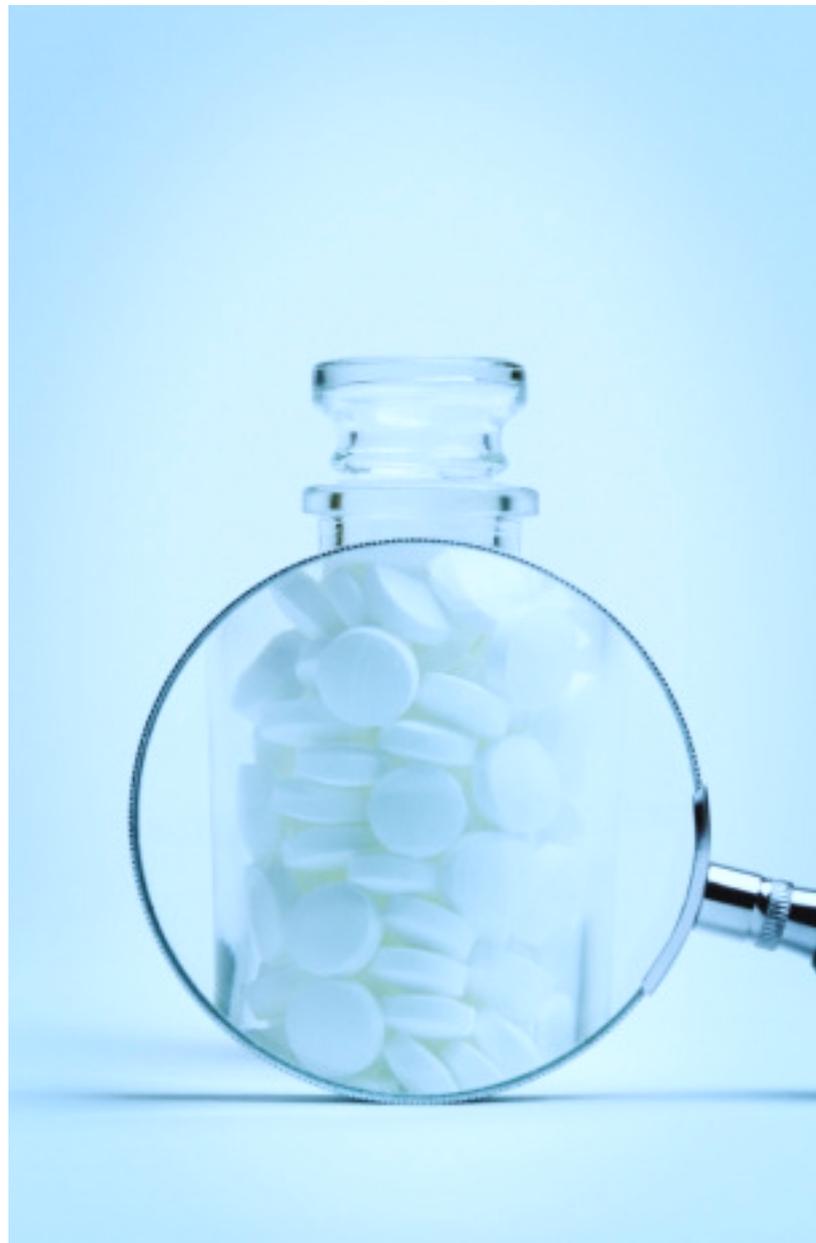


Características del *Common Technical Document*

Seguridad y eficacia en el expediente de registro de un medicamento

Estudiado el origen y la evolución de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)¹, es momento de profundizar en uno de sus principales documentos armonizadores, de los más de 50 elaborados desde su inicio en 1990: el Documento Técnico Común (en inglés, *Common Technical Document*). Se trata de un documento que demuestra la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en el expediente de registro.

Hasta el desarrollo del *Common Technical Document* (CTD), Europa, Estados Unidos y Japón disponían de una normativa específica y distinta de presentación de los datos generados para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en el expediente de registro. Con la entrada en vigor, el pasado 1 de julio, del CTD, se consigue un *dossier* de registro común y válido en cualquiera de las tres regiones ICH (Europa, Estados Unidos y Japón). Este *dossier* común garantiza la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y es aceptado por las agencias evaluadoras de casi todo el mundo (también Suiza y Canadá implementarán el CTD). El beneficio de conseguir un formato de expediente común en Europa, Estados Unidos y Japón es compartido por las compañías farmacéuticas y las agencias reguladoras. Las compañías farmacéuticas pueden hallar un ahorro de tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes de registro, mientras que las agencias reguladoras consiguen una armonización en la revisión de los expedientes de registro y una mayor comunicación entre sí.



ELISABET MONTPART COSTA^a y M. PILAR MARTÍN BAREA^b

^aLICENCIADA EN FARMACIA. MÁSTER EN REGISTRO EUROPEO DE MEDICAMENTOS. TÉCNICA DE REGISTROS.

^bDOCTORA EN FARMACIA Y LICENCIADA EN DERECHO. PROFESORA TITULAR DE LEGISLACIÓN Y DEONTOLOGÍA FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

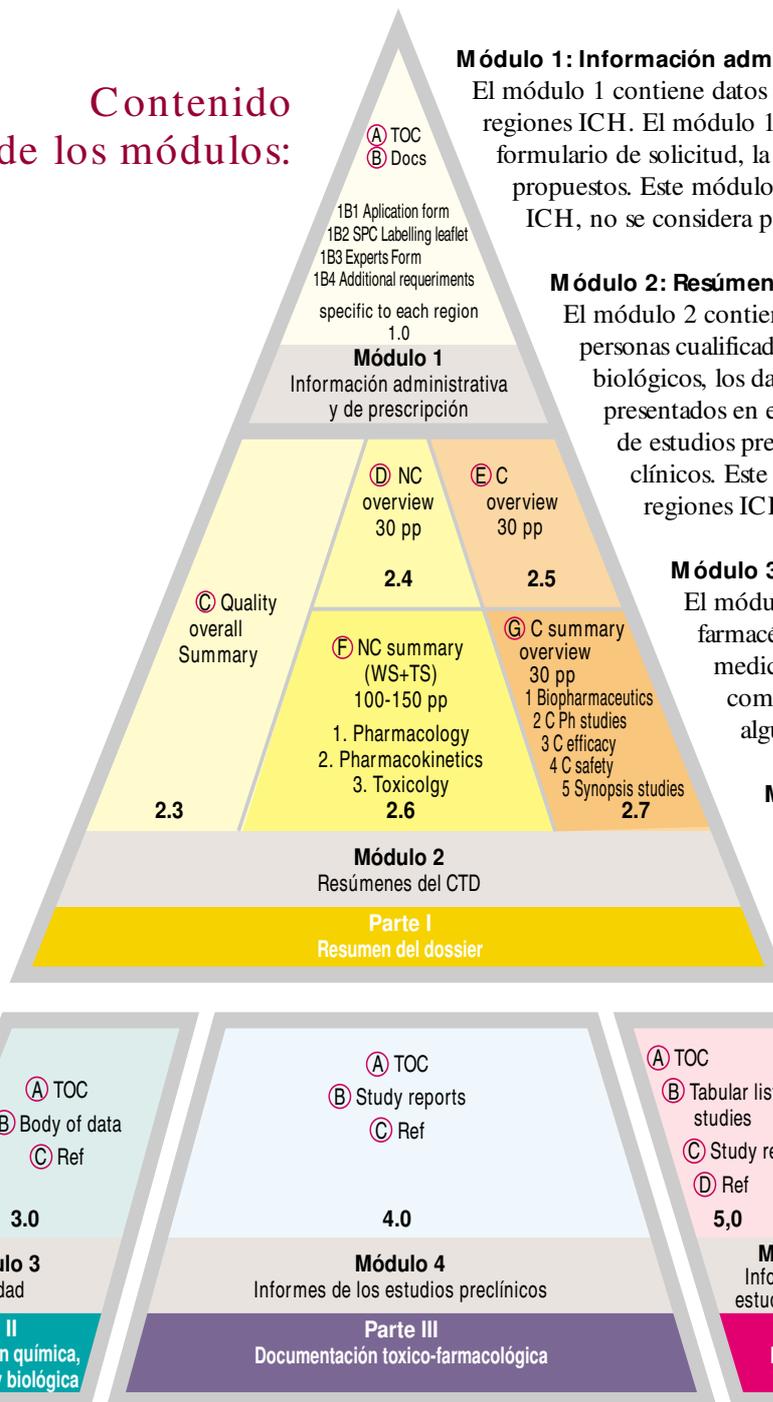


Estructura del CTD

El CTD se estructura en 5 módulos representados gráficamente a través de una pirámide. El módulo 1, con la información regional, se encuentra en la punta de la pirámide; el módulo 2, con los resúmenes y revisiones, se encuentra en el centro de la pirámide, y los módulos 3, 4 y 5 que avalan, respectivamente, la calidad, seguridad y eficacia del medicamento se encuentran en la base de la pirámide.

La Comisión Europea publicó la estructura del CTD en el año 2000, dentro del volumen 2, «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea» (Notice to Applicants edición 2000).

Contenido de los módulos:



Transición en Europa

La Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, establecía en su Anexo I sobre «Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos» que «Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 se presentaran en 4 partes y respetaran los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión en el volumen 2 nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea» (Notice to Applicants edición 1998):

Primera parte

Con un resumen de todo el *dossier* que garantiza la información y la transparencia.

Segunda parte

Con la documentación química, farmacéutica y biológica que garantice la calidad del medicamento.

Tercera parte

Con la documentación toxicológica y farmacológica que garantice la seguridad y la tolerancia del medicamento, en condiciones normales de uso y en función de la duración del tratamiento.

Cuarta parte

Con la documentación clínica que garantice la eficacia del medicamento.

La Directiva 2001/83/CE se modificó para incorporar la nueva estructura CTD en 5 módulos. Es importante destacar que el CTD no proporciona información sobre los estudios requeridos para obtener la autorización sanitaria, sino que sólo hace referencia al formato de presentación de los expedientes de registro. Así, la transición desde un expediente de registro compuesto por 4 partes a un expediente de registro, formado por 5 módulos, es meramente de formato y no afecta al contenido de las solicitudes. Por este motivo, es posible hacer una primera aproximación no exacta sobre la localización de la documentación administrativa, de calidad, de seguridad y de eficacia en el nuevo formato (NTA edición 2000) al anterior formato (NTA edición 1998)(tabla 1).

El módulo 1, *Información administrativa y de prescripción*, y el módulo 2, *Resúmenes del CTD*, son comparables a la parte I, *Resumen del expediente del formato NTA*, edición 1998.

La información que se encontraba en la parte I se ha subdividido en dos módulos: en el módulo 1, se encuentra información específica para cada región (no forma parte del CTD), mientras que la información común a las 3 regiones se encuentra en el módulo 2. El módulo 3, *Calidad*, es comparable a la parte II, *Documentación química, farmacéutica y biológica del formato NTA*, edición 1998.

El módulo 4, *Infomes de los estudios preclínicos*, es comparable a la parte III, *Documentación fármaco-toxicológica del formato NTA*, edición 1998.

El módulo 5, *Infomes de los ensayos clínicos*, es comparable a la parte IV, *Documentación clínica del formato NTA*, edición 1998.

Fechas de aplicación

Debido a que el CTD supone un cambio importante, tanto para las compañías farmacéuticas como para las autoridades reguladoras, se consideró oportuno establecer un período progresivo de adaptación durante el que se permitió la presentación de nuevas solicitudes, en ambos formatos (NTA edición 2000 y NTA edición 1998), además de en un formato mixto entre uno y otro. Este período de adaptación se inició el 1 de julio de 2001 y finalizó el pasado 1 de julio de 2003 y sirvió, aunque poco, para una primer contacto de algunas compañías farmacéuticas y autoridades reguladoras con el CTD.

A partir del 1 de julio de 2003, sólo es posible presentar solicitudes en formato CTD. Esta fecha también es una fecha límite para las solicitudes de variación y de extensión de línea, que, a su vez, deben presentarse en el nuevo formato CTD. Con el fin de facilitar el trámite de variaciones y extensiones de línea en el nuevo formato CTD, trámites que requieren referencias cruzadas con el *dossier* autorizado (presentado en formato NTA edición 1998) se ha ofrecido, de forma opcional, la posibilidad a las compañías farmacéuticas del «reformateado». Consiste en adaptar el formato de los *dossiers* de medicamentos ya autorizados del formato NTA edición 1998 al nuevo formato CTD. No se trata de ninguna variación, porque el contenido debe ser el mismo.

El reformateado de los *dossiers* no es obligatorio, aunque está muy recomendado para la documentación referente a



Debido a que el CTD supone un cambio importante, tanto para las compañías farmacéuticas como para las autoridades reguladoras, se consideró oportuno establecer un período progresivo de adaptación



la calidad del medicamento, mientras que no lo está para la documentación referente a la preclínica y la clínica del medicamento, porque no supone, en estos últimos casos, ninguna ventaja adicional en la presentación de variaciones y extensiones de línea.

Ámbito de aplicación

El nuevo formato CTD en Europa es de aplicación a las solicitudes de todos los tipos de medicamentos (nuevas entidades químicas, radiofármacos, plantas medicinales), a las solicitudes completas y abreviadas y a todas las solicitudes con independencia del tipo de procedimiento (nacional, reconocimiento mutuo y centralizado).

Todo *dossier* de registro presentado por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo debe estar en formato CTD a partir del 1 de julio de 2003. Esta fecha es una fecha límite referida a la presentación del expediente de registro en el Estado miembro de Referencia. Los Estados miembros concernidos aceptarán los *dossiers* de registro en el antiguo formato NTA edición 1998 hasta el 31 de diciembre de 2004, siempre que éstos hayan sido presentados al Estado miembro de Referencia también en el antiguo formato NTA edición 1998 y antes del 1 de julio de 1998.

En cuanto al procedimiento en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios va a continuar aceptando *dossiers* de registro en formato NTA, edición 1998, después del 1 de julio de 2003. Todavía no está decidida la fecha a partir de la que será obligatorio, para el procedimiento nacional, la presentación del *dossier* de registro en formato NTA-CTD.

Cambios en el ordenamiento jurídico

En Europa, los requerimientos actuales sobre el contenido del *dossier*, para la obtención de la autorización de comercialización para un medicamento de uso humano, se hallan descritos en la Directiva 2001/83/CE. En concreto, en su capítulo I, «Autorización de comercialización» artículo 8.3, establece que «La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados con arreglo al Anexo I». El mencionado Anexo I sobre «Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos» ha sido revisado para sustituir el formato NTA, edición 1998, en el que el *dossier* de registro consta de 4 partes por el formato NTA edición CTD con 5 módulos. Esta revisión se ha llevado a cabo a través de la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

El nuevo Anexo I de la Directiva 2001/83/CE está dividido en 5 apartados (una introducción general y 4 partes):

Introducción y principio generales

Enumera los módulos de los que constan las solicitudes de registro (módulo 1 a 5), explica la aplicabilidad del formato CTD, menciona la necesidad de referenciar las recomendaciones comunitarias de calidad, seguridad y eficacia en la configuración del *dossier* de registro, así como la Farmacopea Europea y las Normas de Correcta Fabricación. También hace mención a los requerimientos para la realización de estudios clínicos, a la obligación de presentar ante las autoridades datos para justificar modificaciones en las autorizaciones de comercialización e información sobre farmacovigilancia y a requerimientos para la protección de los animales utilizados en los estudios. Finalmente introduce las 4 partes siguientes:

Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización

Describe el formato de las solicitudes estándares (es decir, del módulo 1 al módulo 5).

Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos

Describe el formato de las solicitudes simplificadas (solicitudes bibliográficas, solicitudes de medicamentos esencialmente similares, extensiones de línea, solicitudes de combinaciones a dosis fijas, medicamentos biológicos comparables, solicitudes en circunstancias excepcionales y solicitudes mixtas).

Parte III: Medicamentos particulares

Describe el formato de las solicitudes con requerimientos específicos, debido a la naturaleza del mismo medicamento (solicitudes de medicamentos biológicos, de radiofármacos, de medicamentos homeopáticos y de plantas medicinales).

Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada

Describe el formato de las solicitudes de medicamentos de terapia avanzada.

En España, los requerimientos actuales sobre el contenido del *dossier*, para la obtención de la autorización de comercialización de un medicamento de uso humano, se hallan descritos en el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 157, de 2 de julio de 1993). En concreto, en su capítulo I: Disposiciones generales, artículo 5, *Documentación relativa a pruebas de medicamentos*, punto 3 establece que «En el anexo II de este Real Decreto se incluyen las normas y protocolos analíticos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos que deben cumplimentarse en la confección del expediente de registro». El mencionado anexo II dispone en su introducción que: «Los datos y documentos que



Se prevén procesos de evaluación más cooperativos, entre las agencias mundiales, y una toma de decisiones sobre la autorización/denegación de medicamentos más armonizada

acompañan a las solicitudes de autorización sanitaria, de conformidad con el artículo 7 de este Real Decreto, se presentarán en 4 partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión de las Comunidades Europeas en el volumen II («Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea»), de las normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea».

Este anexo II se encuentra en revisión para sustituir el formato NTA, edición 1998, en el que el *dossier* de registro consta de 4 partes por el formato NTA edición CTD con 5 módulos.

Diferencias regionales

A pesar de que el CTD nace con la pretensión de ser un *dossier* de registro común y válido en cualquiera de las 3 regiones ICH (Europa, Estados Unidos y Japón), cabe destacar la presencia de elementos desarmonizadores. Los elementos más relevantes son la fecha de implantación, el ámbito de aplicación y los apartados regionales. La utilización del formato CTD es obligatoria desde el 1 de julio de 2003, tanto en Europa como en Japón, mientras que en Estados Unidos sólo es una fuerte recomendación.

El ámbito de aplicación del CTD es ligeramente distinto entre Europa y Estados Unidos, y algo más distinto entre estos dos últimos y Japón. Por ejemplo, en Japón a los medicamentos genéricos y OTC no les es de aplicación el formato, mientras que en Estados Unidos están excluidos la sangre y los derivados de la sangre. Cabe destacar que Europa es la región donde la aplicación del CTD no tiene excepciones.

Por último, en el CTD, además del módulo 1, que es completamente específico de cada región, se encuentran apartados regionales identificados con la letra «R»: por ejemplo, el módulo 3 contiene la información regional en el apartado «3.2.R. Información regional». En Europa, el apartado 3.2.R se debe cumplimentar con el certificado de idoneidad (CEP), la declaración TSE, el esquema de validación del proceso de fabricación del producto terminado y/o los dispositivos de dosificación y accesorios.

Conclusiones

La adhesión de otros Estados, como Australia y Canadá, a Europa, Estados Unidos y Japón en el proyecto del CTD supera las expectativas del proceso de armonización iniciado por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) hace más de 10 años en Bruselas. La adopción del formato CTD supone un cambio notable en el aspecto formal de presentación del expediente de registro. La transformación de un expediente de registro, formado por 4 partes, a un expediente de registro, compuesto por 5 módulos, supone una modificación sustancial en la elaboración del expediente de registro, por parte de la industria farmacéutica europea. Este importante esfuerzo a realizar por las compañías farmacéuticas se verá compensado por la naturaleza propia de CTD, al ser un formato de aceptación global y, en Europa, aplicable a todos los tipos de solicitudes y todos los tipos de medicamentos, incluso de aplicación a expedientes de registro, que ya fueron presentados y autorizados con el anterior formato de registro (NTA edición 1998). Con esta unificación se prevén procesos de evaluación más cooperativos, entre las agencias mundiales, y una toma de decisiones sobre la autorización/denegación de medicamentos más armonizada.

A pesar de la falta de experiencia práctica, tanto de la industria en la elaboración de expedientes de registro en formato CTD como de las agencias reguladoras en su evaluación, ya se evidencian aspectos desarmonizadores (distintas fechas de implantación, diferente ámbito de aplicación y existencia de apartados regionales) con la idea de universalidad del CTD.

En consecuencia, cabe esperar, durante los próximos años, un proceso de maduración del nuevo formato CTD, en el que será importante la participación activa de todas las compañías farmacéuticas y las agencias reguladoras europeas, japonesas y estadounidenses, reunidas en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), para monitorizar, corregir y, al final, conseguir un máximo aprovechamiento del tiempo, la calidad y los recursos en la elaboración de los expedientes de registro, que contribuya a un acceso más rápido de los medicamentos al mercado en beneficio de los pacientes. ■

Bibliografía general

- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28-11-2001).
- Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 159 de 27-6-2003).
- Montpart E, Martín MP. Las Conferencias Internacionales de Armonización y el *Common Technical Document* (CTD). OFFARM 2003;22(08):118-26.