1	1	1		1 <sup>8</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>14,8</sup>	1 <sup>13</sup>	1 <sup>8</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>16</sup>	1	1 <sup>3,9,11</sup>	-	-	1	1	1
Variations type IB	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1	1	1	1		1 <sup>8</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>14,8</sup>	1 <sup>13</sup>	1 <sup>8</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>16</sup>	1	1 <sup>3,9,11</sup>	-	-	1	1	1
Variations type II	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1	1	1	1		1 <sup>8</sup>	1 <sup>12</sup>	3	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1	1 <sup>8</sup>	1 <sup>13</sup>	1 <sup>8</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	2 <sup>6,9</sup>	1	1 <sup>9,11</sup>	-	-	1	1	1
Response/Supplementary information for variations	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1 <sup>2</sup>	1	1 <sup>3</sup>	1		1	1 <sup>3,12</sup>	1	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>1</sup>	1	1 <sup>3,8</sup>	1 <sup>13</sup>	1 <sup>2</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	-	1 <sup>3,6</sup>	1 <sup>3,9</sup>	-	-	1	1	1
Renewals	1	1 <sup>3,11,12</sup>	2	1	1	1		1 <sup>8</sup>	1 <sup>12</sup>	3	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1 <sup>11,15</sup>	1 <sup>14,8</sup>	1 <sup>13</sup>	1 <sup>8,12</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1 <sup>B</sup> 1 <sup>16</sup> 1 <sup>II</sup> 2 <sup>6,9</sup>	1 <sup>8,6</sup>	1 <sup>9,11</sup>	-	-	1	1	1
Response/Supplementary information for Renewals	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1 <sup>2</sup>	1	1 <sup>3</sup>	1		1	1 <sup>3,12</sup>	1	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>11,15</sup>	1	1 <sup>13</sup>	1 <sup>2</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	3 <sup>6,9</sup> 1 <sup>12</sup>	1 <sup>2,8,6</sup>	1 <sup>3,9</sup>	-	-	1	1	1
Electronic copy of the proposed Product Information in word format (no tracked changes)	1	1 <sup>3,11,12</sup>	-	1	1 <sup>3</sup>	-		1 <sup>2,8</sup>	1 <sup>6</sup>	1	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1 <sup>11,15</sup>	1	1	1 <sup>2,8</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1	1	-	-	-	1	1	1
Electronic copy of the proposed Product Information in word format with tracked changes	1	1 <sup>3,11,12</sup>	1	1	1 <sup>3</sup>	1		1 <sup>2,8</sup>	1 <sup>6</sup>	1	1 <sup>8,9,12</sup>	-	1 <sup>9,17</sup>	1 <sup>8</sup>	1 <sup>11,15</sup>	1	1	1 <sup>2,8</sup>		1 <sup>9</sup>	1 <sup>12</sup>	2	1	1	1 <sup>3,9</sup>	-	-	1	1	1

**Table 2. Electronic submissions with part of the dossier also required in paper. Number of required paper copies of each module as well as number of CD/DVD.**

Documentation	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	DE- HBM	DE- PZ	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	PL	PT	RO	SE	SK	SI	UK	IS	NO
Notifications, art 61(3)	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1 <sup>5,14</sup>	1	-	-	-
Variations type IA and IAB	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1 <sup>5,14</sup>	1	-	-	-
Variations type IB	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1 <sup>5,14</sup>	1	-	-	-
Variations type II	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1 <sup>5,14</sup>	1	-	-	-
Additional paper copies of the full variation application	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1 <sup>8</sup>	-	-	-	-
Additional paper copy of module 1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Additional paper copy of module 2	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional paper copy of module 3	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Response/Supplementary information for variations, electronic format	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	2 <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Additional paper copies of Response/Supplementary information for variations	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



- 6) For national applications and applications where the member state acts as RMS
- 7) For applications where the member state acts as CMS
- 8) Additional signed paper original in accordance with National requirements, see the NCA's website
- 9) For specific requirements on the electronic submission (e.g. on format, required templates, electronic signatures), see the NCA's website
- 10) The application form and the cover letter are *not* required in paper format
- 11) The application form is *not* required in paper format
- 12) Electronic format (eCTD or NeeS) is mandatory
- 13) Only eCTD format accepted for electronic-only submissions
- 14) Applications should be made through the NCA's website or portal (see the NCA's website)
- 15) Applications *could* be made through the NCA's website or portal (applicant's choice; see the NCA's website)
- 16) Applications within the national procedure should be made through the NCA's website or portal (see the NCA's website)
- 17) Electronic-only applications are *not* accepted for paper based MA dossiers