

DGPA

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR
REGULATORY AFFAIRS

9th DGRA Annual Congress

Electronic Regulatory Submission from the Point of View of the National Drug Agencies - Germany

Dr. Klaus Menges, BfArM
13.06.2007, Wasserwerk Bonn

European network of Agencies



- **European Commission**
 - Directives, regulations, specifications
- **EMEA**
 - Guidance for daily practice
- **National Agencies**
 - Decision making process, national add-ons

Context

- ⊕ Competition based on the same work done by several agencies (differently)
- ⊕ Request to follow European specifications
- ⊕ Partly different national and European rules
- ⊕ Big number of complex procedures

Consequences

- ⊕ Electronic support for submission, processing and archiving is mandatory

Topics

- **Regional requirements**
- **Mandatory or non-binding**
- **Electronic submission technologies**
- **Electronic documents and data**
- **Perspectives for the future**

Current situation

- **Regional requirements**
 - There are some
- **Mandatory or non-binding**
 - YES (AMG-EV) and NO (application forms etc.)
- **Electronic submission technologies**
 - In accordance with European specifications, using standard technology
- **Electronic documents and data**
 - Management not fully sufficient
- **Perspectives for the future**
 - European orientation

Regional requirements

- **Mandatory for module 1.3.1 and 2 as defined in specific ordinance (submission by e-mail)**
- **Optional for variations as a complete application (upload of .xml via portal)**
- **Dossiers should be submitted on CD or DVD, using EU M1 v1.2.1 and eCTD v3.2**
- **Paper is still mandatory at least partly**

National E-Submission Ordinance

Current requirements

- ⌘ **Mandatory submission of product information (§§ 10, 11 und 11a AMG equivalent to Module 1.3.1) and Quality Overall Summary, Nonclinical and Clinical Overview (§ 24 AMG equivalent to Module 2.2, 2.3, 2.4, 2.6)**
- ⌘ **Highly structured e-mail**
- ⌘ **Compressed file container (ZIP, TAR)**
- ⌘ **Envelope similar to European eCTD**
- ⌘ **Attachment file format: RTF (partly PDF)**
- ⌘ **Naming convention of the attachments**
- ⌘ **Encryption: PGP**
- ⌘ **Automatic technical validation and processing**

onlineVariations

- **Variations in national as well as in MR and DC procedures are supported**
- **Dynamic application form**
- **Online support to populate the form and to validate the content**
- **Reference to not completely processed cases**
- **Preparation of templates**
- **Export of .pdf and .doc files possible**
- **Upload of documents up to 10 MB**



Arbeitsebene

zum
Kontaktformular

KONTAKT

- POSTFACH
- ÄNDERUNGSANZEIGEN
- ARBEITSKORB
- VOREINSTELLUNGEN
- LOGOUT

19.04.2007 14:51:11
1.2.0 build 20070412

PHARINET >>> Änderungsanzeigen >>> Arbeitskorb

Arbeitskorb

Änderungsanzeigen in Arbeit

keine Anzeigen in Arbeit

Neue Anzeige

leeres Formular

Anzeige mit folgendem Titel kopieren:

ANZEIGEN AUFLISTEN

(Diese Eingabe wird automatisch endmaskiert. Sie können weitere Maskierungen durch das ?-Symbol
vernehmen.)

Verwaltung von Vorlagen

neue Vorlage erstellen
keine Vorlagen gespeichert

Gesendete Anzeigen

gesendete Anzeigen auflisten

WEITER

ERLÄUTERUNG

Bearbeiten Sie eine
Änderungsanzeige, indem
Sie entweder eine noch nicht
gesendete Anzeige
(Änderungsanzeigen in
Arbeit) auswählen oder eine
neue Anzeige entweder als
leeres Formular oder unter
Verwendung einer
gespeicherter Vorlage
erstellen.

Außerdem können Sie
bereits gespeicherte
Vorlagen bearbeiten oder
löschen.

linke Navigation

weitere
Informationen

Arbeitskorb 1: Stamm 2: Änderungen 3: Daten Status Senden

00000005 Test 1 Anzeige

Auswahl des Änderungstatbestandes

Direkte Auswahl des Änderungstatbestandes per SKNR

SKNR*:

*Mehrere SKNR sind mit Semikolon zu trennen

Auswahl des Änderungstatbestandes per Kategorie

- + Anlass der Änderung (ergänzende Angaben)
- + Besondere Informationstexte (ergänzende Angaben)
- + Bezeichnung
- + Dokumentation betreffend
- + Haltbarkeit betreffend
- + Herstellung / Analytik / Kontrollmethoden / Spezifikationen betreffend
- + Informationstexte nach § 22 Abs. 7 AMG
- + Packungsgröße / Behältnis
- + Parallelimport
- + Pharmakovigilanz
- + Pharmazeutische Unternehmer / Mitvertreiber / Hersteller / Adresse
- + Risikoangaben in Informationstexten
- + Zusammensetzung / Darreichungsform / Anwendung betreffend

ALLES AUFKLAPPEN ALLES ZUKLAPPEN AUSWAHL ANZEIGEN

ZURÜCK WEITER

**Auswahl der
Änderungstatbestände**

National recommendations for electronic submissions of full dossiers


- ⌘ **Strict adherence to the specification v3.2 for Module 2 to 5**
www.ich.org
- ⌘ **Strict adherence to the specification v1.2.1 for EU-Module 1**
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm
- ⌘ **Reduced number of paper copies (once)**
- ⌘ **Identity of paper version and e-submission is required (therefore no permanent pagination, no link to folders or pages)**
- ⌘ **References expressed as number of the Module or Sections (no titles, because they could be very long)**
- ⌘ **Identifier and number of pages in the context of the single document on top or at bottom are recommended**
- ⌘ **Identifier in the Envelope will be the national ENR, available on request before preparing the CD / DVD finally**
- ⌘ **1 eCTD per national ENR, in MR procedures 1 eCTD per project**

National recommendations for electronic submissions of full dossiers


| | Module 1 | Module 2 | Module 3 - 5 |
|---------------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|
| | Paper copy in addition to eCTD * | | |
| National, new subs. | 4-fold 1-fold | 2-fold 1-fold | 2-fold 1-fold |
| National, known subs. | 5/3-fold 1-fold | 3-fold 1-fold | 3/2-fold 1-fold |
| DCP MRP | 5/3-fold 1-fold | 3-fold 1-fold | 3/2-fold 1-fold |

*** 2 electronic copies on CD-ROM, CD-R, DVD-R; no RW**

Submission technologies

 **PharmNet.Bund**

Arzneimittel
Information
für alle

Kooperation im Geschäftsbereich des
 **Bundesministerium
für Gesundheit**

[KONTAKT](#) [IMPRESSUM](#)

HOME

ARZNEIMITTEL-
INFORMATIONSSYSTEM

**ELEKTRONISCHE
ÄNDERUNGSANZEIGEN**

BEHÖRDENANWENDUNGEN

ELEKTRONISCHE ÄNDERUNGSANZEIGEN

Elektronische Änderungsanzeige ist ein Teilprojekt der **elektronischen Antragsstellung**, das in seiner Endausbaustufe der Antragsstellung an die Bundesoberbehörden (unter Berücksichtigung der rechtlichen Rahmenbedingungen) für alle Verfahren sowie der Einreichung von Produkt-Dokumentationen und laufenden Änderungsanzeigen dienen wird.

Die erste Ausbaustufe unterstützt die entsprechenden Verfahren beim BfArM und umfasst:

- Online-Erfassung aller nationalen Änderungsanzeigen (ÄÄ) und Änderungen (Variations) aus dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure, MRP) und dem dezentralisierten Verfahren (Decentralised Procedure, DCP), inkl. der Gegenüberstellung von Alteintrag und Neueintrag
- Online-Formulare zur elektronischen Übermittlung von ÄÄ inkl. der Möglichkeit, kleinere Dokumente und informative Texte als Anhang mit zu versenden
- Online-Validierung zur Verbesserung der Datenqualität durch zentrale Daten wie Kataloge und Partnerinformationen
- Online-Anzeigen des Bearbeitungsstandes in einem nur für den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer (pU) und die Mitarbeiter der Bundesoberbehörden (BOB) zugänglichen geschützten Bereich
- Kommunikation über hinterlegte E-Mail-Adressen bzw. ein virtuelles Postfach für pharmazeutische Unternehmer

[Handbuch "Elektronische Änderungsanzeigen" \(PDF; 2,8 MB\)](#) [Anleitung Registrierung \(PDF; 328 kB\)](#)


Login-Bereich


Usercode:


Passwort: Anmelden


Die pharmazeutischen Unternehmer können hier Ihre Zugangsdaten beantragen


Letzte Änderung: 11.05.2007




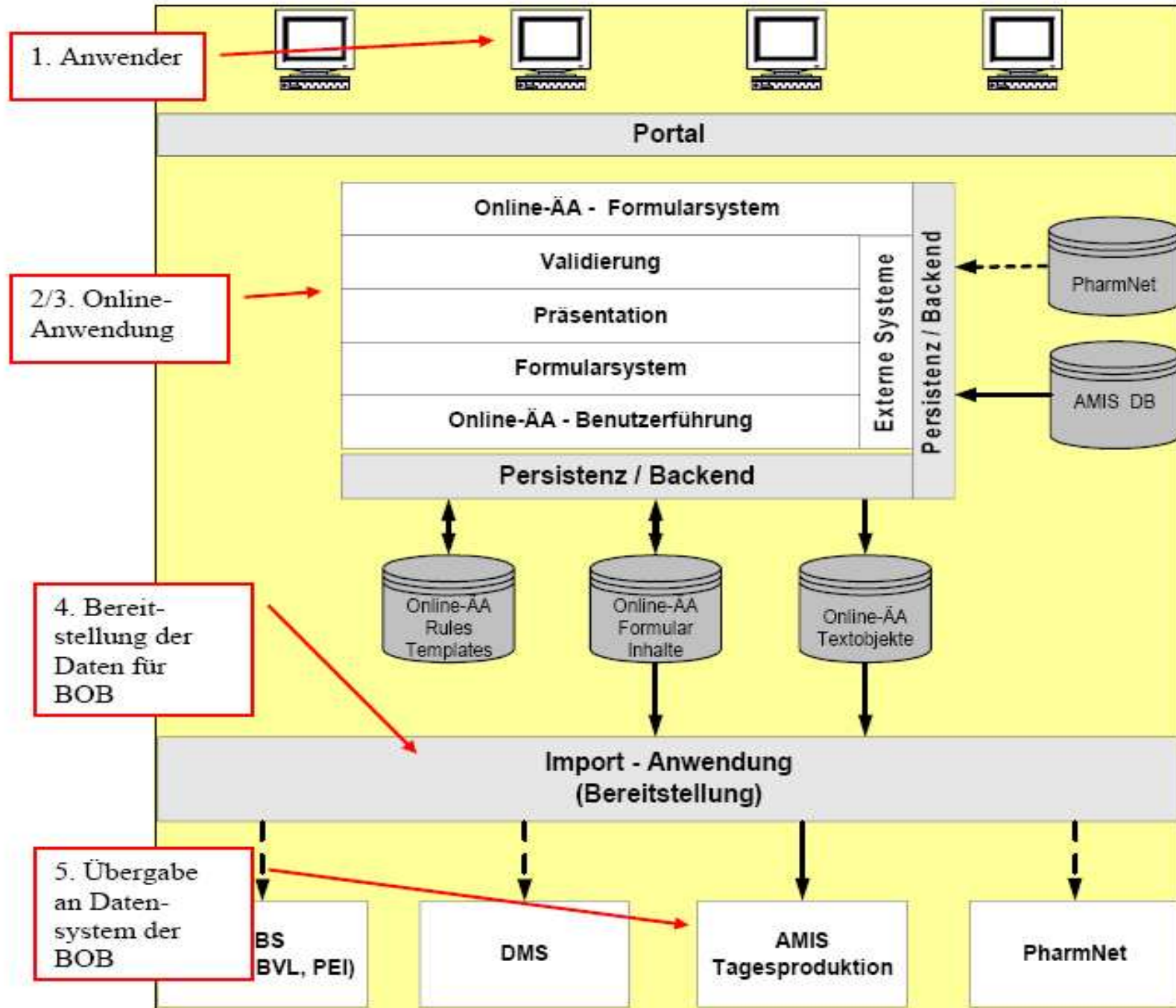






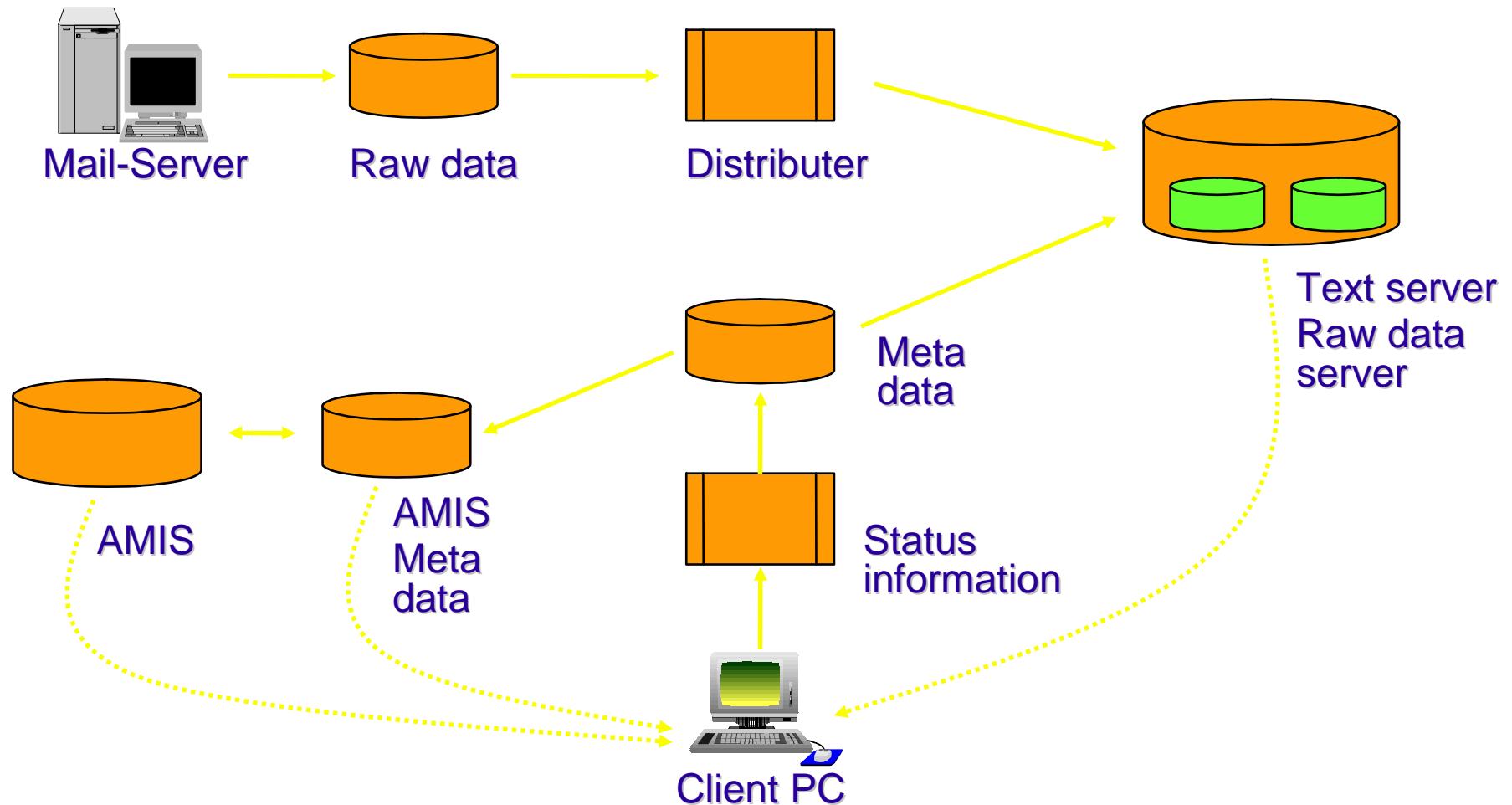




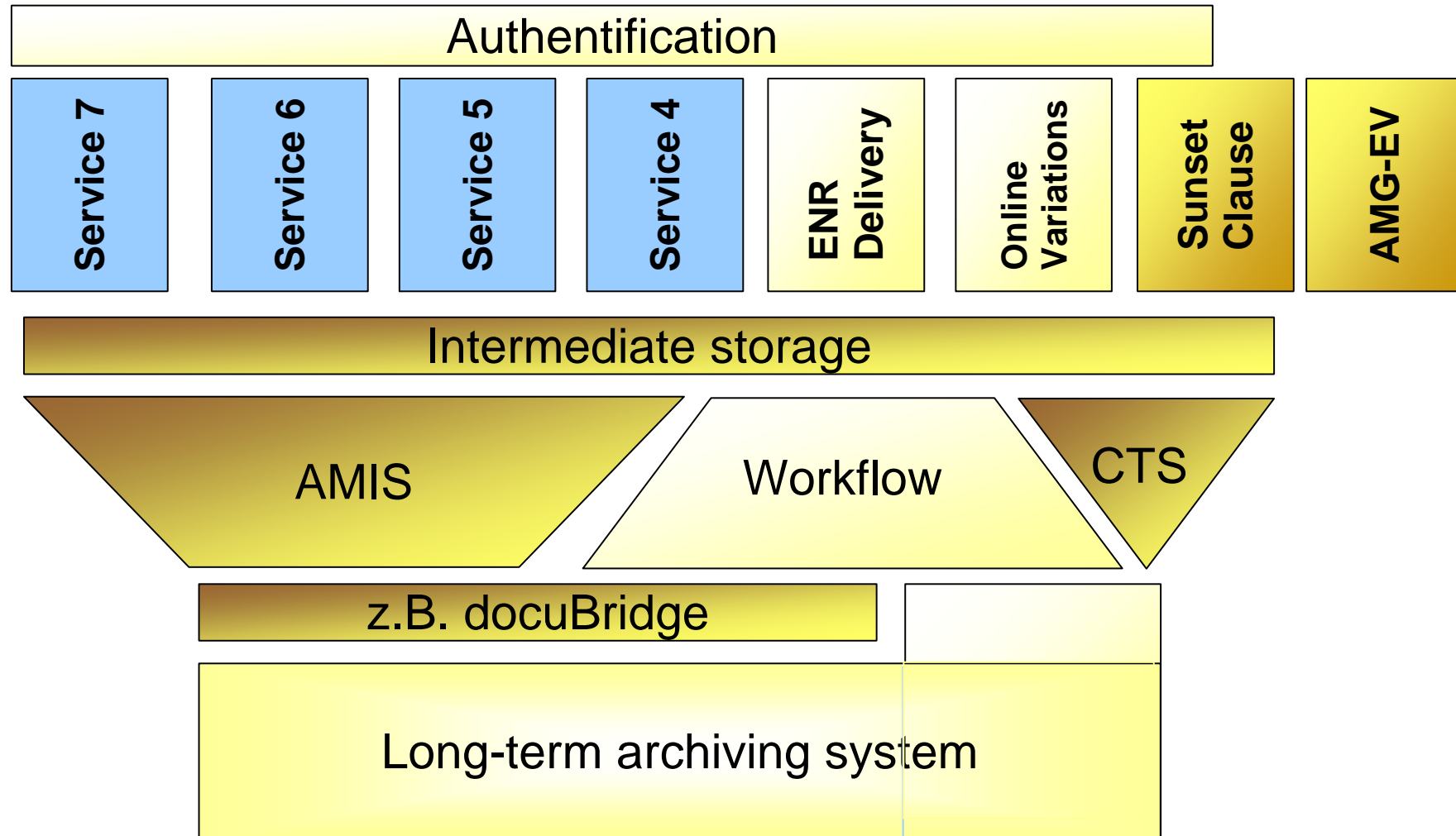


Architecture of online Variations

Architecture for AMG-EV



Principle of electronically supported processing



PharmNet-Portal



Arzneimittel
Information
für alle



KONTAKT IMPRESSUM

HOME

ARZNEIMITTEL-
INFORMATIONSSYSTEM

ELEKTRONISCHE
ÄNDERUNGSANZEIGEN

BEHÖRDENANWENDUNGEN

PHARMNET.BUND - ARZNEIMITTEL-INFORMATIONSSYSTEM

Zur Verbesserung der Arzneimitteltransparenz, der Arzneimittelsicherheit und der Kontrolle des therapierechten Einsatzes von Arzneimitteln wird das Arzneimittel-Informationssystem von den Arzneimittelzulassungsbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), PEI (Paul-Ehrlich-Institut) und BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) erstellt. Teile dieser Informationen sind öffentlich und stehen für die Recherche zur Verfügung.

Im Arzneimittelinformationssystem sind neben administrativen Daten rund um die Zulassung von Arzneimitteln auch Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten.

Nähere Informationen zum Arzneimittel-Informationssystem finden Sie in der [Datenbankinformation](#) im DIMDI-Webangebot.

Der Zugriff über den Button "Zur Recherche" unten auf dieser Seite führt Sie direkt in die frei zugängliche Anwendung. Sofern Sie kostenpflichtige Dokumente aufrufen möchten, können Sie diese über eine Warenkorbfunktion per Kreditkarte bezahlen (Pay-Per-View (PPV)-Verfahren). Premiumkunden, die einen Nutzungsvertrag mit dem DIMDI abgeschlossen haben, erreichen das Arzneimittel-Informationssystem wie gewohnt über die [DIMDI-Webseiten](#).

Als Premiumkunde nutzen Sie exklusive Vorteile, z. B. günstigere Dokumentpreise und zusätzliche Recherchefunktionen (wie die Einrichtung von Daueraufträgen u.ä.). Nähere Informationen dazu finden Sie ebenfalls auf den [DIMDI-Webseiten](#).

[Zur Recherche](#)

Letzte Änderung: 10.05.2007

PharmNet-Portal



Arzneimittel
Information
für alle



- Arzneimittel »
- Stoffe »
- Bez.verordnung »
- Registrierung »
- Sucharchiv »
- Dauerauftrag »
- Volltextbestellung »
- Voreinstellungen »
- Kontakt »
- Hilfe »


0 Datenbankdokumente
0 Volltexte
Warenwert: 0,00 EUR

Suche

Tipp: Abkürzen mit ?: heart?

Suche nach: in [» A-Z »](#)

UND in [» A-Z »](#)

» Eingabezeile hinzufügen

» Filter einblenden

[» Hilfe »](#)

[» zurücksetzen »](#) [» abbrechen »](#) [» los »](#)

Ergebnisse [» drucken »](#)

Suchschritt [Treffer](#)

Sortierte Suchschritte sind mit einem * markiert

| | | |
|---|--|--------|
| 1 | <p>AJ29</p> <p>Stand: 17.05.2007 07:20:00</p> | 115595 |
|---|--|--------|

[» abbrechen »](#) [» Hilfe »](#) [» top »](#)

Current projects

- **Authentication**
- **Online application submission**
- **Electronically supported processing**
- **Automated update of our drug information system AMIS and from there release of information to the public domain (for free)**

Authentication: General aspects

- **Necessary pre-requisite for E2B**
- **The requested technical infrastructure is defined**
- **Partners know each other and will sign a contract to accept conditions of electronic communication**
- **The data exchange must be adequately fast, safe and legally binding**
- **Simple business process as a starting point: submission of variation applications**
- **Final stage: two way data exchange**

Authentication: Technical transport

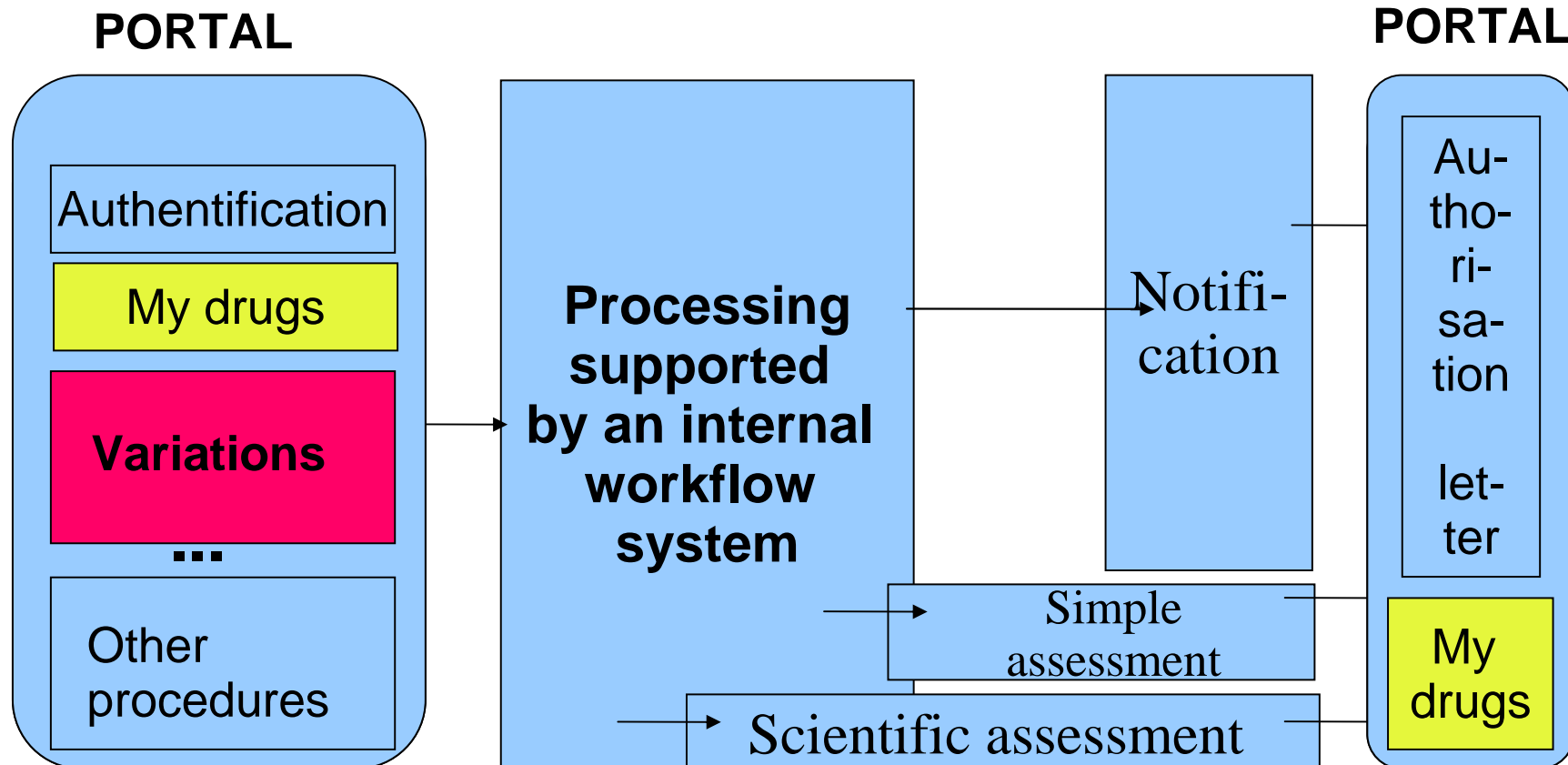
based on internet applications (TCP/IP):

- **VPN, SSL, HTTPS for dialogue and web services**
- **E-mail (incl. encoding)**
- **File upload (incl. encoding)**

Authentication General principles

- ⊕ **Simple solution: user code, password**
 - effective, but not legally binding per se, different from legal requirements in force in Germany
- ⊕ **Advanced solution: certificates**
 - used internally in global acting companies
 - alternative in case a qualified signature is not realistic based on a specific agreement
- ⊕ **High end solution: digital / qualified signature**
 - requested in accordance with German Signature Law

Assumption for processing in the future



Implementation Status

Germany

- ⌘ Implementation of the revised Annex I of Directive 2001/83/EC as amended and the new legislation by revision of the German Drug Law (14. AMG-Novelle)
- ⌘ Principal acceptance of e-submissions.
- ⌘ Outstanding legal issues
- ⌘ Large number of applications are submitted electronically:
 - Most of the submission as electronic CTDs
 - Difficulties in validation of eCTDs
 - None of the review software fits all wishes of the assessors
 - Advantages will be realised more and more

The implementation of data processing without media breaks should be supported by...

- Release of the procedure number (ENR) via portal based on some key data introduced by the applicant
- Electronic submission supported by simple tools and defined folder structure as long as eCTD is not common
- In a transition period we have to accept different media and ways of submission
 - **Application form** as .xml file offline or online
 - **Product information** (PI, Modul 1.3.1) as .xml file at its best or at least as rtf. File via e-mail as per AMG-EV.
 - **Modul 3 to 5** in the structure and using the naming convention as outlined in the CTD specification (BfArM can add the xml backbone internally)
- Paper submissions should be scanned before processing
- Getting familiar with the review tools for eCTD und PIM

This will result in a proper use of all electronic files e.g. for finalising the authorisation letter as fast as possible.

E-Submission

Wishes from assessor's side

- ② Two screens or still paper copies for bigger documents
- ② Availability of all information electronically over an extended period of time
- ② Simple re-use of the data for preparing the authorisation letter (which should contain the final wording of the SPC, PL, Labeling and annex II) and any other assessment document
- ② Well structured submissions without „blocked“ documents

European orientation – points for discussion

- **eCTD "granularity"**
Multiple strengths per pharmaceutical form may be acceptable, multiple pharmaceutical forms are too far. Problems will occur if those are not a GMA
- **eCTD Document Operations recognised**
All operators (full LCM) as specified in eCTD specification v3.2, some national less restrictive rules may apply
- **Accepted media**
CD-ROM, CD-R, DVD-R, DVD-ROM
- **.pdf file formats**
Minimal v1.4, should be readable by Adobe reader v5.0 or above, no restricted access, scanned images in exceptional cases
- **Signed documents required**
Application form, module 1.4, confirmation of authentication
- **Central repository**
System architecture and business rules to be defined