

Adopción global del eCTD del ICH



Autor: EFPIA ● Fecha: 20/12/2021 ● Versión: Final

1 Resumen ejecutivo

Durante la última década, la industria, los proveedores de soluciones tecnológicas y los reguladores han hecho grandes avances en la evolución del proceso de presentación, revisión y aprobación de datos regulatorios para los medicamentos. Gracias a los esfuerzos de armonización del formato y el contenido de los expedientes por parte del Consejo Internacional para la Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y los avances en innovación tecnológica fue posible respaldar todo el proceso de presentación, revisión de expedientes regulatorios e intercambios de datos a través de sistemas electrónicos a lo largo del registro de un producto y su ciclo de vida total.

Por lo tanto, la industria y muchas autoridades sanitarias han hecho la transición para aceptar solicitudes digitalizadas de los fabricantes de medicamentos y eliminar gradualmente sus procesos basados en papel. El alejamiento del papel se ha visto facilitado en gran medida por la introducción de un formato de envío electrónico global común que proporcionó un medio para dar cabida a la estructura del documento técnico común (CTD, por sus siglas en inglés) para documentos definidos por ICH, y los requisitos de contenido regional definidos por cada país/región en una solicitud electrónica; el formato electrónico CTD (eCTD).

Hoy en día, el formato eCTD sigue siendo el único estándar aprobado mundialmente y recomendado por el ICH. Si bien ha estado en uso durante más de 15 años, es el formato de presentación obligatorio para las solicitudes de medicamentos en Europa y los EE. UU., y ha sido adoptado por muchas otras dependencias de salud, como se muestra en la [Gráfica 5](#).

La experiencia reciente con los cierres durante la pandemia de Covid-19 ha resaltado la necesidad de acelerar la transición global a formatos digitales para facilitar la continuidad de las actividades regulatorias. En consecuencia, más autoridades sanitarias han expresado interés en la adopción del eCTD, trabajando en colaboración con asociaciones empresariales, compañías, proveedores y redes de reguladores para entender cómo implementar el eCTD.

En este documento técnico, el Subgrupo eCTD de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) presenta el concepto de eCTD, cuales son algunas de las principales ventajas de adoptar el eCTD del ICH como una norma de envío y revisión, incluyendo la orientación y recomendaciones sobre cómo adoptar el eCTD. Este documento presenta opciones incrementales para cambiar a formatos digitales y recomendaciones, dependiendo de los recursos y necesidades de las autoridades de salud. Este documento pretende ser una introducción al tema y una invitación para diálogos futuros con posibles autoridades de salud donde se pueda presentar este contenido con más detalle.

Audiencia objetivo

Este documento técnico está dirigido a los encargados de tomar decisiones y de los presupuestos dentro de las autoridades sanitarias quienes deciden invertir en la implementación de una infraestructura digital para crear un sistema en el que los documentos y los datos se puedan intercambiar digitalmente, y un sistema

que admita envíos de eCTD y más (es decir, el intercambio de datos y expedientes dinámicos en plataformas basadas en la nube).

¿Qué es eCTD?

El eCTD es la manifestación electrónica del CTD, definido por el ICH. Contiene especificaciones internacionales para la organización, estructuración y envío de expedientes a las autoridades sanitarias, quienes a su vez pueden revisarlos electrónicamente. Cada presentación se realiza en una "secuencia" eCTD que se agrega al ciclo de vida del producto, lo que brinda la capacidad de administrar un expediente y el ciclo de vida de su contenido de forma dinámica a lo largo del tiempo. El eCTD no es solo una versión electrónica de un expediente impreso del CTD, sino un sistema completamente diferente relacionado con la forma ampliamente organizada de la información, la facilidad de navegación y su naturaleza dinámica; lo que se logra a través de la programación con Lenguaje de Marcado extensible (tecnología XML). El eCTD conserva la misma estructura que el CTD pero permite una mayor flexibilidad y eficiencia en el uso. Todos los elementos en el CTD están representados en la columna vertebral XML, que funciona como el índice de la estructura y también proporciona información sobre cada expediente físico presentado (ver [Gráfica 1](#)). La estructura general del formato eCTD se describe con más detalle en la Sección [9.2](#).

Gráfica 1. Vista ilustrada de una solicitud eCTD

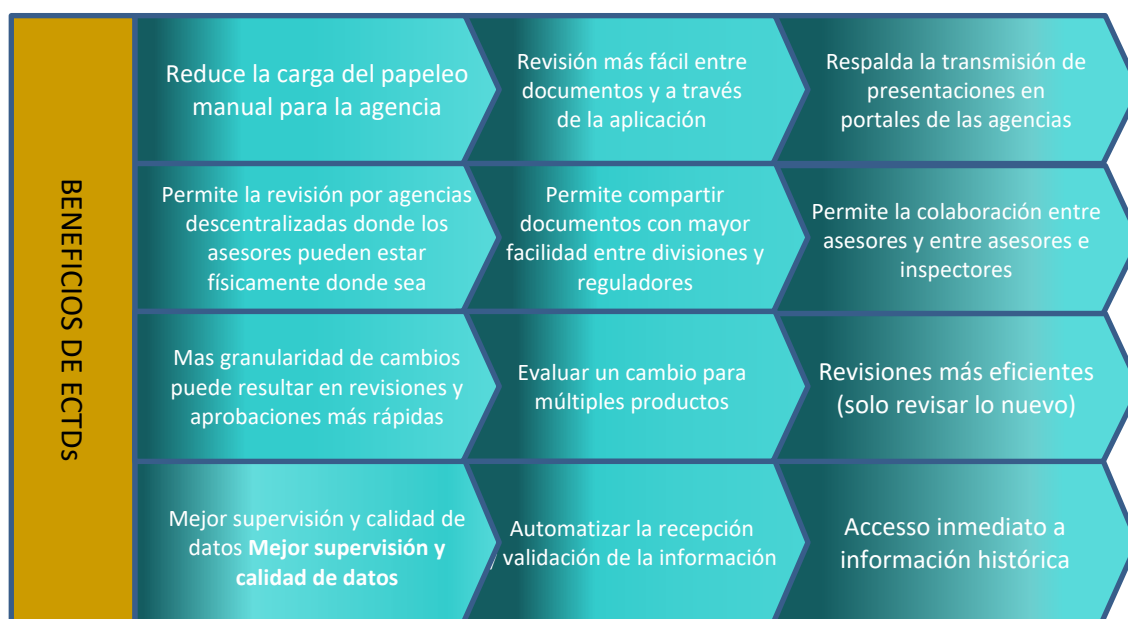
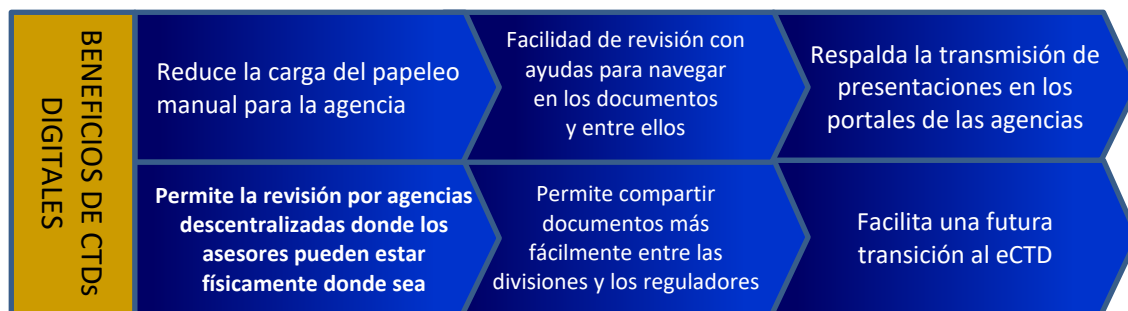


Columna vertebral del eCTD xml como se ve en un navegador Estructura de carpetas eCTD como se ve en el explorador de archivos

Oportunidades y beneficios del eCTD

Existen numerosos beneficios para las autoridades sanitarias en la transición de CTD estáticos a eCTD dinámicos que mejoran la gestión de la información y aumentan significativamente la eficiencia de la revisión de las solicitudes regulatorias. La adopción de eCTD también actúa como una base clave para la transformación digital, lo que permite obtener amplias eficiencias dentro del sistema de presentación y revisión regulatoria y dentro de las autoridades sanitarias en general.

La siguiente gráfica destaca los beneficios de los CTD digitales más los beneficios adicionales de los eCTDs y se describen con mayor detalle en la Sección [6](#).



Pasos incrementales hacia la adopción de eCTD

El enfoque que adoptaron o están adoptando las diversas autoridades sanitarias para la transición a eCTD depende de varios factores, incluyendo los recursos, el tiempo, la preparación de la industria y los proveedores, y la adopción de CTD. La implementación del CTD/eCTD requiere recursos significativos y planificación. Por lo tanto, las autoridades sanitarias pueden decidir sobre pasos incrementales, con el objetivo final de desarrollar una infraestructura digital que pueda aceptar envíos de eCTD, ver la [Gráfica 3](#).

En la sección 6, se analizan las soluciones provisionales de digitalización de CTD, portales y puertas de enlace para facilitar las transferencias de eCTD, al igual que la transición completa a eCTD. Las agencias reguladoras pueden decidir no invertir en la implementación de eCTD aún, pero pueden optar por comenzar a convertir sus expedientes a CTD e implementar infraestructura para aceptar versiones digitales de CTD como parte de la estrategia a largo plazo para adoptar el eCTD. De esta forma, los reguladores se familiarizarán con la navegación por las secciones del CTD, lo que facilitará la curva de aprendizaje y el esfuerzo necesario para la transición a eCTD. Vale la pena señalar que esta opción también está siendo aceptada actualmente por países que pueden no haber adoptado el CTD como estándar todavía, por ejemplo, Hong Kong, Argentina, México u otros que pueden estar usando otros formatos como ASEAN (Asociación de Naciones del Sudeste Asiático) CTD (ACTD), por ejemplo, Singapur.

Mapa de Ruta del Documento Técnico Común Electrónico para las Autoridades Sanitarias

Un mapa de ruta para ayudar a guiar la adopción de eCTD es esencial. Se requiere tiempo suficiente para permitir presupuestar el capital financiero, planear la transición, redactar las especificaciones del sistema y actualizar la orientación regulatoria, desarrollar o modificar el software necesario, llevar a cabo pruebas beta y piloto del sistema, fomentar las presentaciones voluntarias por eCTD y después exigir las presentaciones por medio de eCTD. Deben asignarse al menos 12 meses para estos importantes pasos hacia la adopción. El cronograma sugerido para la adopción del eCTD de EFPIA se muestra en la Sección 6.3.

Especificaciones regionales

El formato CTD y eCTD permite variaciones nacionales y regionales dentro de módulos no comunes del CTD (es decir, el Módulo 1) en cumplimiento con los requisitos de revisión locales. Para lograr una convergencia total y acelerar la preparación de expedientes globales y fomentar más colaboraciones con las autoridades sanitarias, se recomienda que los requisitos nacionales se mantengan al mínimo.

Transición a eCTD con líneas de base

Muchas autoridades de salud recomiendan que se proporcionen "líneas de base" como un medio para la transición de los expedientes impresos a los electrónicos. Las líneas de base se refieren a cuando los solicitantes proporcionan parte o la totalidad de los documentos actuales, previamente proporcionados en papel, a través de una secuencia eCTD (normalmente como una secuencia eCTD inicial, pero también se pueden proporcionar más adelante en el ciclo de vida). La posición de la industria y la recomendación de EFPIA es que no se debe exigir una línea de base ya que algunos productos antiguos que tienen muy poca actividad no se beneficiarían de esto. Si se requieren líneas de base, se debe dar flexibilidad para líneas de base completas contra las parciales y el grado de formato requerido de los documentos existentes presentados anteriormente (por ejemplo, los generados por escaneo).

2 Recomendaciones de la EFPIA

EFPIA aboga por la adopción de los eCTD de ICH a nivel mundial y recomienda factores críticos de éxito para permitir una implementación sin problemas, que se enumeran a continuación:

- Avanzar rápidamente a la aceptación del formato del CTD digital como una solución provisional mientras se prepara gradualmente para el cambio a eCTD, consulte la Sección 6.1.
- Maximizar el uso de la tecnología a través de puertas de enlace de presentación electrónica. Debe desarrollarse la transferencia electrónica del solicitante al regulador, preferiblemente como un portal de presentación en línea.
- Permitir suficiente tiempo para cada etapa de la adopción del eCTD (mínimo 12 meses, consulte la Sección 6.3.)
- Desarrollar un mapa de ruta claro y transparente, disponible para todos los interesados, que esté cuidadosamente planificado y alineado con la industria; consulte el cronograma sugerido para la adopción en la Sección 6.3.
- Coherencia con los estándares ICH M2 existentes y mantener los requisitos nacionales al mínimo
- Las líneas de base no deben ser obligatorias

- La asociación temprana y el compromiso de los proveedores de herramientas eCTD son fundamentales
- La colaboración entre los reguladores y entre los reguladores y la industria debe desarrollarse al principio del proceso de adopción para aprovechar la experiencia de otras autoridades sanitarias y de la industria (asesoría, pruebas, pilotos y diálogo)

Tabla de contenido

Autor:.....	1
1 Resumen ejecutivo.....	1
Audiencia objetivo	1
¿Qué es eCTD?	2
Oportunidades y beneficios del eCTD.....	2
.....	3
Pasos incrementales hacia la adopción de eCTD	3
Mapa de Ruta del Documento Técnico Común Electrónico para las Autoridades Sanitarias	4
Especificaciones regionales.....	4
Transición a eCTD con líneas de base	4
2 Recomendaciones de la EFPIA	4
3 Introducción.....	8
4 Antecedentes.....	8
4.1 Documento Técnico Común.....	8
4.2 Documento Técnico Común Digital	8
4.3 Documento Técnico Común Electrónico.....	9
5 Ventajas del Documento Técnico Común Electrónico.....	11
5.1 Base Clave para la Transformación Digital.....	11
5.2 Alineación con los estándares del ICH	11
5.3 Eficiencias con la Presentación Inicial del Expediente.....	12
5.4 Recibo Automatizado y Validación Técnica	12
5.5 Eficiencias con Valoración/Evaluación de Expedientes	12
5.5.1 Disponibilidad Inmediata de Expediente para Inspecciones	12
5.5.2 Mejoras en la Navegación dentro y entre Expedientes.....	13
5.5.3 Acelera la colaboración entre Evaluadores y Autoridades Sanitarias	13
5.6 Eficiencias con la Gestión del ciclo de vida de los Expedientes	13
5.6.1 Actualización de Material Enviado.....	13
5.6.2 Utilización de Documentos Existentes entre Envíos.....	14
5.6.3 Fácil acceso a la Información Histórica	14
5.6.4 Diferentes Dosis y Formas de un Producto.....	14
6 Transición de un Documento Técnico Común en papel a un Documento Técnico Común Digital.....	14
6.1 Formatos de transición basados en CTD digitalizados.....	14
6.2 Portales y puertas de enlace para facilitar los envíos digitales y por eCTD.....	16
6.2.1 Portales de envío electrónico de expedientes en formato DCT digital	16
6.2.2 Portales para recepción de eCTD.....	16

6.3	Mapa de ruta para Adoptar el Documento Técnico Común Electrónico para las Autoridades Sanitarias.....	16
6.4	Especificaciones Regionales del Documento Técnico Común Electrónico	20
6.5	Versión del Documento Técnico Común Electrónico	20
6.6	Documento Técnico Común Electrónico para Nuevos Productos	20
6.7	Documento Técnico Común Electrónico para Productos Registrados	21
7	El Futuro: Plataformas Dinámicas de Expediente en la Nube	21
8	Referencias.....	22
9	Apéndice	23
9.1	Autoridades Sanitarias que actualmente aceptan el eCTD.....	23
9.2	Estructura del Documento Técnico Común Electrónico	24
9.3	La siguiente versión principal de eCTD, eCTD 4.0.....	27
10	Glosario y Definiciones.....	28

3 Introducción

La adopción del formato del Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés), desarrollado por el Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), es un paso importante ya que armoniza el contenido regulatorio en todas las regiones. El CTD reúne toda la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común, organizado en cinco módulos [1]. En el pasado, los CTD en papel eran el estándar para la presentación, pero los enormes volúmenes de papel requeridos y la incapacidad de navegar fácilmente por los expedientes han llevado a muchas Autoridades Sanitarias (AS) a enviar el CTD electrónicamente para tratar de minimizar estas deficiencias. Al digitalizar los documentos de presentación del CTD, generalmente en Formato de Documento Portátil de Adobe (PDF, por sus siglas en inglés), la carga de papel se elimina eficazmente y los hipervínculos y marcadores basados en PDF permiten una navegación más fácil dentro del expediente de presentación. Sin embargo, con el formato digital CTD, el expediente es estático, lo que genera deficiencias en la gestión del ciclo de vida del expediente. Una versión dinámica del CTD digital ha sido desarrollada por el Grupo de Trabajo de Expertos Multidisciplinarios 2 del ICH (ICH M2 EWG, por sus siglas en inglés) y mantenida por el Grupo de Trabajo de Implementación del eCTD M8 del ICH, denominada CTD electrónico (eCTD), versión actual 3.2.2 [2]. El formato del CTD electrónico tiene todos los beneficios del CTD digital además de una serie de otros beneficios importantes que incluyen la recepción y validación automatizadas de las presentaciones, disponibilidad inmediata de expedientes para la inspección, mejoras en la navegación dentro y entre expedientes, aceleración de la colaboración entre revisores, colaboración mejorada entre las AS y los inspectores y la gestión del ciclo de vida de los expedientes.

La adopción de eCTD es otro paso importante en la modernización y digitalización del proceso regulatorio. En el futuro, los sistemas basados en la nube permitirán aún mayores capacidades y colaboración.

4 Antecedentes

4.1 Documento Técnico Común

El formato CTD fue recomendado para adopción por el ICH en noviembre de 2000 [3], lo que facilita la revisión tanto dentro como entre las AS. Como los lineamientos locales (nacionales/regionales) para los requisitos de contenido varían ampliamente, el formato del CTD permite variaciones nacionales y regionales dentro de los módulos no comunes del CTD (es decir, el Módulo 1).

La transición de presentaciones que no utilizan el CTD a presentaciones que utilizan el CTD es un paso esencial hacia un proceso regulatorio digitalizado. Sin embargo, los extensos y rigurosos requisitos en el contenido y un aumento en el volumen de datos y la complejidad han resultado en envíos a las AS que a menudo superan el medio millón de páginas cada uno. El volumen de papel para revisión, almacenamiento, recuperación y gestión del ciclo de vida de las presentaciones de CTD en papel ya no es sostenible. Además, sobrecarga los recursos de las AS, lo que a menudo resulta en un tiempo prolongado requerido para la revisión y los consiguientes retrasos en la llegada de nuevos medicamentos a los pacientes, sin mencionar el impacto negativo en el medio ambiente.

4.2 Documento Técnico Común Digital

Si bien la adopción del eCTD para sustituir al CTD en papel puede ser un objetivo final para las AS que desean digitalizar sus procesos de envío, existen numerosos requisitos técnicos y de infraestructura que hacen que esta transición sea bastante compleja. La transformación digital puede entenderse mejor como un proceso en evolución. Pasar de un CTD en papel a un proceso de presentación de CTD que es digital,

pero sin los requisitos técnicos del eCTD, suele ser un paso intermedio atractivo para las AS. Este enfoque de digitalización inicial puede denominarse formato CTD digital.

El primer paso en la digitalización es la conversión de documentos nuevos y existentes en documentos electrónicos, más comúnmente en formato PDF, para lograr un CTD digital. Cada uno de estos PDFs puede tener una tabla de contenido (TOC, por sus siglas en inglés) con hipervínculos para facilitar la navegación dentro del documento y también puede vincular entre diferentes PDFs para permitir la navegación entre documentos relacionados dentro de un expediente [4]. Los archivos PDF deben cumplir con ciertos requisitos estándar, por ejemplo, limitaciones de tamaño, configuración de seguridad y versión de PDF. Una vez que se digitalizan todos los documentos del expediente, se pueden compartir entre muchos revisores, lo que elimina la posibilidad de que los revisores esperen un documento específico mientras otro revisor lo está revisando. Esto facilita aún más la evaluación conjunta, las vías de *reliance* y las iniciativas de trabajo compartido, y como se experimentó durante crisis como la pandemia de Covid-19, respalda la adopción de plataformas comunes de revisión.

4.3 Documento Técnico Común Electrónico

Después de que las AS hayan tomado la decisión de digitalizar su proceso de presentación, se debe tomar la decisión de adoptar un formato CTD digital como solución provisional antes de la adopción del formato eCTD o proceder directamente al eCTD.

El ICH desarrolló por primera vez una guía para el eCTD en octubre de 2002 [5]. El ICH (ICH M2 EWG) definió el formato y las especificaciones para gestionar la documentación común entre expedientes para el eCTD, el contenido mismo definido dentro del CTD emitido por ICH M4 EWG. Los módulos 2 a 5 son generalmente coherentes en todas las AS, con requisitos de documentos regionales/nacionales presentados en el Módulo 1, donde la programación específica permite que se reflejen las variaciones regionales.

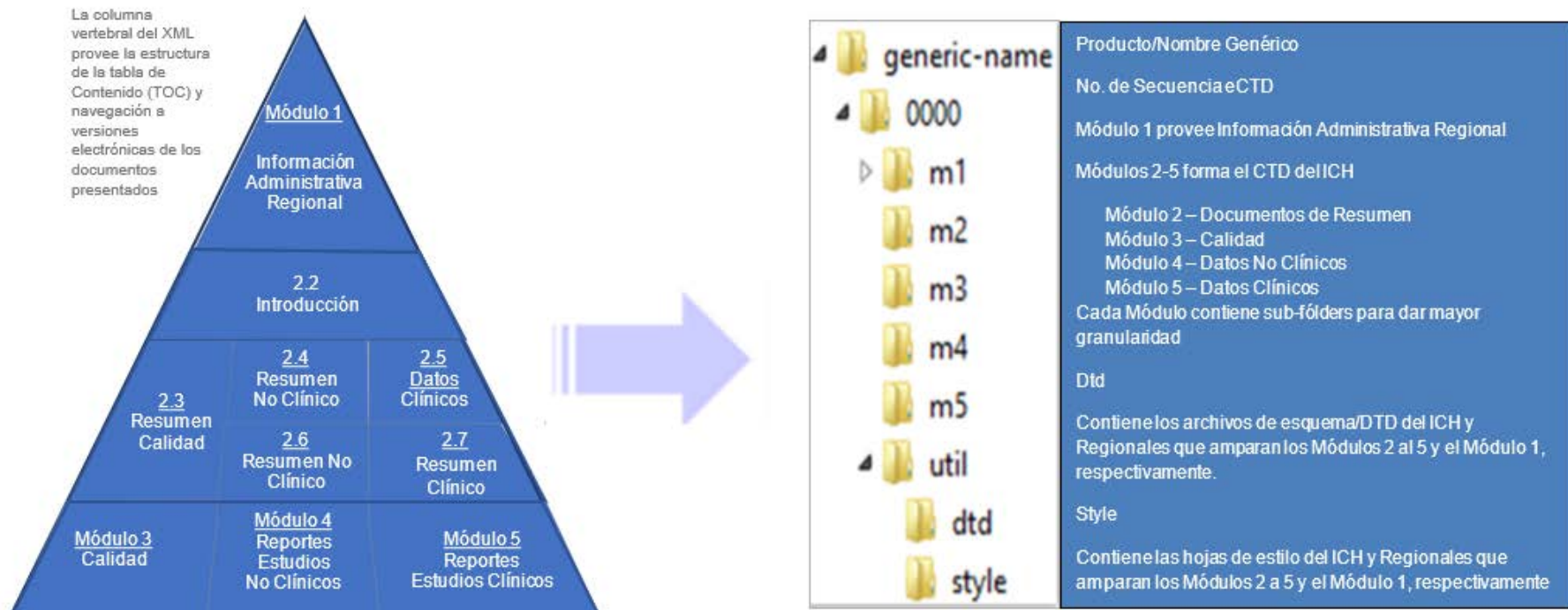
Desde la implementación del eCTD v3.2.2 en varias regiones, se han presentado varias solicitudes de cambio para desarrollar las próximas versiones. Para abordar las solicitudes y mejoras adicionales a la especificación eCTD, el Grupo de Trabajo de Expertos M8 se formó en noviembre de 2010, con la tarea de desarrollar la próxima versión principal del eCTD, el eCTD 4.0, se puede encontrar más información sobre esta próxima versión en la Sección 9.3.

El eCTD se ha vuelto obligatorio en la UE (a través del Procedimiento Centralizado) desde 2010 y por la FDA desde 2017 (para Solicitudes de Nuevos Medicamentos en Investigación) [6]. Hasta el 2021, las AS en Canadá, Europa, Japón, Estados Unidos de América, Australia, Baréin, Omán, Arabia Saudita, Jordania, Emiratos Árabes Unidos, Sudáfrica, Suiza, Tailandia, China Taipei (Taiwán) y China han adoptado eCTD. Las autoridades sanitarias de Brasil, Turquía, Singapur y Marruecos y ECOWAS están en proceso de implementar o considerar la adopción futura del eCTD para solicitudes regulatorias. Es importante tener en cuenta que, después de que se haya enviado la Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA, por sus siglas en inglés) inicial o se haya realizado el envío de línea de base en eCTD, las siguientes presentaciones o envíos del ciclo de vida también deben estar en formato eCTD.

En el centro del eCTD se encuentra su amplia organización, la cual es fácil de navegar y de naturaleza dinámica por su programación con el Lenguaje de Mercado Extensible (XML), un estándar de intercambio de datos estructurados legible tanto por humanos como por máquinas. La columna vertebral del XML proporciona la estructura TOC que describe la ubicación de cada documento electrónico en el envío dentro de la estructura del archivo y proporciona metadatos completos sobre cada archivo físico enviado. La estructura general del formato eCTD se describe con más detalle en la Sección 9.2.

El eCTD conserva la misma estructura de "pirámide" que el CTD, pero permite una mayor flexibilidad y eficiencia en el uso (consulte la [Gráfica 2](#)).

Gráfica 2. Formato de Documento Técnico Común Electrónico



5 Ventajas del Documento Técnico Común Electrónico

Hay numerosos beneficios en los eCTD de transición que mejoran la gestión de la información y el almacenamiento, revisión, recuperación y archivo de documentos, que se enumeran a continuación y se explican más detalladamente en esta sección.

- La Transición a eCTD es una base fundamental para la transformación digital
- Crea alineación con los estándares internacionales del ICH
- Minimización de la carga de papel y los residuos medioambientales
- Recepción automatizada y validación técnica de expedientes
- Crea eficiencias con la evaluación de expedientes
 - Disponibilidad inmediata de expedientes para inspección/evaluación
 - Mejoras en la navegación dentro de y entre los expedientes
 - El software de visualización eCTD mejora significativamente la visualización del ciclo de vida de la aplicación (p. ej., ofrece varias vistas e identificación rápida de contenido nuevo o reemplazado, consulte la [Gráfica 7](#)).
 - Acelera la colaboración entre AS, así como entre evaluadores e inspectores
 - Facilita la evaluación conjunta y el *reliance* regulatorio
- Crea eficiencias con la gestión del ciclo de vida de los expedientes
- Allana el camino para el etiquetado electrónico gracias a las posibilidades de información estructurada
- Actualización de expedientes simplificada
- Es posible ligar documentos pre-existentes a nuevos sometimientos
- Fácil acceso a la información histórica
- Apoyo simplificado para diferentes dosis y formas de un producto

5.1 Base Clave para la Transformación Digital

Uno de los principales beneficios para las AS que se embarcan en una transformación digital es la modernización general del proceso regulatorio y la simplificación del ciclo de vida del registro. El desarrollo de plataformas digitales para automatizar un flujo de trabajo que clasifica y enruta consultas y respuestas aumentaría significativamente la eficiencia operativa y brindaría una mejor experiencia para el usuario final. La adopción del eCTD permite que las AS puedan mantenerse al día con los nuevos avances tecnológicos (es decir, pasar a envíos de datos obligatorios para una mayor integridad de los datos).

Adoptar el formato eCTD y experimentar una transformación digital simultánea también permite aprovechar las tecnologías probadas existentes. Por ejemplo, la tecnología innovadora en la nube se puede utilizar para simplificar el acceso a los datos y el intercambio de datos al mismo tiempo que proporciona seguridad de la información a niveles estándar en la industria.

5.2 Alineación con los estándares del ICH

La adopción del eCTD alinea a la AS con los estándares del ICH para facilitar la membresía futura. La adopción del eCTD se considera un valor agregado para las agencias que contribuyen a la calificación como agencia de referencia de la Organización Mundial de la Salud (y la Organización Panamericana de la Salud para las Américas), aprovecha las especificaciones estándar del ICH y puede ser un paso importante para implementar más estándares innovadores.

5.3 Eficiencias con la Presentación Inicial del Expediente

Existen numerosas ventajas con el formato eCTD durante la presentación inicial del expediente. En resumen, estas eficiencias permiten que las AS encuentren más fácilmente la información, además de garantizar que se incluya toda la información requerida (validación).

5.4 Recibo Automatizado y Validación Técnica

La digitalización a través del eCTD permite la recepción de información automatizada y la validación del material enviado, lo que reduce la carga del personal, aumenta la velocidad de presentación y minimiza los errores de presentación. El uso de software para validar el envío minimiza la necesidad de que el personal de AS valide manualmente el material enviado y permite una rápida retroalimentación al remitente, lo que reduce significativamente el tiempo necesario para corregir cualquier complicación técnica.

Para iniciar el proceso de envío, los solicitantes envían el material a través de un portal común a la AS, donde las secuencias eCTD se validan inmediatamente mediante un software especializado que identifica las convenciones de nombres u otras cualidades técnicas que son incorrectas antes del envío del solicitante. La mayoría de las regiones tienen los conceptos de Aprobado/No Aprobado y Mejores Prácticas definidos en sus criterios de validación. Si hubiera un problema técnico con algún material enviado, la solicitud será rechazada y se notificará al solicitante de los errores específicos de inmediato para que se puedan realizar las correcciones apropiadas al expediente antes de que se vuelva a enviar.

Una vez que el envío ha sido técnicamente validado como correcto y completo, el portal de la AS emite un recibo automatizado para el remitente de conformidad con los estándares técnicos. Si el envío no es técnicamente válido, se realiza uno nuevo con el mismo número de secuencia. Esta es la única vez que se puede usar el mismo número de secuencia. Un envío de eCTD debe pasar la validación técnica antes de someterse a la validación comercial o de contenido. Mientras que la validación técnica implica una verificación automatizada del formato del expediente frente a un conjunto común de criterios técnicos utilizando herramientas de validación, la validación comercial o de contenido implica una verificación de la integridad del expediente y de que se haya incluido todo el contenido administrativo y obligatorio. Cualquier problema de validación de negocios/contenido se manejará en una nueva secuencia relacionada, no puede resolverse reenviando una secuencia existente.

5.5 Eficiencias con Valoración/Evaluación de Expedientes

Existen numerosas ventajas con el formato eCTD durante la evaluación del expediente por las AS. En resumen, estas eficiencias permiten que los expedientes se evalúen más rápidamente, dedicando menos tiempo a la navegación y el acceso a los documentos, dejando más tiempo disponible para que los expertos funcionales revisen el contenido de la solicitud.

5.5.1 Disponibilidad Inmediata de Expediente para Inspecciones

Con el CTD en papel, generalmente hay un retraso de tiempo antes de que los evaluadores puedan comenzar su revisión, ya que todos los revisores deben recibir el expediente, catalogarlo y validarlo antes de que pueda comenzar cualquier trabajo de revisión. Con el eCTD, la solicitud está disponible

inmediatamente para que los inspectores la evalúen simultáneamente después de un envío, validación y recepción automatizados exitosos. Estos ahorros de tiempo por sí solos son sustanciales.

5.5.2 Mejoras en la Navegación dentro y entre Expedientes

El formato principal XML del eCTD agiliza las evaluaciones de las AS al facilitar la navegación a través del expediente y entre los productos (en la versión 4 del eCTD para la mayoría de los países [algunos no permiten la navegación del ciclo de vida], consulte la Sección 9.3). Estas mayores eficiencias permiten que los expertos en contenido de las AS dediquen una mayor parte de su tiempo a revisar expedientes.

5.5.3 Acelera la colaboración entre Evaluadores y Autoridades Sanitarias

Con el CTD en papel, los envíos generalmente solo están disponibles en una sola copia, lo que impide la revisión de las secciones por más de 1 evaluador a la vez. Además, el papel obliga a todos los evaluadores a estar en una sola ubicación física. Con el eCTD, los documentos se pueden compartir y revisar simultáneamente entre numerosos revisores y/o AS en diferentes ubicaciones. La colaboración entre AS puede ser más fácil y rápida, lo que permite compartir recursos y revisiones más rápidas.

Además, la adopción del eCTD crea la posibilidad de participar o desarrollar esquemas de *reliance* o trabajo compartido a nivel regional. Los procedimientos de la Unión Europea (Centralizados, de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados) son buenos ejemplos de cómo se puede aprovechar el eCTD para la colaboración entre agencias.

5.6 Eficiencias con la Gestión del ciclo de vida de los Expedientes

Existen numerosas ventajas con el formato eCTD para la gestión del ciclo de vida de los expedientes. En resumen, estas eficiencias permiten que los expedientes se gestionen de manera más completa y eficiente que con los CTD en papel.

Otra ventaja automatizada del eCTD es la garantía de integridad técnica a través del software (MD5 Checksum), que proporciona un valor calculado único de cada documento enviado que se utiliza para determinar si el documento ha sido modificado y asegura una sólida integridad del documento dentro del eCTD durante su vida útil.

5.6.1 Actualización de Material Enviado

Una vez que el material enviado ha sido aceptado y reside en sus ubicaciones apropiadas dentro de la columna vertebral de XML, la navegación electrónica, la búsqueda y las referencias cruzadas se mejoran y son de naturaleza dinámica.

Cuando los documentos se cargan en el eCTD, los usuarios deben asignar una operación de ciclo de vida a cada documento. Las operaciones del ciclo de vida asignadas a los documentos incluyen 1 de 4 posibilidades: “new”, un documento nunca antes enviado para este producto en particular; “replace”, reemplazar una versión anterior de un documento con una versión más nueva; “delete”, ocultar de la vista actual un documento que ya no es relevante para la revisión o que se ha enviado por error; y

“append”, asociar un documento con otro documento que ya se ha enviado (esta operación de ciclo de vida generalmente no se recomienda ya que puede generar problemas de ciclo de vida con el tiempo).

5.6.2 Utilización de Documentos Existentes entre Envíos

Dentro de un envío eCTD, cada documento está contenido dentro de una 'hoja'. Una secuencia puede contener múltiples 'hojas', cada una de las cuales hace referencia al mismo documento físico dentro de la columna vertebral del XML. Dado que la ruta de la aplicación es específica, el contenido se puede compartir entre diferentes secuencias de eCTD, de modo que el contenido ya proporcionado en una secuencia no necesita proporcionarse nuevamente en el futuro; el documento relevante puede tener una referencia cruzada con un hipervínculo al documento previsto en una secuencia anterior sin tener que volver a enviarlo.

5.6.3 Fácil acceso a la Información Histórica

Con el eCTD, se puede tener un acceso más fácil la información histórica que con el CTD en papel. La capacidad de los revisores de revisar rápidamente el historial de un envío para obtener una perspectiva es una herramienta importante, dado que se pueden asignar nuevos revisores a un expediente mucho después de la presentación inicial. Además, los reguladores también pueden requerir acceso a versiones anteriores del expediente con fines de seguimiento o auditoría.

5.6.4 Diferentes Dosis y Formas de un Producto

Otra ventaja del eCTD es que hay esencialmente 1 columna vertebral XML por producto, con el envío inicial actuando como base y los envíos posteriores agregándose a esa base, como los capítulos de un libro que describe el producto completamente. Con el eCTD, una solicitud puede cubrir todas las formas de dosificación y concentraciones de un producto en una sola solicitud. Este enfoque de combinar concentraciones y formas de dosificación bajo una solicitud común tiene numerosas ventajas, incluyendo: los documentos comunes para todas las concentraciones y dosis se presentan una vez y el evaluador los revisa una vez.

Las mejores prácticas incluyen la fusión de concentraciones y formas de dosificación cuando sea posible para reducir la carga de trabajo de la industria y las AS, y la inclusión de metadatos regionales y del ICH (sustancia farmacéutica, fabricante, producto farmacéutico, forma de dosificación, fabricante) para describir claramente lo que cubre la solicitud por medio del eCTD.

6 Transición de un Documento Técnico Común en papel a un Documento Técnico Común Digital

6.1 Formatos de transición basados en CTD digitalizados

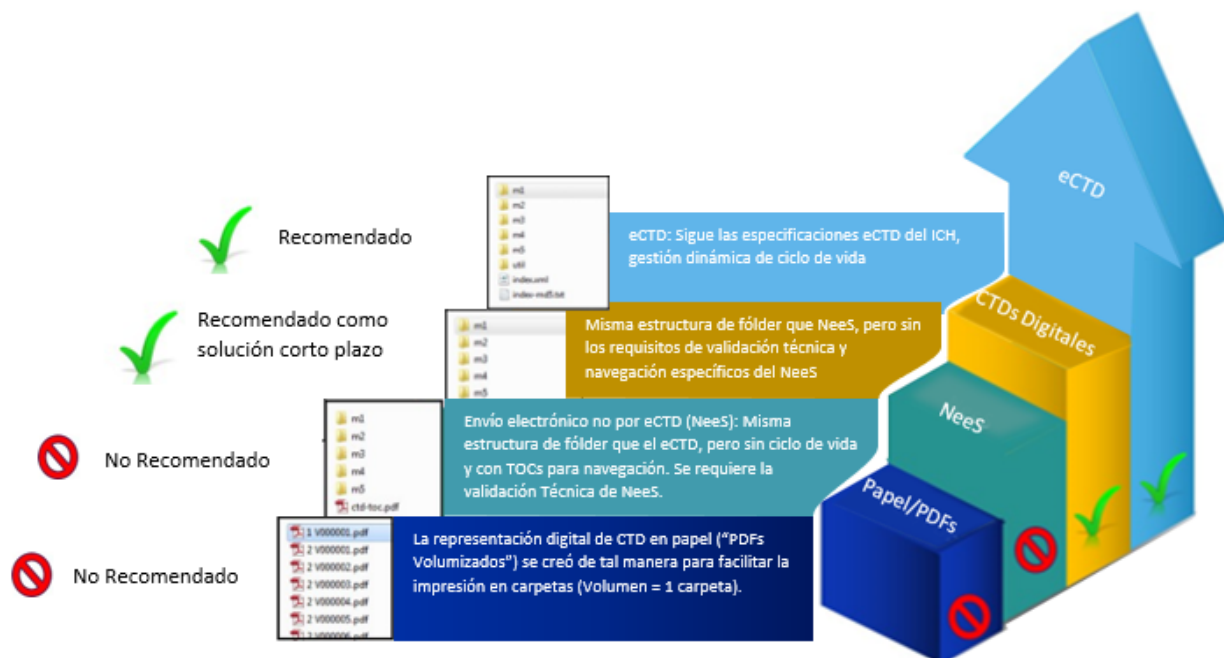
Muchos de los primeros en adoptar el eCTD también participaron en la definición y prueba del propio estándar emergente y de los requisitos globales y regionales. Con el fin de prepararse adecuadamente interna y externamente para el eCTD, también desarrollaron formatos digitales transitorios o híbridos como puente para la transición completa al eCTD. La representación digital de los expedientes en papel de CTD (conocidos como 'PDF volumizados' o 'Publicación en papel') se creó de tal manera que facilitara la impresión en carpetas (1 volumen = Carpeta de 1 anillo). Si bien este formato permitió

una representación digitalizada de la presentación del CTD, continúa siguiendo procesos basados en papel y no es sostenible.

Otros ejemplos de formatos de transición incluyen el formato de Envío electrónico no eCTD (NeeS, por sus siglas en inglés), desarrollado en Europa y adoptado en otros países como Australia. Este formato es esencialmente una recopilación de archivos organizados en una serie de carpetas que coinciden con los módulos CTD, con su propio conjunto de especificaciones técnicas y requisitos que se deben mantener. Aunque el formato NeeS brindó beneficios significativos, todavía carece de muchas de las ventajas del formato eCTD (p. ej., la capacidad de hacer ciclos de vida de los documentos de un envío al siguiente, o incluir metadatos adicionales para cada documento) y hoy el NeeS se considera 'heredado' y no se recomienda como una opción a largo plazo para el formato de envío.

La aceptación de otras versiones digitales de los expedientes CTD (con estructuras de carpetas similares a las de NeeS, pero sin los criterios de validación técnica y de navegación específicos de NeeS) surgió como la opción más viable y de baja complejidad hacia una estrategia a más largo plazo para adoptar el eCTD. Estas son versiones simplificadas de NeeS y permiten que los reguladores se familiaricen con la navegación de las secciones del CTD, lo que facilita la curva de aprendizaje y el esfuerzo necesario para la transición al eCTD. Cabe señalar que esta opción también está siendo aceptada actualmente por países que quizás aún no hayan adoptado el CTD como estándar, tales como México y Argentina, y pueden estar usando otros formatos como el ACTD para los países de la ASEAN, incluidos Hong Kong, Singapur, Taipei Chino (Taiwán).

Gráfica 3. Formatos de transición hacia la adopción del eCTD



6.2 Portales y puertas de enlace para facilitar los envíos digitales y por eCTD

6.2.1 Portales de envío electrónico de expedientes en formato DCT digital

La AS crea un portal, con la colaboración de la industria, que sirve como plataforma digital común entre patrocinadores y agencias para la recepción, distribución paralela y evaluación de solicitudes. Estos portales habilitan un punto central de transmisión con la posibilidad de automatizar el enrutamiento de documentos y expedientes a las divisiones correspondientes, lo que puede ser particularmente útil durante el proceso de revisión. Algunos proveedores globales de software de sistemas regulatorios ofrecen funcionalidad en esta área. Algunos ejemplos de intercambios y portales de transmisión segura utilizados por las AS europeas incluyen Eudralink, IRIS y CESP para la recepción de envíos que no utilizan los eCTD.

6.2.2 Portales para recepción de eCTD

El objetivo final es el desarrollo de una infraestructura digital que pueda aceptar envíos de eCTD. Esto requiere el desarrollo de especificaciones eCTD para permitir que los expedientes sean técnicamente válidos para su transmisión a través de un portal. Este portal puede tener el reconocimiento y la validación técnica automatizada incorporados. Este sistema requiere una inversión multianual de fondos, personas, procesos y tecnología. Las AS pueden utilizar herramientas de validación, visualización y almacenamiento de eCTD disponibles en el mercado.

Para algunas AS (p. ej., TGA Australia), el desarrollo del portal es parte de una estrategia a más largo plazo y, para avanzar con el eCTD, los patrocinadores envían solicitudes eCTD como un único archivo comprimido por correo electrónico, en un USB o en CD/DVD no regrabable como medida provisional. Para minimizar los costos y aprovechar la experiencia de las AS, Health Canada optó por colaborar con la FDA de EE.UU., creando un espacio de Health Canada en la Puerta de Enlace ESG de la FDA de EE.UU. A través de este acuerdo, los patrocinadores pueden enviar solicitudes electrónicas tanto a Health Canada como a la FDA. El acceso está asegurado solo para la AS respectiva y las revisiones y aprobaciones se realizan por separado. Otros ejemplos de portales europeos desarrollados para este fin son *eSubmission Gateway* y *eSubmission WebClient* para la EMA y *Common Repository* para Autoridades Competentes Nacionales.

6.3 Mapa de ruta para Adoptar el Documento Técnico Común Electrónico para las Autoridades Sanitarias

Para lograr una migración exitosa del CTD o CTD digital al formato eCTD, se debe establecer un mapa de ruta claro acordado por todas las partes.

La selección y los contratos de proveedores, así como la infraestructura de tecnología de información (IT, por sus siglas en inglés) y software deben realizarse tanto en el lado de las AS como en el de la industria. El material para ayudar en la transición debe estar disponible en el sitio web de las AS y la comunicación transparente entre las AS y la industria debe darse en las etapas iniciales y con frecuencia para minimizar los errores de adopción. Se deben establecer plazos claros y notificar los cambios con antelación para dar tiempo suficiente para cumplir.

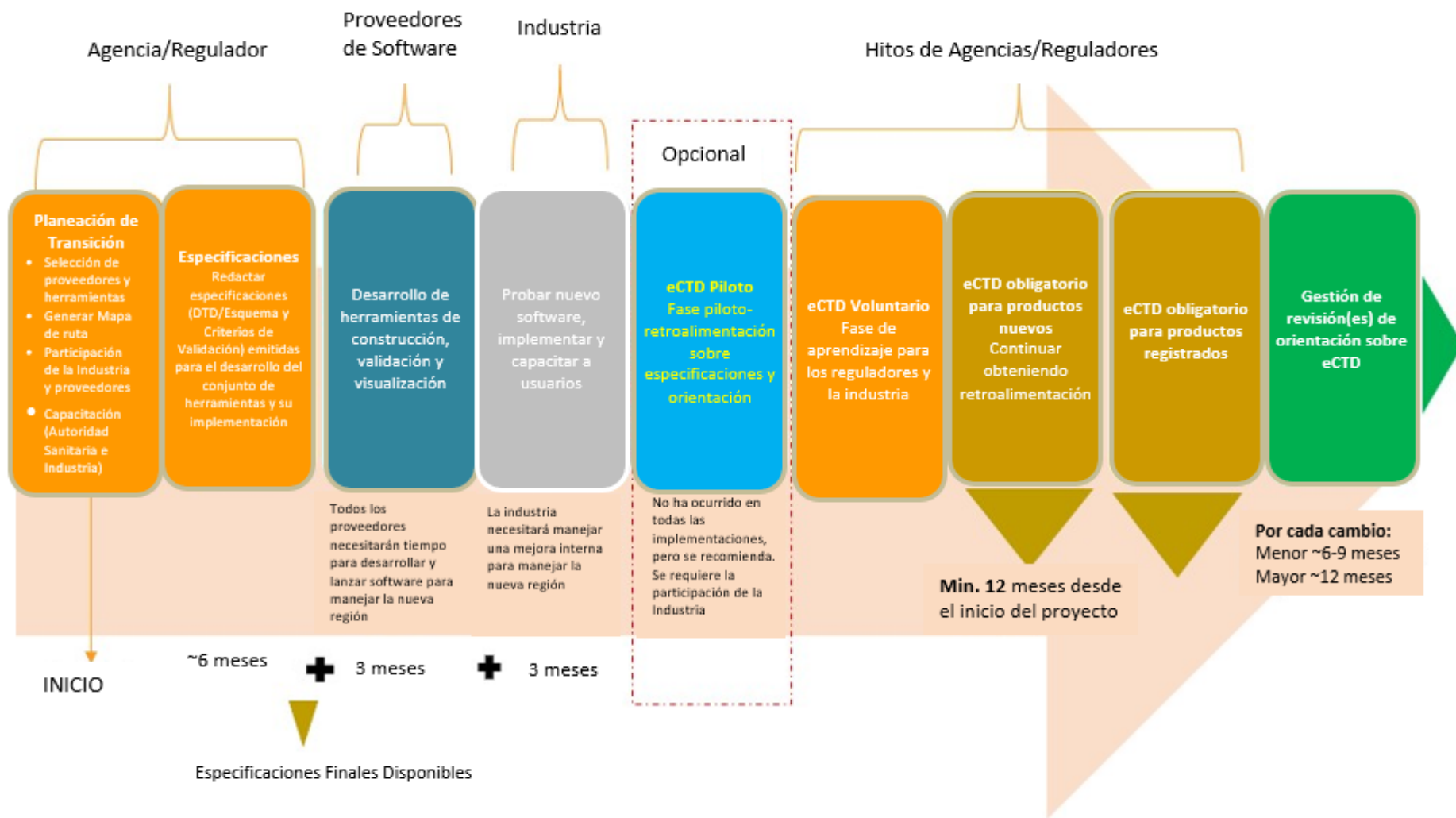
Después de cualquier actividad de selección de proveedores, las AS deben desarrollar un mapa de ruta que describa el camino hacia la adopción total del eCTD. Este mapa de ruta generalmente

considera la selección y prueba de herramientas, la capacitación para los revisores de las AS y los equipos de procesamiento técnico (autores de la industria, grupos de envío de solicitudes), una implementación de productos nuevos y registrados por etapas que pasa de plazos opcionales a obligatorios, gestión de revisiones de orientación de eCTD , consideración de los beneficios relacionados con el establecimiento de una puerta de enlace/portal seguro y estable para la entrega de solicitudes que permita envíos de gran tamaño (> 1 GB) desde ubicaciones de soporte virtual, y el establecimiento de centro de atención para atender preguntas y/o problemas técnicos .

El cronograma sugerido para la adopción del eCTD de EFPIA se muestra en la [Gráfica 4](#).

Gráfica 4. Plazos sugeridos para la adopción de eCTD

Todos los proveedores necesitarán tiempo para desarrollar y lanzar software para manejar la nueva región



Durante la planificación de la transición al eCTD, la selección adecuada de proveedores y herramientas es fundamental. Las AS deben asociarse con proveedores establecidos para desarrollar cronogramas y necesidades de infraestructura a fin de implementar soluciones de software que sean adecuadas para su objetivo. Las AS y los solicitantes utilizan estas tecnologías (herramientas) proporcionadas por los proveedores para crear, validar y ver y revisar lo que envíen utilizando el eCTD.

Se deben considerar seis meses para la planificación de la transición y para el desarrollo del proyecto de especificaciones para el eCTD. Las especificaciones preliminares (DTD/esquema y criterios de validación¹) deben publicarse para el desarrollo y la implementación del conjunto de herramientas.

Se deben considerar tres meses para desarrollar las herramientas de validación y visualización. Todos los proveedores necesitarán tiempo para desarrollar y lanzar software para manejar la nueva región. Es esencial que se establezcan estándares (p. ej., se prefiere el HL7) y criterios comunes para todas estas funciones. Si bien las herramientas de validación difieren entre los proveedores, es necesario que se proporcionen criterios claros para garantizar la coherencia de los resultados. Cuando la interpretación difiere entre proveedores, debe haber un mecanismo para trabajar con las AS para unificar estas interpretaciones. Al igual que con las herramientas de validación, los AS y los solicitantes no siempre compran la misma herramienta de visualización/revisión del proveedor, por lo tanto, es esencial planificar de manera coordinada y obtener garantías sobre la compatibilidad cruzada entre los sistemas. Es necesario desarrollar software y herramientas especializadas para implementar efectivamente la estructura de XML; si bien algunas de estas ya están disponibles, otras deberán construirse según las necesidades de cada AS. Numerosas herramientas ya están disponibles para satisfacer las necesidades de todas las clases de fabricantes (es decir, de genéricos, innovadores, locales y globales) y se puede ahorrar mucho tiempo y esfuerzo si se adoptan.

Además de las herramientas de validación y visualización, las AS deben evaluar la plataforma más óptima para la recepción, distribución y evaluación bidireccional de solicitudes de medicamentos. Si se pretende crear una puerta de enlace o un portal de AS, o si las AS colaboran para tener un portal común, se debe asignar tiempo suficiente para que este esfuerzo se desarrolle y pruebe.

Una vez que las herramientas han sido elegidas, desarrolladas y probadas, se requieren otros 3 meses para que los usuarios finales prueben e implementen el nuevo software y capaciten a los usuarios sobre las mejores prácticas. La industria deberá llevar a cabo una actualización interna para manejar la nueva región que ha adoptado el eCTD. Los seminarios web de proveedores para los nuevos lanzamientos han ayudado a los solicitantes con la adopción del eCTD.

Una vez que se complete la fase de planificación, puede ocurrir una fase piloto de eCTD donde se pueden recopilar comentarios sobre la especificación y la orientación. Este paso es opcional, pero recomendado.

Se recomienda que el eCTD obligatorio para nuevas presentaciones no comience antes de un mínimo de 12 meses después del inicio del proyecto, y que cada revisión de la guía del eCTD debe permitir de 6 a 9 meses para una revisión menor y 12 meses para una revisión mayor. Un

¹ Consulte el [glosario](#) en la página 23 para obtener más información sobre DTD/esquema

enfoque gradual y cuidadoso para la adopción del eCTD es la opción preferida tanto para las AS como para la industria. La adopción de un nuevo proceso por etapas permite aprendizajes tanto en las AS como en la industria. Por lo general, se introducen plazos de entrega y se pasa del eCTD opcional al eCTD obligatorio fomentando su uso mientras se permite el cambio gradual para pilotos, aprendizajes, transición de las AS y preparación de solicitantes.

6.4 Especificaciones Regionales del Documento Técnico Común Electrónico

Al comenzar a planificar la adopción del eCTD, es necesario que existan especificaciones sobre el eCTD claramente escritas que detallen dónde deben ubicarse los materiales del expediente regional y cómo deben estructurarse dentro del módulo regional 1, las reglas sobre el contenido obligatorio frente al opcional, el proceso de envío y conservación de expedientes. Además, es necesario desarrollar archivos técnicos para respaldar el eCTD, como plantillas y criterios de validación. En la medida de lo posible, las especificaciones deben alinearse con otras regiones para facilitar la producción de expedientes internacionales y acelerar las solicitudes. Muchos países han aprovechado las especificaciones del eCTD del módulo 1 regional de otras regiones/países establecidos y han reutilizado los estándares o el contenido, cuando es posible y apropiado para evitar la necesidad de hacer todo nuevo.

Varios proveedores internacionales tienen experiencia en el desarrollo de varios componentes que integran un eCTD en otros países/regiones. La mayoría de los países/regiones han trabajado con un proveedor para implementar la adopción del eCTD a partir del CTD digital o en papel.

6.5 Versión del Documento Técnico Común Electrónico

Es importante considerar cuál versión del eCTD adoptar; ya sea v3.2.2 de ICH o v4.0. de ICH el eCTD v4.0 es la versión más reciente y fue una colaboración con ISO y HL7 para aprovechar una base de estándares que se utiliza en otros contextos de salud (p. ej., Registros Médicos Electrónicos). La nueva versión del eCTD abordará varios escenarios comerciales con los que la versión 3.2.2 tuvo dificultades, como compartir/hacer referencia a documentos entre aplicaciones/productos, cambios en los atributos de documentos individuales y permitir la comunicación bidireccional; consulte la Sección 9.3 para obtener más información sobre el eCTD v4.0 y sus beneficios en comparación con la versión 3.2.2.

Actualmente, la mayoría de las regiones que han adoptado el eCTD están planificando su mapa de ruta de implementación para la transición al eCTD v4.0. Para obtener más información sobre las fechas de implementación regional, consulte la página eCTD v4.0 del ICH [7].

Los países que planean adoptar el eCTD deben considerar varios aspectos al decidir qué versión del eCTD van a implementar. Las ventajas y desventajas internas de una empresa o autoridad sanitaria deben sopesarse cuidadosamente frente a la curva de aprendizaje general de la industria entre el eCTD v3.2.2 y el eCTD v4.0, los plazos y la experiencia dentro de las empresas y las autoridades sanitarias.

6.6 Documento Técnico Común Electrónico para Nuevos Productos

Un enfoque gradual y cuidadoso para la adopción del eCTD, que permite aprendizajes y comentarios para implementar mejoras durante el período de implementación gradual, es la opción preferida tanto para las AS como para la industria. Con este enfoque, los plazos suelen

introducirse alentando los envíos iniciales del eCTD opcionales que, con el tiempo, pasan a ser envíos obligatorios del eCTD. Esta línea de tiempo fomenta el uso de eCTD mientras permite la realización gradual de pilotos, aprendizajes, transición de las AS y preparación de solicitantes. Este enfoque reduce el tiempo, minimiza el esfuerzo desperdiciado y logra una transición general más fluida tanto para la industria como para las AS.

Algunas AS en la región de ICH han adoptado el eCTD solo para productos nuevos (por ejemplo, la Agencia Suiza para Productos Terapéuticos, la Administración de Productos Terapéuticos de Australia, los Emiratos Árabes Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Tailandia).

6.7 Documento Técnico Común Electrónico para Productos Registrados

Introducir el eCTD para productos registrados también significa decidir cómo manejar el historial que no incluye el eCTD. En la Unión Europea, EE.UU. y Japón, es posible el uso del formato eCTD para expedientes de ciclo de vida sin volver a presentar el contenido original, aunque se recomiendan presentaciones de referencia (que resumen la información más actualizada del producto). En Arabia Saudita, Omán y Bahrein existe el requisito de una línea base de información actual aprobada. En estos países, la línea de base no es una línea de base completa, sino la parte CMC del expediente, es decir, el Resumen General de Calidad del Módulo 2 y Módulo 3. Si se requiere una presentación de línea de base del eCTD para productos registrados, se recomienda introducir un período de transición lo suficientemente largo para evitar un exceso de trabajo administrativo para las AS y los solicitantes. Este tiempo de introducción progresiva también permite la transición de las AS, la conversión por parte del solicitante del contenido existente a CTD y la selección de expedientes de ciclo de vida apropiados. Un ejemplo reciente de mejores prácticas de un enfoque gradual es la conversión de los productos de Procedimientos centralizados (CP, por sus siglas en inglés) de la EMA a licencias nacionales del Reino Unido para la separación posterior de MHRA del Reino Unido de la UE. El enfoque adoptado fue escalonar las líneas de base del eCTD para todos los productos durante un período de 12 meses.

7 El Futuro: Plataformas Dinámicas de Expediente en la Nube

En el futuro, muchas AS y socios de la industria podrán trabajar juntos para crear plataformas sólidas y seguras para el envío y la gestión de los eCTD. En este sistema, el patrocinador subiría (o compartiría) los expedientes y los datos a través de una plataforma basada en la nube, lo que permitiría que varias organizaciones compartan información de forma segura. Con esta estrategia, las AS de todo el mundo tendrían acceso a la misma versión del expediente al mismo tiempo, creando una convergencia entre las AS. Con la transformación digital, el acceso de las AS a las solicitudes y la información relacionada se produciría a través de un entorno de nube en un proceso de 'extracción' en lugar del proceso de 'empuje' que se implementa actualmente. Esta nueva estrategia para recopilar la información requerida permite un mayor grado de control a las AS sobre la información recibida y el momento de recibirla [8].

Los datos de ensayos clínicos, así como otros tipos de datos, incluyendo los datos del mundo real, se evaluarían de forma continua para adaptar la licencia. El aprovechamiento de la inteligencia artificial y el análisis avanzado para el apoyo a las decisiones fortalecería aún más la plataforma. Por ejemplo, se están realizando experimentos para expedientes dinámicos en la nube con la FDA de EE.UU., la Agencia Europea de Medicamentos y otros a través de

Accumulus Synergy [9]. Muchas grandes empresas farmacéuticas se están trasladando a sistemas basados en la nube para la Gestión de la Información Regulatoria.

Compartir una aplicación como esta entre muchos socios impulsa la convergencia de procesos, facilita las revisiones en tiempo real y reduce los costos generales y el tiempo para la implementación inicial y la actualización continua de la información. Varios proveedores de tecnología están considerando desarrollar plataformas en la nube para los reguladores (incluyendo el eCTD).

Aún faltan algunos años para la implementación completa de los expedientes dinámicos y la recomendación de la EFPIA es avanzar con la adopción de la estructura de CTD establecida y el formato eCTD mientras tanto.

8 Referencias

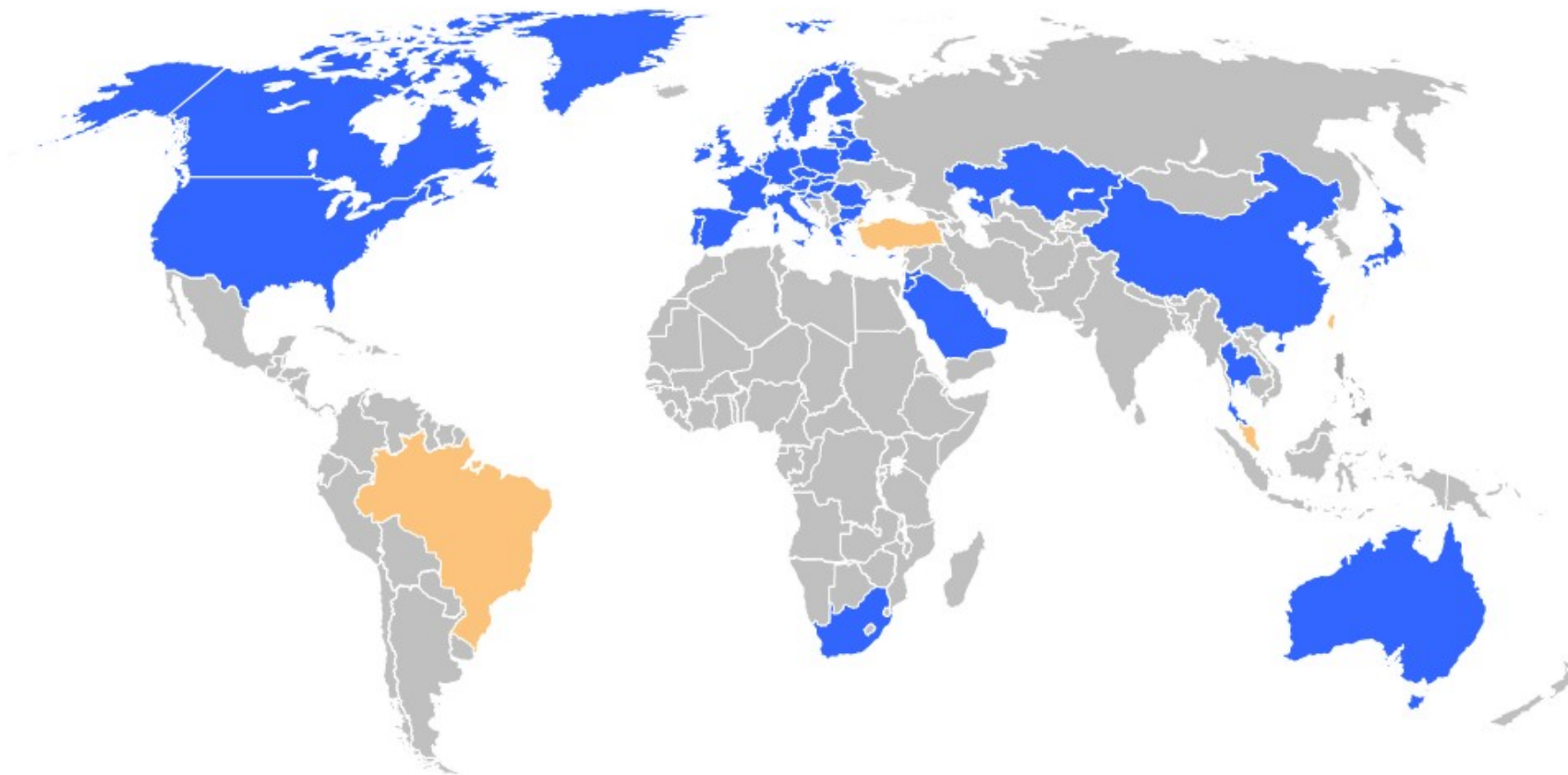
- [1] ICH, "ICH M4: El Documento Técnico Común", [en línea]. Disponible: <https://www.ich.org/page/ctd>. [Consultado el 01 11 2021].
- [2] ICH M8, "ICH M8", [en línea]. Disponible: <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v322-specification-and-related-files>. [Consultado el 01 10 2021].
- [3] Agencia Europea de Medicamentos, "Guía ICH M4 (R4) sobre Documento Técnico Común", 19 03 2021. [En línea]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-directriz-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf. [Consultado el 04 06 2021].
- [4] ICH M2 EWG, "Especificación del Documento Técnico Común Electrónico V 3.2.2", 16 de julio de 2008. [En línea]. Disponible: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/eCTD_Specification_v3_2_2_0.pdf. [Consultado el 01 09 2021].
- [5] Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), ICH, "Orientación para la Industria. M2 eCTD: Especificación del Documento Técnico Común Electrónico" Abril de 2003. [En línea]. Disponible: <https://www.fda.gov/media/71513/download>.
- [6] D. Jordan, "Una descripción general del expediente regulatorio del Documento Técnico Común (CTD)", *Journal of EMWA*, vol. 23, núm. 2, págs. 101-105, 2014.
- [7] Macdonald JC, Isom DC, Evans DD, Page KJ. "Innovación digital en la Presentación, Revisión y Aprobaciones Regulatorias de Medicamentos para crear un Ecosistema Regulatorio Dinámico: ¿Estamos listos para una Revolución?", *Front Med (Lausana)*, vol. 8, 21 05 2021.
- [8] Accumulus Synergy, "Accumulus Synergy", 2021. [En línea]. Disponible: https://www.accumulus.org/wp-content/uploads/2021/06/Accumulus_Synergy_White_Paper.pdf. [Consultado el 11 de agosto de 2021].
- [9] ICH M2 EWG, "Documento Técnico Común Electrónico de ICH: Especificación eCTD v3.2.2 y Archivos Relacionados", [en línea]. Disponible: <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v322-specification-and-related-files>. [Consultado el 11 de septiembre de 2021].
- [10] ICH, "Documento Técnico Común Electrónico ICH - eCTD v4.0", [en línea]. Disponible: <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v40>. [Consultado el 01 10 2021].

9 Apéndice

9.1 Autoridades Sanitarias que actualmente aceptan el eCTD

Numerosas AS en todo el mundo están aceptando actualmente el formato del eCTD y hay muchos que están en la etapa de planear la adopción del eCTD. La [Gráfica 5](#) muestra una representación visual de la adopción del eCTD hasta 2021.

Gráfica 5. Global Adopción del eCTD del ICH antes del 7 de diciembre de 2021



Blue eCTD adoptado: Australia, Baréin, Canadá, China (2021), Europa, Gran Bretaña, Japón, Jordania, Omán, Qatar, Arabia Saudita, Sudáfrica, Suiza, Tailandia, Emiratos Árabes Unidos, EE. UU.

Orange eCTD planificado: Brasil, Turquía, Taipei Chino, Singapur

9.2 Estructura del Documento Técnico Común Electrónico

En el centro del eCTD se encuentra su amplia organización, la cual es fácil de navegar y de naturaleza dinámica por su programación con XML, un estándar de intercambio de datos estructurados que es legible tanto por humanos como por máquinas. La columna vertebral del XML (consulte la [Gráfica 6](#) a continuación) proporciona la estructura de Tabla de Contenido (TOC por sus siglas en inglés) que describe la ubicación de cada documento electrónico en la solicitud dentro de la estructura del archivo y proporciona metadatos completos sobre cada archivo físico enviado. Cada eCTD se basa principalmente en 2 archivos XML que proporcionan la TOC, los metadatos que detallan el envío, los documentos y la estructura del eCTD (1 archivo XML para el Módulo 1 y 1 archivo XML para los Módulos 2 a 5).

Gráfica 6. Ejemplo de una columna vertebral de XML

```
<leaf ID="Int235" modified-file="../0002/index.xml#Int206"
operation="replace" checksum="1fbda9ba62a53a85660e9c5dd980089d"
checksum-type="MD5"xlink:href="m2/22-intro/introduction.pdf"
xml:lang="en">
<title>introduction</title>
</leaf>

<leaf ID="Int20" operation="new"
checksum="3322da9078b95fe4af63811aa23452d6" checksum-type="MD5"
xlink:href="m2/23-qos/qos-introduction.pdf" xml:lang="en">
<title>qos-introduction</title>
</leaf>
```

La columna vertebral XML proporciona la estructura TOC que se utiliza para facilitar la carga de todos los documentos requeridos, generalmente en formato PDF, que en conjunto constituyen una solicitud. Cada documento cargado se empareja con un archivo denominado documento de hoja que contiene información pertinente sobre el documento y hace referencia a la ubicación física real del archivo en el sistema de archivos del eCTD. El nombre del archivo del eCTD es el nombre del archivo físico que está vinculado desde la página de la TOC al incluir la ruta del archivo (es decir, 0000\m1\eu\10-cover\ema\em-cover.pdf). El título del documento, o título eCTD, es el nombre del documento que se muestra al revisor (es decir, "Carátula"). El XML se puede ver con una hoja de estilo. El software de visualización permite una vista amigable para el usuario del eCTD, consulte la [Gráfica 7](#) a continuación.

La forma óptima de ver una secuencia de eCTD es a través de un software de visualización de eCTD. Revisar de diferentes maneras (Explorador de Windows o Navegadores de Internet) no permitirá revisiones dinámicas.

Gráfica 7. Visualización del eCTD



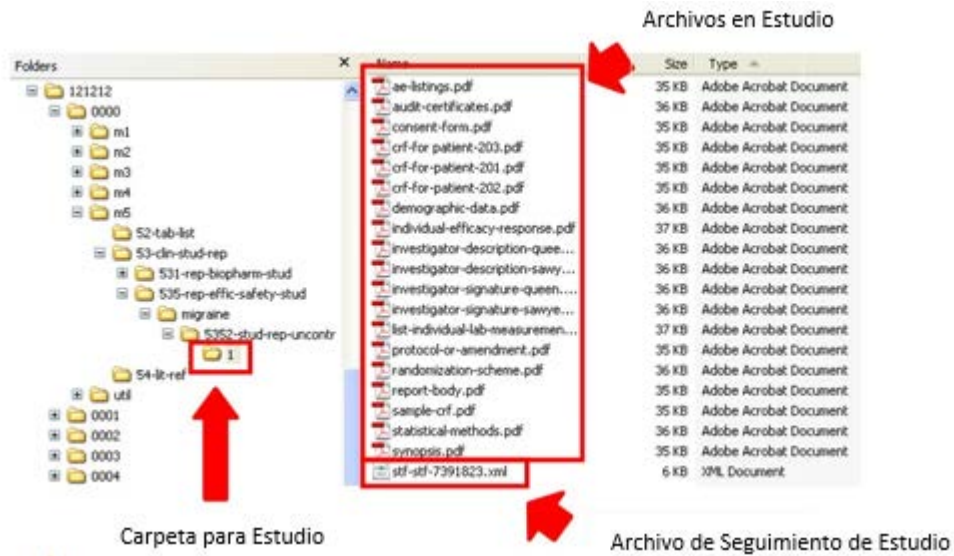
Cuando los documentos se cargan en el eCTD, los usuarios deben asignar una operación de ciclo de vida a cada documento, lo que permite una gestión dinámica y sólida del ciclo de vida del expediente, una ventaja clave del eCTD en comparación con el CTD en papel. La Sección 5.5.1 contiene una descripción de las operaciones del ciclo de vida del eCTD.

La columna vertebral del XML está organizada en un orden lógico que es fácil de entender y navegar (como se muestra en la [Gráfica 1](#)). En el nivel más alto de la columna vertebral del XML hay una carpeta que contiene todas las subcarpetas y documentos pertinentes para el producto (industria) o el solicitante (AS).

Inmediatamente debajo de la carpeta del nombre del producto/solicitante hay carpetas que están etiquetadas con la secuencia eCTD, un número secuencial único de 4 dígitos que se usa para identificar un envío (es decir, 0000). El envío inicial enviado generalmente es 0000 (0001 en los EE.UU.) y las respuestas posteriores y los envíos de mantenimiento del ciclo de vida se enumeran secuencialmente 0001, 0002, etc. y cada uno forma sus propios paquetes de envío. Esta estructura permite añadir nuevas secuencias y, por tanto, nuevos expedientes (para variaciones, nuevas indicaciones, etc.), a la solicitud global. El archivo 'index.xml' también reside en esta carpeta y proporciona la columna vertebral del XML para los Módulos 2 a 5 para ese envío o secuencia en particular.

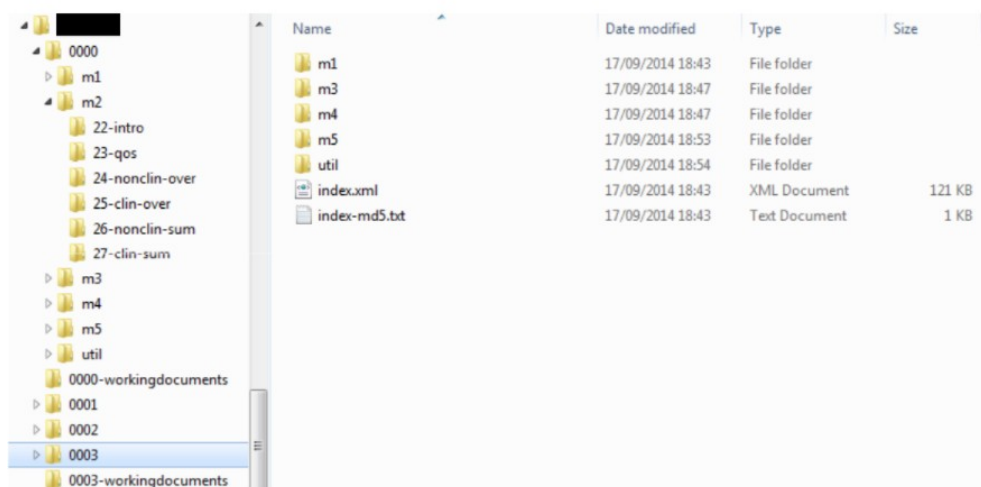
Dentro de la carpeta de secuencias eCTD hay carpetas de módulos diseñadas para reflejar los Módulos 1 a 5 del CTD. Cada una de estas carpetas de módulos contiene subcarpetas que brindan mayor granularidad y permiten ubicar y acceder fácilmente a cada documento dentro de un módulo. El módulo 1 contiene información administrativa y de prescripción según lo especificado por la AS para la región o regiones de envío. Dentro de esta carpeta reside otro archivo XML 'xx-regional.xml' que es específico para cada región y reside en la carpeta \nnnn\m1\xx\ (donde xx es el código de país/región de 2 letras). Los módulos 4 y 5 también pueden organizarse aún más mediante archivos de etiquetado de estudios (STF, por sus siglas en inglés), ya que el archivo principal XML no contiene suficiente información para varios tipos de documentos (p. ej., documentos de informes de estudios) como se requiere para el uso regulatorio en algunas regiones. Estos STF incluyen metadatos que brindan información sobre el título del documento, el tema, la relación con otros documentos, información de revisión, la ubicación del documento e información sobre la secuencia en la que se incluye el documento (ver [Gráfica 8](#) a continuación. Los STF se requieren en EE.UU. y China, se recomiendan en Canadá, no se permiten en Japón y no se requieren en otras AS a la fecha). En Europa, se proporciona una mayor organización mediante el uso de extensiones de nodo.

Gráfica 8. Ejemplo de Archivos de Etiquetado de Estudios



Al mismo nivel que las carpetas de módulos, y siguiéndolas en la columna vertebral del XML, hay una carpeta de utilidades, con subcarpetas para la definición de tipo de documento (DTD, por sus siglas en inglés), que contiene los archivos DTD/de esquema regionales y de ICH (contiene reglas sobre cómo XML debe estar estructurado) que ampara los Módulos 2 a 5 y el Módulo 1, y una carpeta de estilo, que contiene las hojas de estilo del ICH y regionales (utilizadas para mostrar el XML eCTD de una manera fácil de usar) amparando los Módulos 2 a 5 y el Módulo 1. Consulte al gráfico siguiente.

Gráfica 9. Ejemplo de la estructura de carpetas, incluidos los archivos de columna



vertebral y XML

9.3 La siguiente versión principal de eCTD, eCTD 4.0

En 2015, el ICH alcanzó el Paso 4 [7] en la siguiente versión principal del eCTD, el eCTD 4.0. El Paso 4 es un paso del ICH en el que la Asamblea acuerda que existe suficiente consenso sobre la Directriz para pasar a la implementación. Una vez que se alcanza el Paso 4, la Directriz Armonizada pasa al paso final del proceso y es implementada por cada uno de los Miembros Reguladores en sus respectivas regiones. La Guía armonizada se implementa de acuerdo con los mismos procedimientos nacionales/regionales que se aplican a otras Guías y requisitos regulatorios, científicos o regionales.

El Grupo de Trabajo M8 del ICH sobre envío electrónico ha redactado los documentos basados en el estándar de Envío de Productos Regulados (RPS, por sus siglas en inglés) establecido por Health Level Seven (HL7) en septiembre de 2014. Este estándar define el mensaje para el intercambio de información de envío regulatorio electrónicamente entre los solicitantes y las AS y se desarrollará conjuntamente con el eCTD 4.0.

El eCTD 4.0 tiene como objetivo mejorar la solidez, la flexibilidad y la estabilidad a largo plazo del mensaje. Actualmente, todas las regiones que han adoptado el eCTD están planificando su período piloto y de transición. Para obtener más información sobre las fechas de implementación regional, consulte la página eCTD 4.0 del ICH [7].

Los beneficios del eCTD 4.0 en comparación con la versión 3.2.2 incluyen:

- Mejoras en el ciclo de vida
- Identificadores únicos globales (UUID, por sus siglas en inglés) para documentos que permitirán una mayor reutilización
- Se admiten cambios de granularidad mientras se mantienen las relaciones del ciclo de vida, por ejemplo, reemplazar 2 documentos con 1 y reemplazar 1 documento con 2, antes no era posible.
- El número de "prioridad" proporciona un orden de clasificación para quienes ven el material.
- Los atributos y metadatos se pueden corregir fácilmente
- Potencial de comunicación bidireccional (también de la agencia al solicitante)
- Allana el camino para que se incluyan metadatos adicionales en el futuro.

10 Glosario y Definiciones

Abreviatura o Término	Definición
Columna vertebral	Tabla de contenido en formato XML
Línea de Base	<p>Proporcionar parte de o la totalidad de los documentos de envío registrados actuales (normalmente como una secuencia inicial de eCTD, pero se puede proporcionar más adelante en el ciclo de vida)</p> <p>Muchas AS recomiendan que se proporcionen líneas de base; la posición de la industria es que no deberían ser obligatorias, ya que algunos productos antiguos tendrían muy poca actividad, por lo que no se beneficiarían de esto. Si se requieren líneas de base, se debe dar flexibilidad para líneas de base completas contra parciales y formateo de documentos heredados presentados anteriormente (por ejemplo, aquellos generados por escaneo, sin búsqueda de texto).</p>
Vista actual	Mostrar solo aquellos documentos en todas las secuencias que están vigentes (es decir, no Eliminados/Reemplazados)
Reutilización de Documentos	<p>Capacidad para hacer referencia a un documento enviado previamente mediante un enlace al mismo</p> <p>Es posible reintroducir documentos de otra sección u otra secuencia o aplicación de eCTD sin volver a enviar físicamente el archivo mediante el uso de hojas de referencia de eCTD.</p>
Secuencia eCTD	Un número secuencial de 4 dígitos que identifica un envío en particular (es decir, 0000)

nombre de archivo eCTD	Nombre de archivo físico vinculado a la página de contenido incluyendo la ruta del archivo (es decir, 0000\m1\eu\10-cover\ema\ema-cover.pdf)
RPS HL7	Estándar de Envío de Producto Regulado de Salud de Nivel Siete
Metadatos eCTD del ICH	Información utilizada para definir el contenido de las secciones del material enviado (es decir, indicación, sustancia, fabricante)
Hoja	Contiene información sobre un documento en el eCTD Hará referencia a un archivo físico en el sistema de archivos
Título de hoja o título de eCTD	Nombre del documento que se mostrará al revisor (es decir “Carátula”)
Ciclo de vida	Ciclo de vida de envío: relación entre secuencias de eCTD utilizando los metadatos de secuencia relacionados Ciclo de vida del documento: relación entre versiones de documentos utilizando operaciones de ciclo de vida (nuevo, reemplazar, eliminar y agregar)
Suma de comprobación MD5	Valor único calculado de un documento utilizado para determinar si se ha modificado
Nodo	Una sección del eCTD (es decir, 3.2.S.4.1) que contiene documentos de hoja
Extensión de nodo	Brinda la capacidad de crear un nodo solo en el nivel más bajo del eCTD, para ayudar a mantener el contenido unido. Utilizado en muchas regiones como alternativa al STF
Metadatos regionales	Información en el XML que describe el envío
Actividad regulatoria	Una colección de secuencias eCTD relacionadas con el mismo paso regulatorio (es decir, una secuencia de variación y secuencias de respuesta relacionadas)
Definición de esquema/tipo de documento (DTD)	Proporciona reglas sobre cómo se debe estructurar el XML
STF (archivo de etiquetado de estudio)	Proporciona metadatos para categorizar informes de estudios en los Módulos 4 y 5 (requerido por los EE.UU. y China, recomendado en Canadá) No se permite en Japón y no lo requieren otras AS, pero si se incluye, el STF será validado
Hoja de estilo	Se utiliza para mostrar el XML del eCTD de una manera fácil de usar dentro de un navegador
XML	Lenguaje de marcado extensible: un estándar de intercambio de datos estructurado que es legible tanto por humanos como por máquinas