



La soluzione completa
per la **gestione
documentale**
e l'eCTD Submission



Specifiche

Edizione Maggio 2010

Generalità su Parcel XDoc

Avete esigenza di adempiere ai nuovi obblighi stabiliti dalle Agenzie Regolatorie?

E' possibile trasformare un cambiamento tecnologico in vantaggio operativo?

Può il dossier del farmaco essere stimolo innovativo per trasformare il proprio modo di lavorare?

Certamente sì. Ma solo con strumenti adeguati a tracciare i processi di produzione dei documenti e a guidare le funzioni di "submission".

Parcel XDoc attualmente rispetta ed è validabile per le seguenti norme:

- FDA GMP 21 CFR Parti 210 e 211 e 21 CFR Part 11
- EU GMP 4 - Annex 11

L'esigenza

L'eCTD è un puro meccanismo di trasmissione di informazioni fra azienda ed agenzia, per cui la sua introduzione non richiede alcuna diversa competenza scientifica. La differenza è che le informazioni tecnico-scientifiche, prima riportate su supporto cartaceo, devono ora essere formattate in file elettronici conformi alle specifiche eCTD.

Di conseguenza si richiede, per esempio, la conoscenza delle regole formali che devono essere rispettate dai documenti elettronici e l'uso corretto degli strumenti di authoring (Microsoft Word e Acrobat).

Se il meccanismo è semplice è altresì vero che la necessità di creare, modificare e conservare migliaia di file PDF (la granularità delle informazioni di un dossier eCTD è molto superiore a quella di un dossier cartaceo) rende indispensabile l'adozione di un sistema di gestione elettronica della documentazione (EDMS).

A tal proposito EMEA nel documento "EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC SUBMISSIONS AND eCTD SUBMISSIONS: STATEMENT OF INTENT- London, 22 January 2008 -EMEA/596870/2007" sottolinea l'importanza dell'adozione di un sistema documentale:

"A secure electronic repository such as an electronic document management system for electronic source information is recommended (together with appropriate internal processes, procedures and workflow), in order to ensure that this information is readily available and that documents can be verified as being authentic electronic versions of the corresponding documents stored in the paper archive."

E' evidente che l'adozione di un sistema EDMS, considerando anche gli aspetti relativi alla sua convalida, ha un impatto sui processi aziendali molto maggiore di un semplice strumento di publishing per dossier elettronici/eCTD. In generale per gestire in modo efficiente i dossier elettronici, bisogna modificare i flussi di lavoro delle aziende, ridefinendo in particolare i processi di redazione della documentazione attraverso la definizione di nuovi ruoli e competenze.

I cambiamenti nelle aziende di consulenza regolatoria

L'introduzione del eCTD ha un impatto anche nelle società di supporto regolatorio alle aziende farmaceutiche (CRO). Queste ultime, infatti, non potranno più consegnare copie cartacee o scansioni di copie cartacee ma documenti elettronici conformi alle specifiche.

Nel caso che un'azienda intenda affidare in outsourcing la creazione di un dossier eCTD, essa non sarà poi in grado di modificare autonomamente il dossier ricevuto, se non ha implementato una propria soluzione eCTD e dipendendo quindi completamente dalla CRO.

È evidente quindi che, anche nell'area dei servizi regolatori ci saranno molti cambiamenti causati proprio dall'introduzione del eCTD; cambiamenti che non tutte le società potrebbero interpretare in modo corretto o nei giusti tempi.

I cambiamenti nell'iterazione Agenzie-Aziende

L'introduzione dell' eCTD non riguarda solo i processi interni alle aziende farmaceutiche ma produrrà inevitabilmente anche ad un profondo cambiamento nell'interazione fra le agenzie e le aziende.

Le agenzie infatti avranno finalmente l'opportunità di ricevere dossier e ogni comunicazione in modalità telematica. Questo avverrà attraverso opportuni portali Web che sempre più agenzie nei diversi paesi stanno implementando, dotandosi di nuovi servizi. A fronte di questa gestione elettronica, le informazioni relative ai prodotti e alle registrazioni saranno caricate automaticamente negli archivi delle agenzie, da cui si potranno attivare sempre in automatico workflow di valutazione dei dossier, verificando ogni passaggio dell'iter approvativo.

Nel dettaglio, autenticandosi ed accedendo in modalità protetta al portale delle diverse agenzie, per registrare un dossier o fare una variazione in un qualunque paese europeo, sarà sufficiente effettuare l'invio telematico della documentazione richiesta, ricevendo la relativa ricevuta di consegna. Solo nei casi particolari in cui la dimensione dei dati renda impossibile la trasmissione telematica, sarà necessario inviare le informazioni su supporto in CD/DVD.

Anche la fase di controllo della documentazione e il recupero delle informazioni sarà estremamente più rapido ed efficiente da parte degli assessor delle agenzie, con un conseguente miglioramento dell'efficienza e del controllo sulle tempistiche di valutazione del dossier.

Gli elementi caratterizzanti

Gli elementi caratterizzanti del formato sono:

xml.instance

descrive la struttura gerarchica secondo CTD come definito da ICH M4 EWG

include multipli livelli gerarchici a seconda dei moduli

copre l'intero dossier (più livelli gerarchici rispetto a CTD) e include riferimenti a ciascun singolo file

identifica le variazioni

attributi dei files nell' XML instance o backbone

Modified file attribute:

localizza il file modificato come indicato nell'operation attribute

Operation attributes:

new

append

replace

delete

attributi dei files nell' XML instance o backbone

Checksum attribute:

algoritmo che consente di verificare l'integrità dei files, generato per ogni file nella submission, compresa l'XML backbone

Vantaggi:

verifica dell'integrità di ciascun file mediante confronto delle checksum del file originario inoltrato e delle versioni disponibili

possibilità di dimostrare l'integrità dei file negli archivi storici

Checksum type: descrive l'algoritmo usato (es MD5)

Formato File

Struttura: XML (eXtensibleMarkup Language)

Testi: PDF (Portable Document Format)

Grafica:

PDF se possibile

JPEG (Joint Photographic Expert Group)

PNG (Portable Network Graphics)

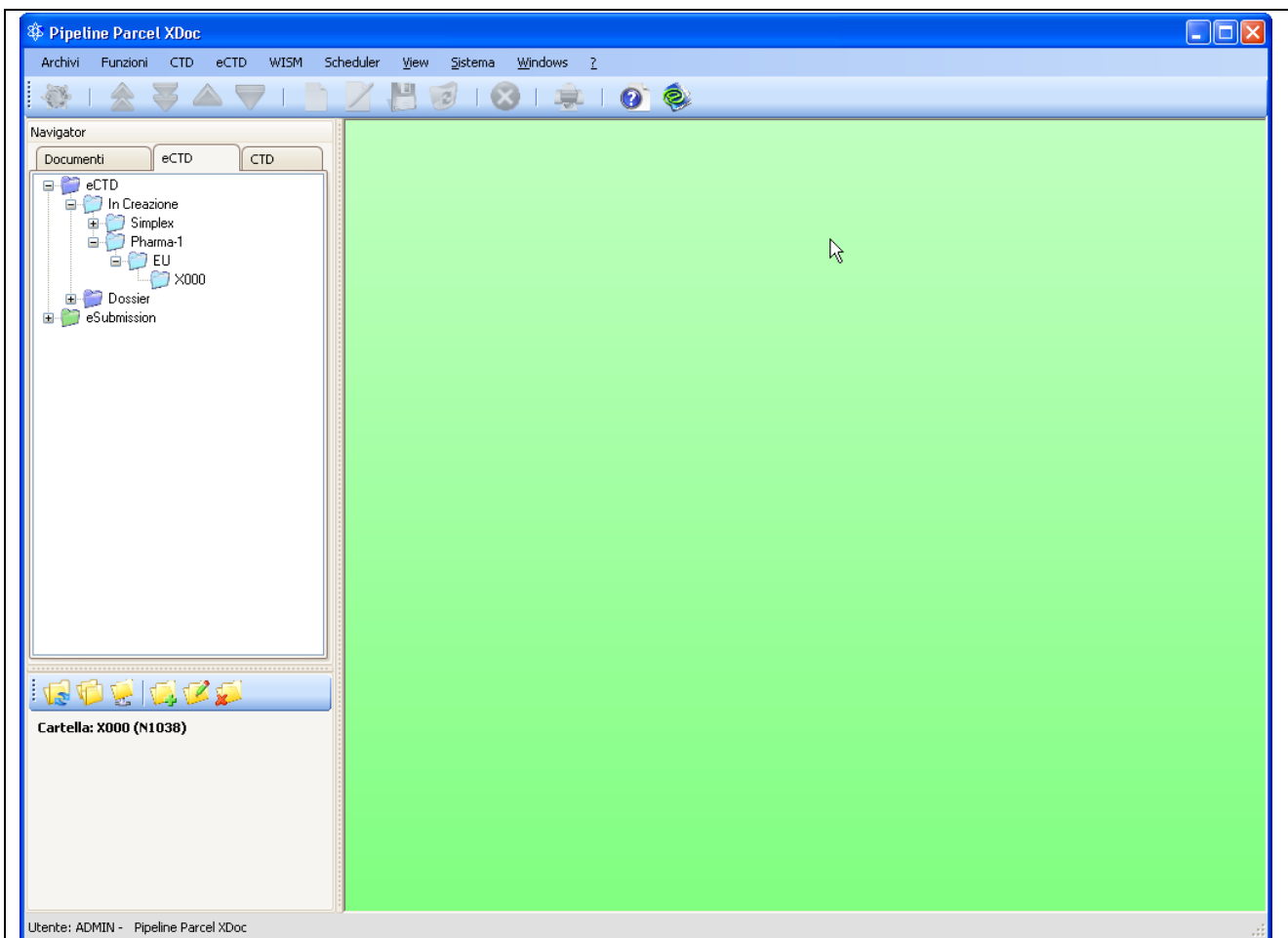
GIF (Graphics Interchange Format)

Altri formati speciali (uso sconsigliato, ma ammesso in certi casi es. Legacy Transition)

La soluzione

Parcel XDoc consente di creare, gestire, raggruppare, tracciare la storia e la distribuzione di documenti sia appartenenti a cicli documentali inerenti ai dossier sia ad altri tipi di documenti. E' possibile sottoporre contenuti controllati relativi alle richieste di autorizzazione, come ad esempio quelle di nuovi farmaci (NDA) agli enti normativi governativi preposti.

Il sistema gestisce il processo di presentazione delle richieste in conformità alle normative, attraverso la specifica eCTD (Electronic Common Technical Document) definita dall'ICH (International Conference on Harmonization) per lo scambio dei dati tra aziende farmaceutiche ed enti normativi.



Il pannello di navigazione di Parcel XDoc

Caratteristiche

Parcel XDoc ha:

Funzioni di Document Management e di Submission Publishing

Permette la gestione piena del singolo documento, con tutte le possibilità di profilazione e controllo, combinandole con quelle di pubblicazione e di gestione del dossier.

Gestione delle tipologie di Submissions

Tutti gli invii per approvazione del regolatorio (CTD, eCTD), indipendentemente dal formato, dalla misura o dal tipo, sono supportati.

Un dossier può essere inviato o esportato sia in formato CTD (in forma cartacea o elettronica, con file e alberatura, oppure in un unico PDF in uscita) o in eCTD (struttura gerarchica completa, comprendente il file di index e checksum).

Gestione delle funzioni versione

Permette di legare un documento a più dossier e di attivare funzioni di blocco alla modifica delle versioni agganciate ad un singolo dossier in modo da evitare sovrapposizioni indesiderate.

Gestione delle funzioni di insieme

Permette di creare dossier utilizzando una libreria di standard; di generare invii e automatizzare i controlli di versione.

Consente la copia completa di dossier esistenti in nuovi dossier mantenendo l'insieme dei documenti sottesi.

Tassonomia

Permette di organizzare i documenti secondo tassonomie predefinite, come quelle previste dall'ICH, e tassonomie proprie.

Hyperlink & bookmark

Gestisce tutti i tipi di legame fra componenti inviate in modo dinamico e collaborativo. L'eCTD tiene traccia dello status dei legami, gestendo le versioni delle parti e la corretta sequenza dei documenti.

Preview

consente di creare Preview dei lavori in corso ed esporta su file system in qualsiasi momento durante il processo di assemblaggio del dossier e per consultazione.

Coerenza delle versioni inviati

provoca il blocco automatico delle versioni esportate, evitando qualsiasi tipo di cambiamento alla struttura e ai singoli documenti.

Workflow Identity & Security Management (WISM):

l'uso del modulo WISM, integrato in XDoc, permette di automatizzare i processi di approvazione e di workflow fra le diverse funzioni aziendali coinvolte sui dossier. Un audit trail attivabile e personalizzabile permette di ricostruire la storia del documento e del dossier. L'invio è dipendente dallo stato dei workflow che interessano il singolo dossier.

Firma elettronica:

permette di utilizzare la firma elettronica nelle fasi di approvazione sia come chiave crittografata che come certificato.

Accessi condizionati dei ruoli:

permette l'attribuzione ai singoli attori o a ruoli e funzioni aziendali di profili di accesso a qualsiasi livello: Dossier, Cartella, Documento.

Il profilo di accesso è per specifiche azioni :

- consultazione
- modifica
- cancellazione
- stampa
- assegnazione
- legame

Gestisce Submission Component:

Gestisce pienamente il ciclo di vita dei singoli documenti con funzioni check-in/check-out, versione, storia, tracciatura audit, presa visione e firma.

Facilitazione della navigazione

Dispone di funzioni di ricerca, di hyperlink e ipertesto e di metadati sia per l'utilizzatore di XDoc che nel file eSubmission in formato XML.

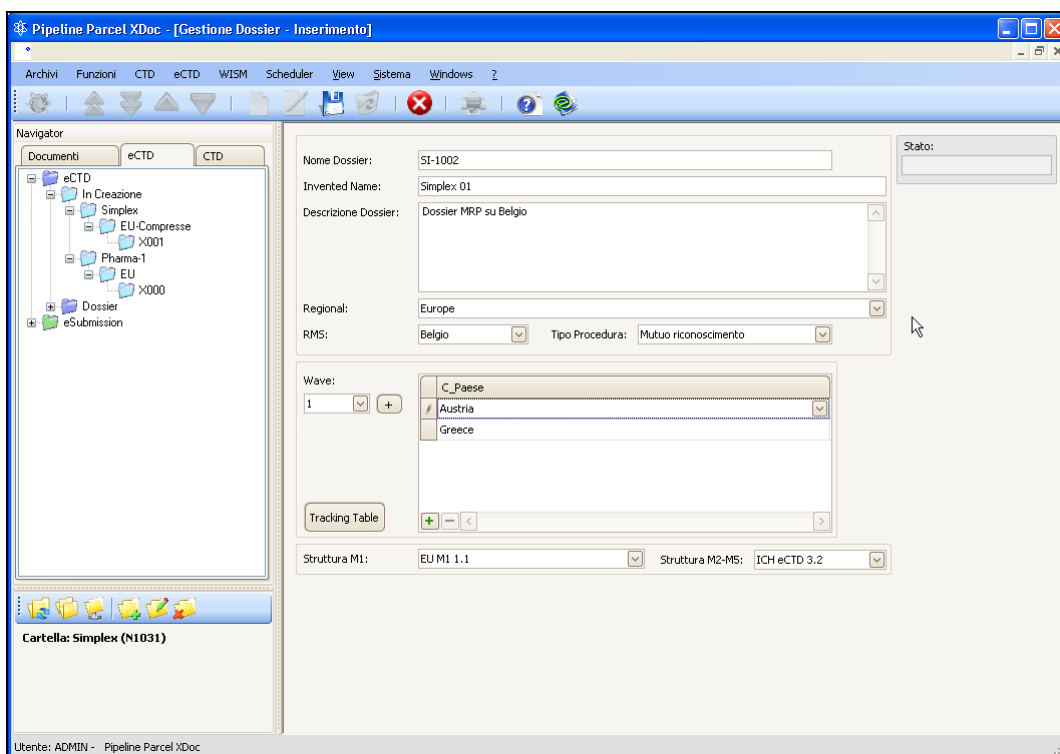
Il funzionamento

Modulo Gestione CTD, Nees e eCTD Publishing (eCTDP)

Creazione nuovo dossier:

Fase di creazione frontespizio del farmaco/Principio Attivo

La creazione del nuovo dossier coincide con la definizione delle informazioni base sul farmaco o sul principio attivo. E' quindi successivamente possibile creare l'anagrafica del dossier indicando il nome e le informazioni sul tipo di procedura:



All'atto della creazione del dossier viene gestito il tipo di "regional". In base a questa scelta sono attivate le specifiche per ogni "regional"; ad esempio in caso di "regional Europe" è richiesto di indicare il tipo di procedura (NP, National Procedure; DCP, DeCentralized Procedure; MRP, Mutual Recognition Procedure; CP, Centralized Procedure) e, come conseguenza, di indicare il paese di riferimento per la richiesta, RMS (Reference Member State), ed eventualmente, laddove necessario in base al tipo di procedura, gli eventuali paesi coinvolti, CMS (Concerned Member State). Nel caso di procedure DCP ed MRP è attivata la gestione della **tracking table**, in base alla specifica direttiva.

Altro caso, per quanto riguarda il regional US (FDA).

Gestione Dossier - Modifica

Stato: In Creazione

Generale

Nome Dossier: - N° Applicazione:

Invented Name:

Descrizione Dossier:

Regional:

Filing : RMS:

Wave:

Tracking Table:

Tipo Documento:

Famiglia:

Categoria:

Struttura M1: Struttura M2-M5:

In modo del tutto analogo, ma con le specifiche del regional, sono disponibili le tipologie e le specifiche previste dal regional stesso.

In questo caso il nome del dossier prevede una parte fissa che deve essere selezionata da un elenco, così come il tipo di compilazione (filling)

Nome dossier

Nome Dossier:

Codice Tipo Applicazione	Descrizione Tipo Applicazione
▶ ANDA	anda
BLA	bla
DMF	dmf
IND	ind
NDA	nda
PLA	pla

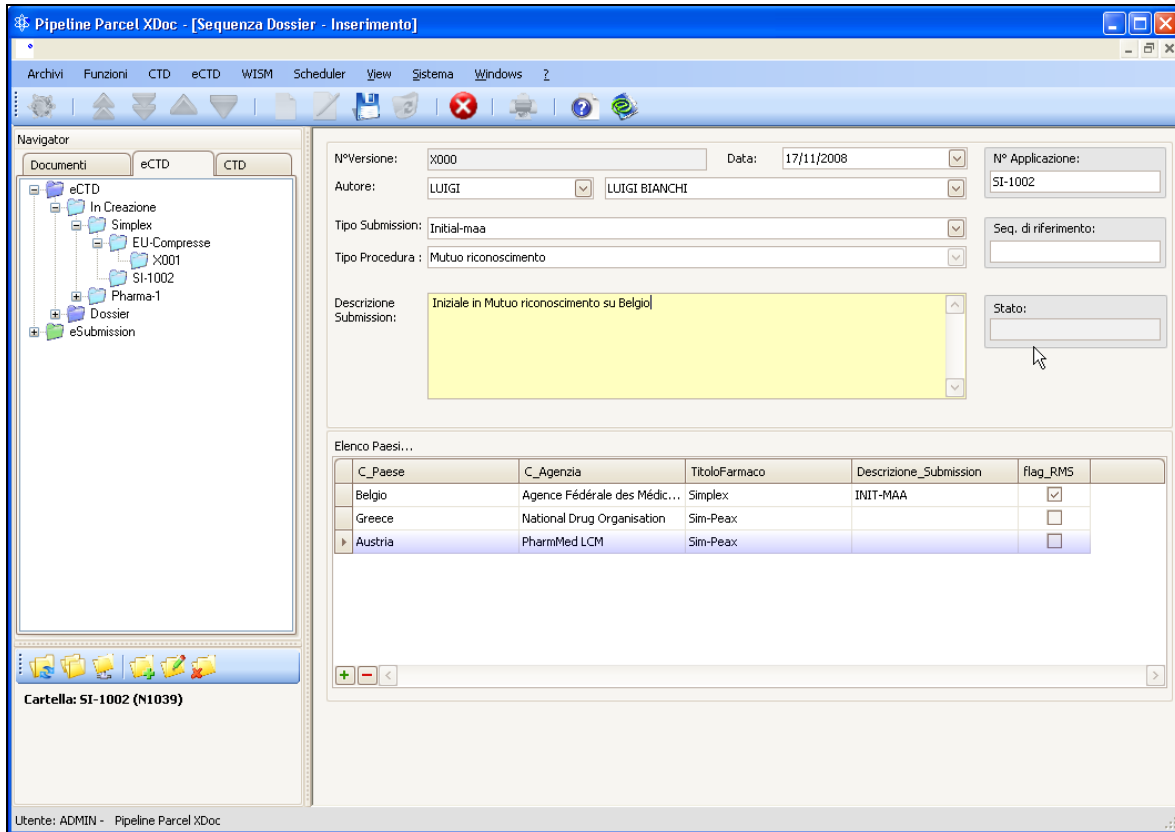
Filling

Filing :

Des. tipo procedura
▶ original
amendment
correspondence
PA
PA_ER
CBE_30
CBE_0

Fase di creazione sequenza del dossier

Una volta definito il dossier, viene gestita la sequenza di presentazione che si può basare su sequenze già approvate.



La sequenza richiede di indicare il tipo di submission in base alle possibilità:

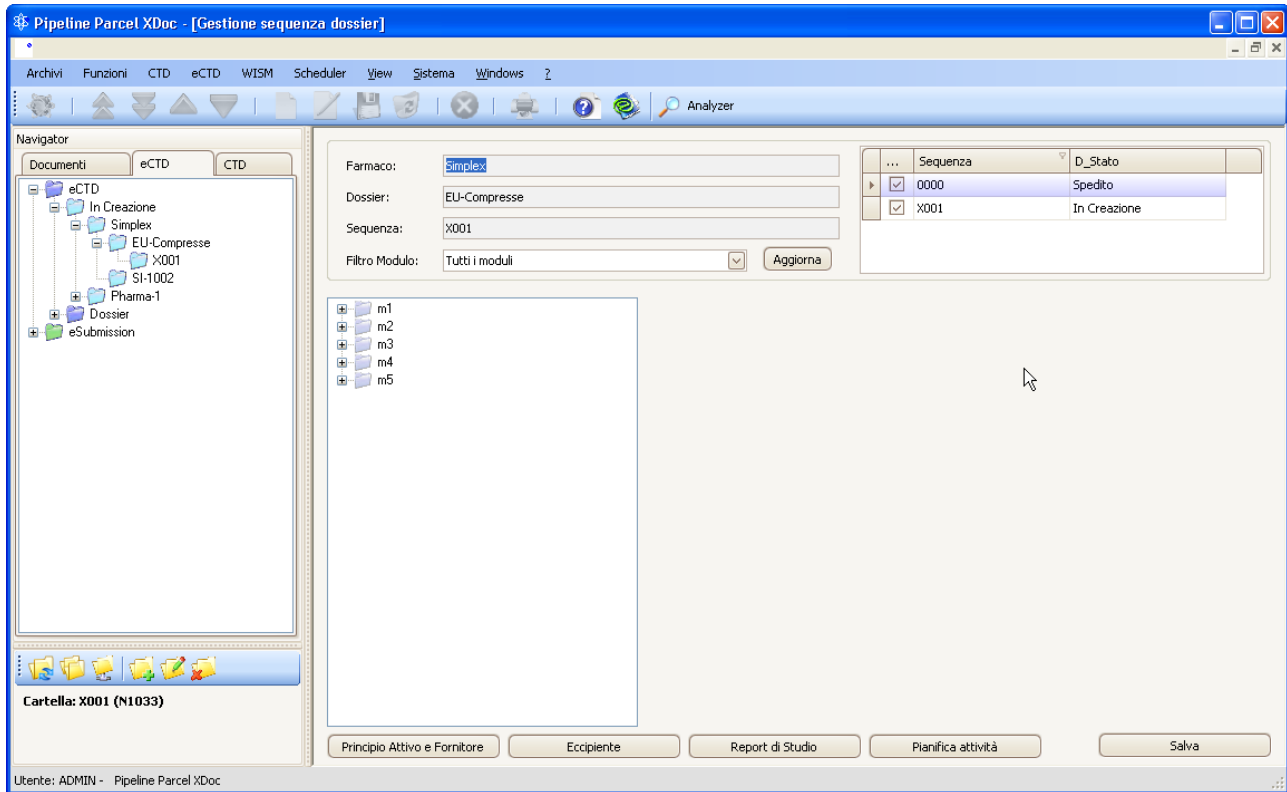
Sempre rimanendo nell'esempio di regional Europe, il tipo di *submission* deve essere indicato da un elenco di voci predefinite secondo la normativa e le linee guida EMA (ex EMEA).

D_TipoSubmission	C_TipoSubmission
Initial-maa	0
Supplemental-info	1
Fum	10
annual-reassessment	11
usr	12
baseline	13
article-58	14
extension	15
asmf	16
referral	17
annual-reassessment	2
Specific-obligation	3
Var-type1a	4
Var-type1b	5
Var-type2	6
Psur	7
Renewal	8
notification-61-3	9

L'intera struttura del dossier, secondo le diverse direttive di presentazione (ICH e mercati di riferimento) viene generata con l'atto di creazione di una nuova sequenza.

Fase di gestione della sequenza

La sequenza è quindi pronta per accettare i diversi contenuti:

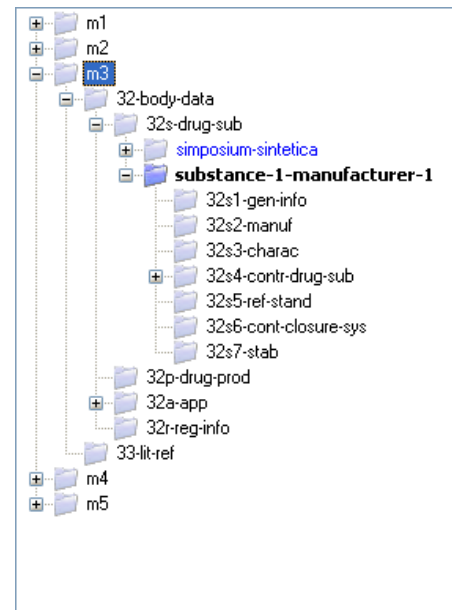


In questa fase la sequenza è “popolata” con i documenti: la struttura dei vari moduli guida l’operatore nell’inserimento dei soli documenti previsti per ogni specifico nodo della struttura.

Manipolazione della sequenza



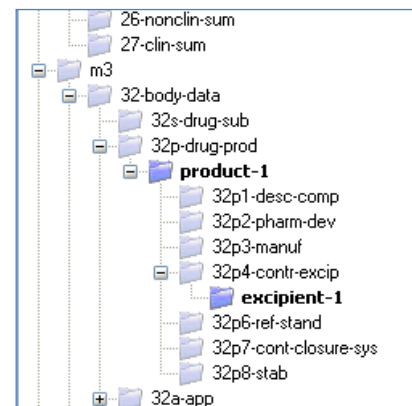
La sequenza consente l'inserimento di uno o più principi attivi e relativi fornitori creando le opportune aree granulari previste nel formato eCTD



Aiuta a impostare correttamente il nome dei files fornendo una maschera di riferimento.

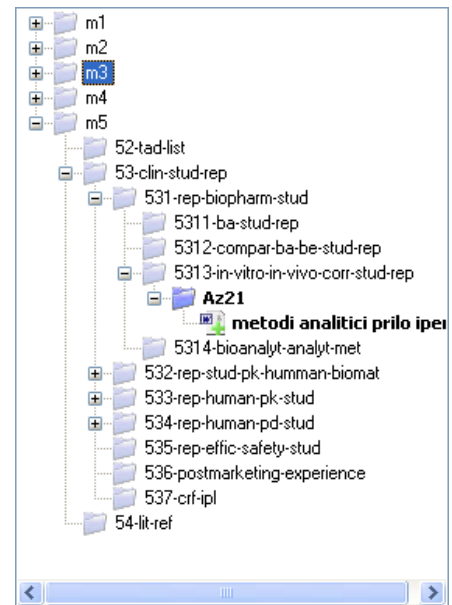
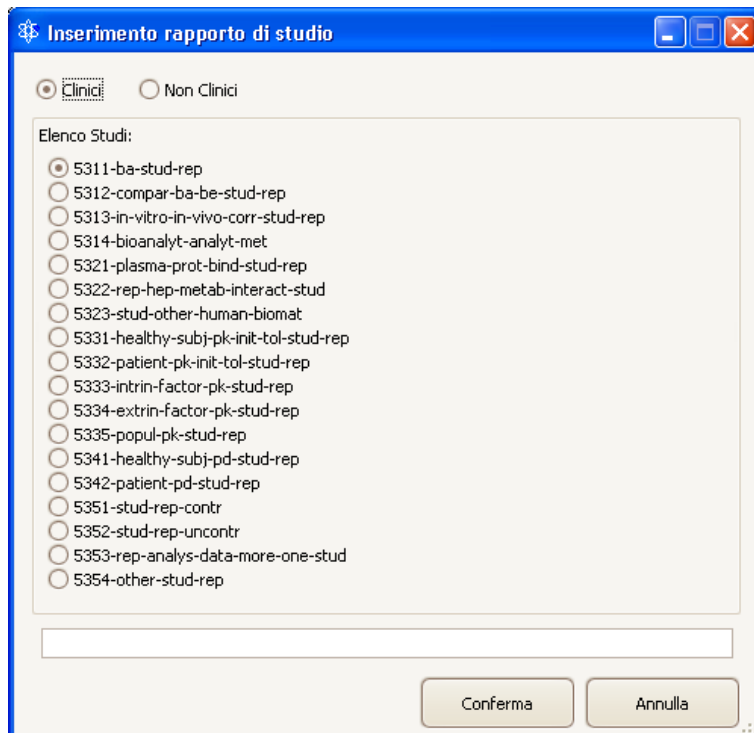
La struttura relativa (32s) viene creata secondo quanto definito nella definizione del dossier (versione M2-M5 ICH)

La sequenza consente l'inserimento i uno o più eccipienti creando le opportune aree granulari previste nel formato eCTD:



La struttura relativa (32p) viene creata secondo quanto definito nella definizione del dossier (versione M2-M5 ICH)

La sequenza consente l'inserimento di uno o più report di studio (sia clinici che non clinici):



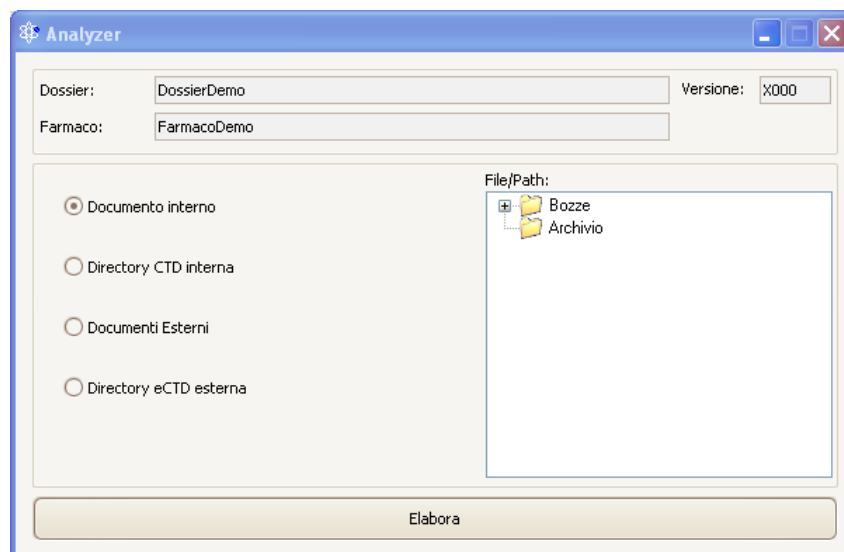
La struttura relativa (53XX) viene creata secondo quanto definito nella definizione del dossier (versione M2-M5 ICH)

Importazione, collegamento e auto-riconoscimento contenuti esterni in formato CTD

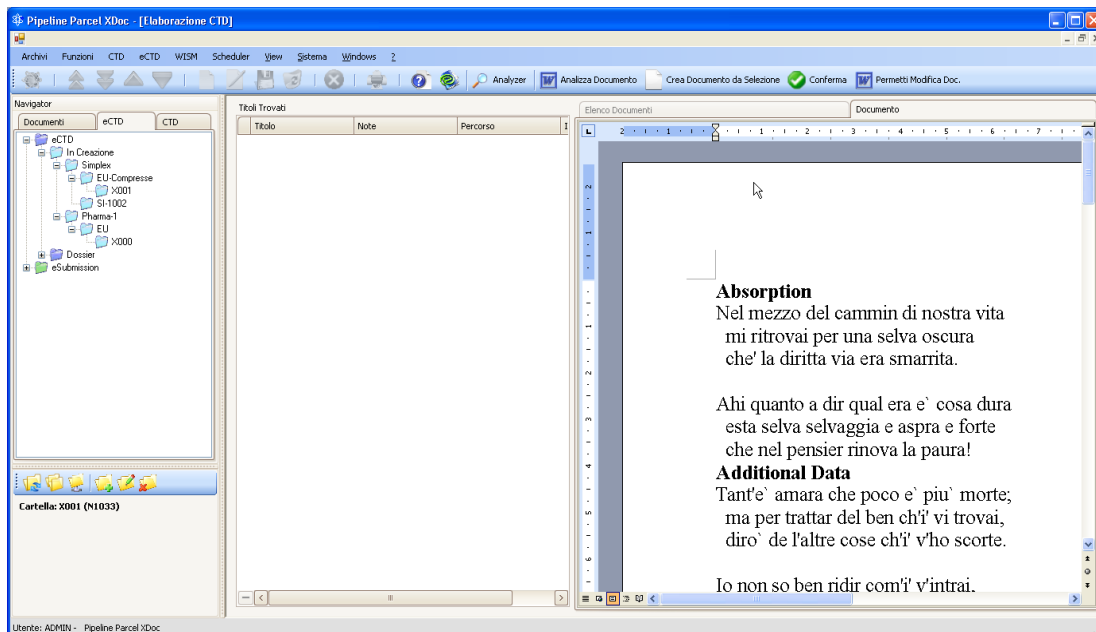
Sia per dossier-sequenze creati da nuovo che per sequenze derivate da dossier già presentati, nella fase di creazione, è possibile scegliere l'analizzatore di documenti presente come bottone della "button bar":



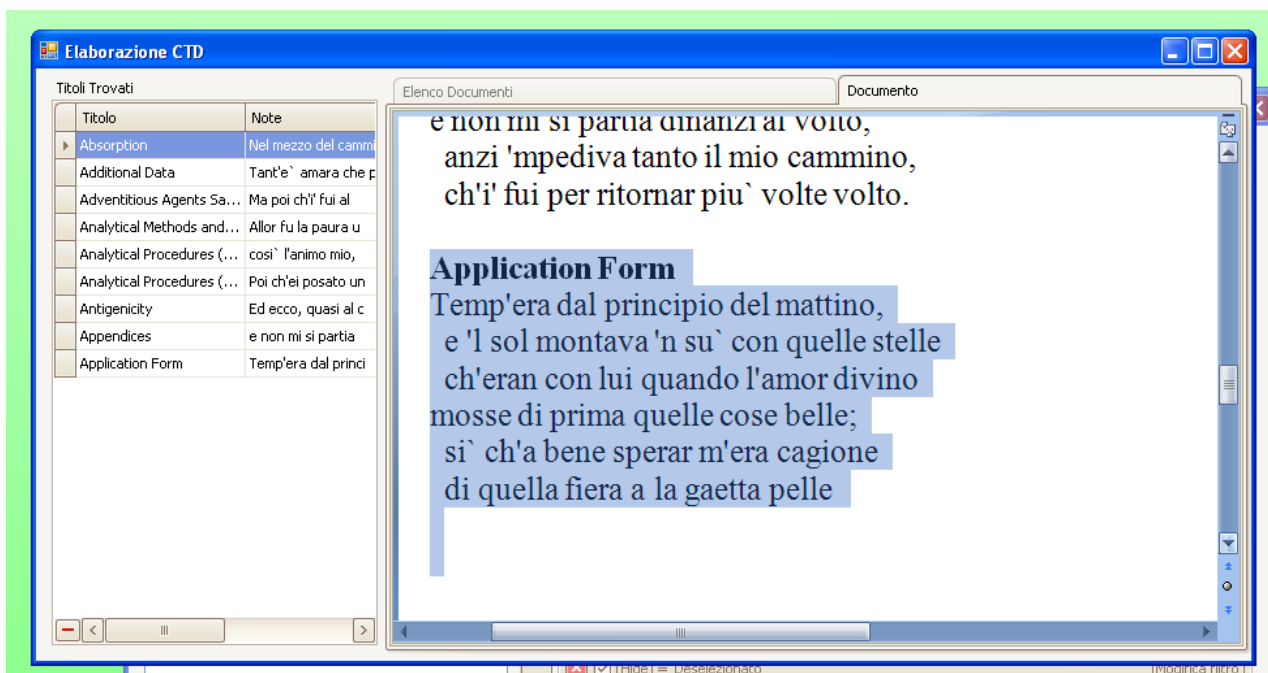
La funzione "Analyzer" consente di scegliere una fonte da analizzare che può essere rappresentata da un documento proveniente dal modulo EDMS (gestore documenti), da una sorgente esterna o altro eCTD (ad esempio i moduli M3 di un DMF da fornitore esterno) o altro file word presente sulla rete:



Una volta identificato l'oggetto da analizzare, si può visualizzare e quindi procedere con l'identificazione automatica dei contenuti:



Tramite il bottone “Analizza documento” si ottiene il riconoscimento dei contenuti ove ci sia confronto tra il glossario di origine e i contenuti stessi:



Ogni elemento riconosciuto viene indicato automaticamente e viene proposto il corretto capitolo dove, in base all'analisi, il contenuto dovrà essere riposto.

Lo stesso procedimento può essere fatto sia su documenti complessi di origine CTD o su definizioni granulari provenienti da altri eCTD.

In caso di documenti non formattati e senza parole identificatrici presenti nel glossario (riferimenti a ICH), è comunque possibile effettuare il riconoscimento manuale creando automaticamente i contenuti e i relativi granuli tramite la funzione “Crea documento da selezione”.

Emissione del dossier in formato elettronico eCTD:

Gli elementi tipici di questa fase sono:

- struttura dell'albero di directory specifico per il dossier da generare;
- attribuzione del Submission ID;
- modulo check nello standard MD5;
- attribuzione degli identificativi di sequence (0000, 0001, 0002,...)
- conversione dei documenti in formato PDF;
- struttura XML standard per lo specifico dossier;
- struttura XML relativo al regionale (regional);
- Elementi di stile XSL e CSS;
- strutture XML a supporto
- Viewer di consultazione e validazione del dossier

Funzioni di ricerca documenti

Parcel XDoc fornisce funzioni di ricerca avanzate direttamente in una singola form:

Ricerca Documenti
⌵ ⌵ ⌵

Codice:

Descrizione:

Titolo:

Data Documento:

Autore:

Tipo Doc.:

Famiglia:

Categoria:

Metadati:	Descrizione metadato	Valore
▶	Autore del documento	

Tipo File:
 Stato:

FullText:

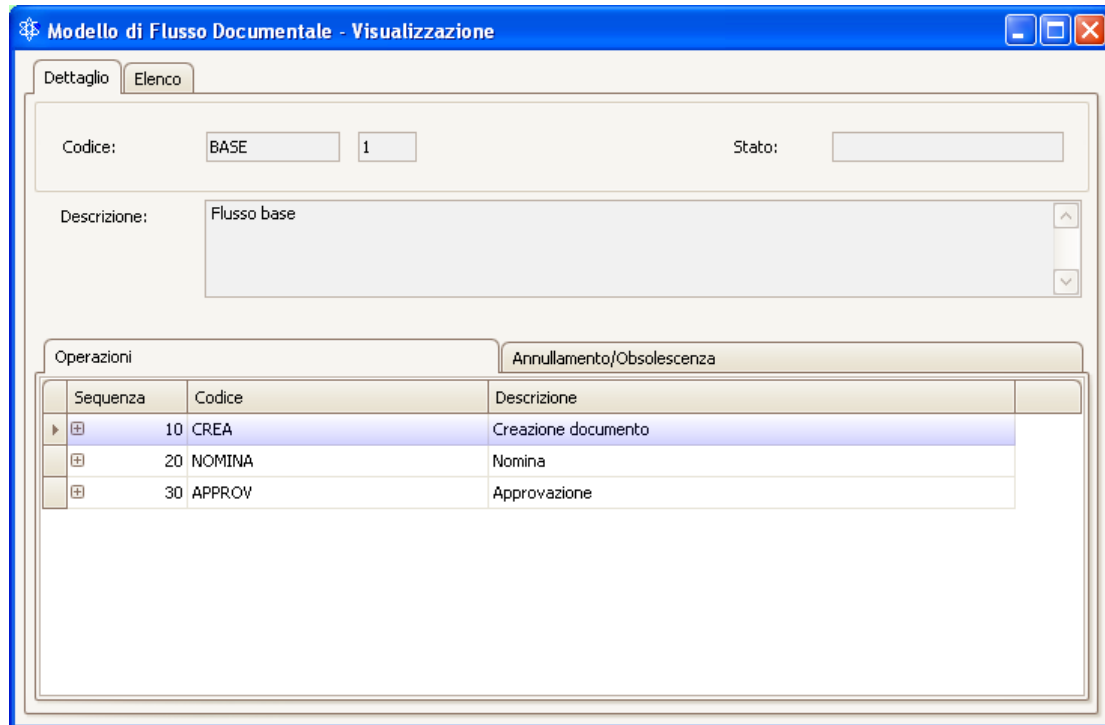
Nascondi Filtri

Codice	Titolo	Data doc...	Utente ...	Descrizione	Categoria	Famiglia	Descrizione ti...	Stato
▶ 200903260907...	it-form-var	26/03/2009		Form for	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903260509...	common-form-...	26/03/2009		Form for	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241041...	en-pl-var	24/03/2009		SPCDOC for	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241043...	en-spc-xxx	24/03/2009		SPC for Farmaco X	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241044...	en-pl-var	24/03/2009		pl for Farmaco x	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241044...	en-outer-x	24/03/2009		SPCDOC for outer	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241045...	en-annex2-x	24/03/2009		SPCDOC for annex2	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241045...	en-combined-x	24/03/2009		SPCDOC for combined	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241046...	en-impack-x	24/03/2009		SPCDOC for impack	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241046...	en-other-var	24/03/2009		SPCDOC for other	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241103...	en-pl-var	24/03/2009		SPCDOC for	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903241122...	en-outer-var	24/03/2009		SPCDOC for	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso
200903240243...	en-annex2-var	24/03/2009		SPCDOC for Annex2	Classe 01	Famiglia 1	TIPO 2	In Uso

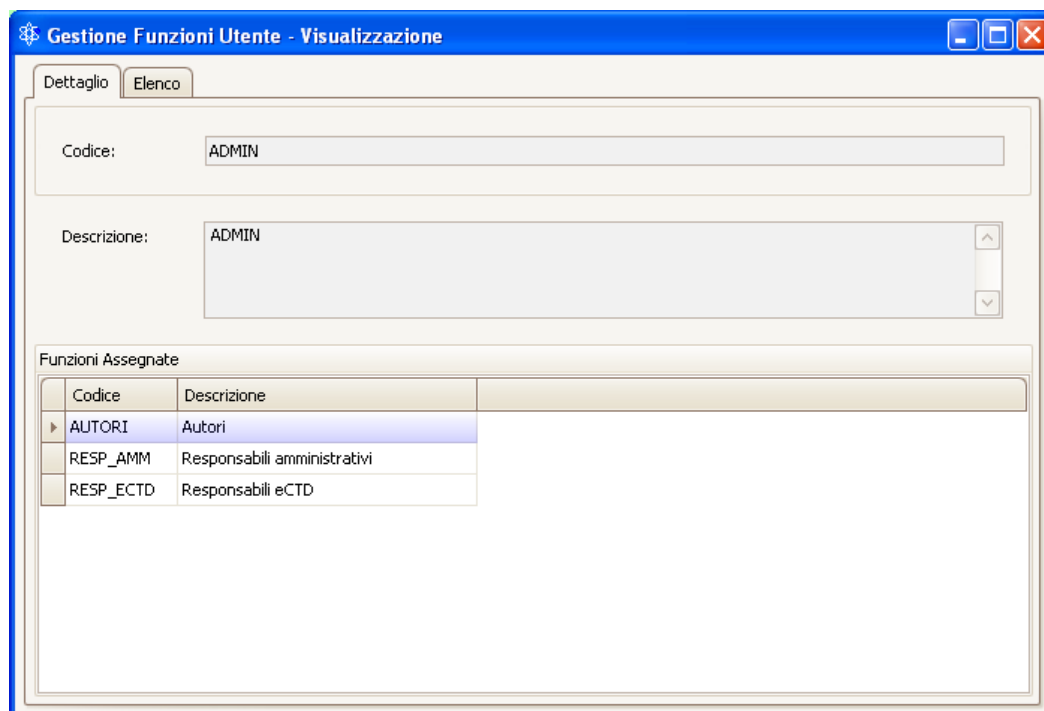
Oltre la ricerca su tabelle predefinite è possibile creare propri insiemi di informazioni chiamati metadati e associabili ad ogni singolo documento.

Modulo WISM

Il modello di flusso documentale consente di definire i ruoli e le funzioni che operano sui contesti:



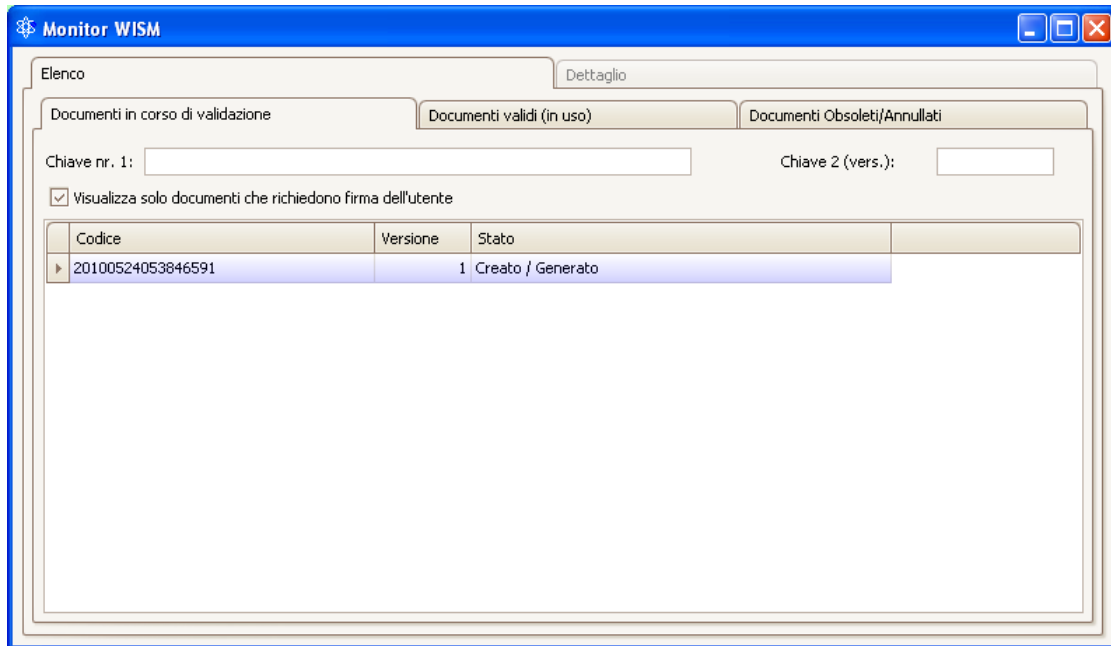
La gestione utenti – funzioni consente di associare a utenti tracciati i ruoli singoli o di profilo:



Come esempio, l’inserimento di un documento nell’alberatura del dossier, può essere associata ad un tipo documento (in questo caso “Documento Generico”) legato ad un modello WISM di approvazione.

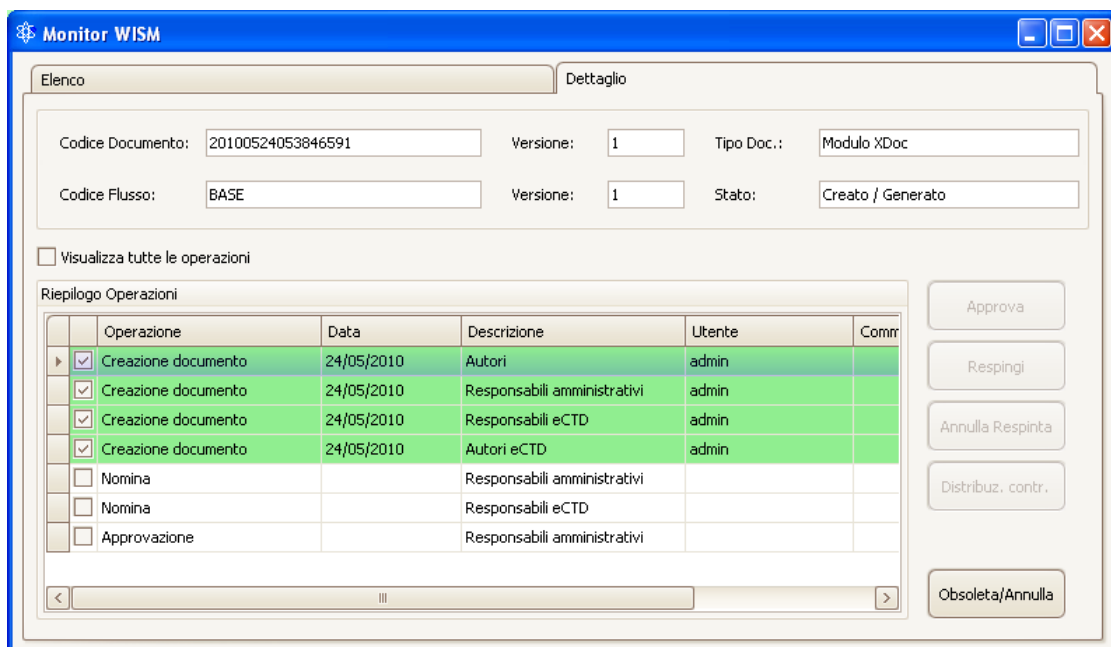
Le operazioni di firma senza chiave esterna sono effettuate ove il workflow definito lo richieda (in questo caso al salvataggio e conseguente inserimento del documento nell'alberatura):

Il cruscotto WISM approvazioni (Monitor WISM) consente di vedere lo stato di approvazione di ogni singolo documento:



Lo stato documenti consente la visione di insieme di tutti i documenti e delle firme in corso, ed è suddivisa in Documenti in corso di validazione, Documenti validi (in uso), Documenti Obsoleti/Annullati.

Nel dettaglio del singolo documento è possibile visualizzare lo stato del ciclo di approvazione del documento, riportante le fasi già approvate e quelle ancora in essere:



Requisiti hardware & software

Server per utilizzo di SQL Server (dove non utilizzabile MSDE)

Hardware	Processore	DC o QC Intel , 1.86 ghz. – 2.0 ghz
	Memoria	4Gb
	Memorie di massa (Hard Disk, Protezione)	Raid 1 per SO e Software di base e RAID 5 con o senza spare per area dati. Spazio SO 32gb, spazio dati 146GB
	Cd/Dvd	SI
	Stampante	Dipendente dalla qualità necessaria e dai volumi. Ipotizzabile una stampante HP 4015 B/N come riferimento
	BackUp Device	Dipendente dalla dimensione degli archivi. Su nastro Ultrium o su NAS di backup
Software	Sistema Operativo	Microsoft Windows 2003 Server o Microsoft Windows 2008 Server
	Web Server	
	Data Base	SQL Server 2000 o 2005
	Driver	
	Programmi di utilità (Office, ecc)	
	Componenti di sistema	

Server per remotizzazione Client (architettura per lavoro remoto)

Hardware	Processore	DC o QC Intel , 1.86 ghz. – 2.0 ghz
	Memoria	2Gb (dimensionabile in base alle sessioni MSTC attive)
	Memorie di massa (Hard Disk, Protezione)	Raid 1 per SO e Software di base e RAID 5 con o senza spare per area dati. Spazio SO 32gb, spazio dati 146GB
	Cd/Dvd	SI
	Stampante	Non necessaria
	BackUp Device	Non necessario – Eventuale sistema di ripristino immagine consigliabile
Software	Sistema Operativo	Microsoft Windows 2003 Server o Microsoft Windows 2008 Server
	Web Server	Non necessario
	Data Base	Non necessario
	Driver	
	Programmi di utilità (Office, ecc)	Office Standard edition
	Componenti di sistema	Microsoft Framework 3.5

Client per accesso remoto : funziona dal Pentium 3 1Ghz in poi

Client per utilizzo in architettura Client-Server

Hardware	Processore	Pentium 4
	Memoria	512Mb
	Memorie di massa (Hard Disk, Protezione)	60Gb
	Cd/Dvd	SI
	Stampante	Centralizzata
	BackUp Device	Non applicabile
Software	Sistema Operativo	Windows XP Pro SP3
	Web Server	NA
	Data Base	NA
	Driver	NA
	Programmi di utilità	Office
	Componenti di sistema	Microsoft Framework 3.5

Contenuti tratti da :

Copyright © 1991-2010 Pipeline S.r.l.

Copyright © 2008 eCTDusergroup Team

Copyright © 2008 EMEA



Pipeline Courseware & Software House Srl

Via Belinzaghi 15 - 20159 MILANO
Tel. 02/60.74.79.1 - Fax. 02/66.86.089

Via Lenin, 43 – 40138 Bologna
Centro Congressi Boscolo Tower
Tel. 051/535602

Corso Stati Uniti, 14/b – 35127 Padova
Centro Congressi Ibis Hotel
Tel. 049/8704764

<http://www.pipeline.it>
<http://parcel.pipeline.it>
email : Parcel@pipeline.it

