ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров’я України

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ №\_\_\_\_\_\_\_

**Вимоги**

**до специфікації електронного формату загального технічного документа (eCTD) до Модуля 1 з рекомендаціями щодо подачі матеріалів реєстраційного досьє в електронному форматі загального технічного документа (eCTD)**

**І. Загальні положення**

1. Ці Вимоги розроблені з метою надання рекомендацій щодо подання матеріалів реєстраційного досьє в електронному форматі загального технічного документу eCTD (далі – досьє), що застосовуються разом зі специфікацією eCTD v3.2.2, розробленою Міжнародною радою з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини (ІCH), для подання eCTD до Державного експертного центру Міністерства охорони здоров’я України (далі – ДЕЦ).

2. У цих Вимогах терміни вживаються в такому значенні:

базове подання (baseline submission) – повторне подання документів, які вже були надані та рекомендовані до затвердження ДЕЦ, але в іншому форматі відмінному від eCTD;

послідовність (sequence) – єдиний набір інформації та/або електронних документів, що у певний момент часу надаються заявником як частина або як повне досьє. Послідовності можуть бути пов’язані одна з одною у межах однієї регуляторної дії. Завжди слід вказувати номер пов’язаної послідовності. У разі дій тільки з однією послідовністю застосовується номер тієї самої послідовності;

регуляторна дія/процедура (regulatory activity) – одна послідовність або набір послідовностей, що охоплює певну реєстраційну процедуру з початку до завершення;

розширення вузлів – спосіб надання додаткової організаційної інформації до eCTD. Розширення вузла слід візуалізовувати як додатковий заголовок у структурі ЗТД, що повинно відображатися під час перегляду магістрального файлу XML;

тип подання (submission type) – подання, що описує регуляторну дію, стосовно якої надаються документи ,зазначені у додатку 1 до цих Вимог;

тип одиниці подання (submission unit type) – елемент типу одиниці подання набору метаданих конверта описує вміст на нижчому рівні («піддіяльність»), який подається стосовно визначеної регуляторної діяльності, наприклад, початкове подання, відповідь заявника на зауваження або будь-яка інша додаткова інформація.

Інші терміни вживаються у значеннях, наведених у законах України «Про лікарські засоби», «Про електронну ідентифікацію та електронні довірчі послуги», «Про захист інформації в інформаційно-комунікаційних системах», Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і Розмірів збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376, Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 23 липня 2015 року № 460) (далі - Порядок № 426), та інших нормативно-правових актах.

3. У цих Вимогах вживаються скорочення, що мають такі значення:

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт ;

ЗТД - загальний технічний документ;

ЛЗ - лікарський засіб;

МКЯ - методи контролю якості;

МОЗ - Міністерство охорони здоров'я України;

ДЕЦ - Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

специфікація ICH eCTD - ICH eCTD специфікація версія 3.2.2;

DTD – визначення типу документа;

eCTD - електронний формат загального технічного документа;

UUID (Universally Unique Identifier) – універсальний унікальний ідентифікатор;

XML – розширювана мова розмітки;

OCR - оптичне розпізнавання символів;

ICH M2 EWG - Робоча експертна група ICH M2.

4. Фактори, які можуть вплинути на зміст Вимог, як підстава внесення змін:

зміна змісту ЗТД шляхом внесення змін до інформації на тому ж рівні деталізації або надання більш детального визначення змісту та структури;

зміна національних вимог до досьє, які виходять за сферу застосування ЗТД;

оновлення стандартів, які вже використовуються в eCTD;

наявність нових стандартів, які покращують умови для створення та/або використання eCTD;

наявність нових функціональних вимог;

досвід використання eCTD усіма сторонами процесу.

**ІІ. Загальний технічний документ (eCTD)**

1. Подання електронних матеріалів реєстраційного досьє лікарських засобів (далі - ЛЗ) для використання людиною під час процедур реєстрації, перереєстрації та внесення змін в eCTD форматі охоплює всі лікарські форми та сили дії (дозування) лікарського засобу з однією назвою. У випадку формування окремих eCTD на кожне дозування або лікарську форму, очікується, що кожне з цих eCTD буде підтримуватися індивідуально, так що подання однієї послідовності, яка охоплює більше ніж одне дозування або лікарську форму, буде неможливим.

Під час переходу на eCTD для надання ДЕЦ доступу до всієї або принаймні до частини попередньо поданої документації в рамках життєвого циклу eCTD, рекомендоване базове подання (baseline submission).

2. Деталізація документа при подані є набором документів, як окремо поданих файлів. Детальна структура eCTD базується на специфікації ICH M2 EWG, та цих Вимогах.

3. Найменування файлів eCTD, що описані в цих Вимогах, базуються на ICH M2 EWG, і мають рекомендаційних характер.

У разі наявності декількох файлів в одному розділі, коли доступне лише одне рекомендоване ім'я, розділення файлів досягається додаванням суфіксу до імені файлу або використанням змінних елементів імені файлу.

Імена файлів в eCTD формуються з фіксованих та змінних компонентів. Компоненти відокремлюються дефісом. Всередині кожного компонента не використовуються дефіси або пробіли.

Для найменування файлів в eCTD слід використовувати фіксовані компоненти. Змінний компонент слід використовувати, якщо це доцільно для подальшої ідентифікації окремих файлів або їх елементів. Змінний компонент є осмисленою послідовністю слів без відокремлення і має бути максимально коротким і змістовним. У разі потреби слід застосовувати розширення файлів відповідно до цих Вимог.

Першим компонентом імені файлу визначається код країни (у разі якщо застосовується).

Другим компонентом імені файлу є код типу документа.

Третім є змінний компонент (у разі якщо застосовується). У цих Вимогах відсутні рекомендації для змінних компонентів. Формат файлу вказується розширенням файлу. Імена файлів пишуться малими літерами відповідно до специфікації ICH eCTD.

Приклади:

ua-cover.pdf;

ua-form-annex17.pdf.

У m1-responses/ бажане використання responses{-var}.pdf , користуючись -var (-змін) - компонентом імені файлу для визначення вмісту. Рекомендується використовувати змінний компонент назви файлу та найменування гілки для чіткості відображення інформації при розгляді.

Листи, в складі реєстраційного досьє, містять в назві слово «letter».

При написанні назв файлів використовуються латинські літери.

4. Для забезпечення можливості перегляду поточного стану розгляду інформації, наданої у відповідному місці досьє eCTD забезпечено використання листування. Структура eCTD формату забезпечує листування, яке безпосередньо стосується змісту досьє, що подані в такому форматі, крім випадків запитів які направляються поза eCTD або консультацій з ДЕЦ.

5. Універсальний унікальний ідентифікатор послідовності eCTD, що вбудовуються відповідно до цієї специфікації, містять універсальний унікальний ідентифікатор (UUID), що позв’язує послідовність з досьє eCTD, до якого вона належить.

UUID використовується для полегшення архівування послідовності з відповідним життєвим циклом eCTD, а також для автоматичного сортування вхідних документів eCTD до відповідного життєвого циклу eCTD.

UUID для кожного життєвого циклу eCTD є унікальним, і генерується автоматично системою, тобто створюється за допомогою інструменту створення eCTD або, якщо це неможливо, за допомогою онлайн-генератора UUID.

Генерація UUID відбувається у відповідності до ISO/IEC 11578:1996 та ITU-T Rec X.667 |ISO/IEC 9834-8:2005. Це шістнадцяткове число у формі xxxxxxxx-xxxx-xxxx-xxxx-xxxxxxxxxxxx, що містить 32 символи та 4 дефіси. «x» замінюється на число або на букву.

Немає обмежень щодо використання великих або малих літер. Рекомендовано використовувати UUID версії 4. UUID версії 4 – універсальний унікальний ідентифікатор, який генерується за допомогою набору послідовності випадкових чисел, наприклад: «f0d11e14-f076-4639-b5d7-1a8b72a54597».

Використовується формат 8-4-4-4-12 символів.

Ця структура гарантує унікальність для заявників і матеріалів реєстраційного досьє.

UUID генерується вперше під час створення першої послідовності відповідно до цієї версії специфікації та надається в конверті eCTD.

Усі наступні послідовності для того самого накопичувального досьє життєвого циклу ЛЗ міститимуть той самий UUID, що дозволяє автоматично ідентифікувати та розподілятися до відповідного досьє eCTD.

При передачі досьє (наприклад при проведені процедурі передачі прав власності на зареєстрований лікарський засіб від затвердженого заявника (власника реєстраційного посвідчення) іншій юридичній/фізичній особі - новому заявнику (правонаступнику) відповідно до Порядку № 426) UUID залишається незмінним. Під час цього процесу нумерація послідовності має продовжуватися для цього UUID, і її не слід починати з «0000».

Винятками з вищезазначеного є випадки, коли eCTD розділено або об’єднано або eCTD повністю повторно завантажено шляхом подання нової послідовності «0000» для цього eCTD.

Будь-яке досьє з власним життєвим циклом ЛЗ має власний UUID.

Окрім технічної перевірки правильності UUID, ДЕЦ також може перевірити, чи не збігається UUID з іншим уже існуючим життєвим циклом eCTD ЛЗ у сховищі eCTD ДЕЦ.

6. Усі PDF-файли, включені до eCTD (незалежно від модуля), є версіями «v1.4», «v1.5», «v1.6» або «v1.7», за винятком випадків, коли існує вимога використовувати більш пізню версію.

Перед завантаженням eCTD рекомендовано переконатись, що всі подання містять максимальну кількість вмісту, доступного для пошуку тексту, для полегшення оцінки вмісту eCTD. Таким чином, PDF-документи рекомендовано створювати з текстового джерела (наприклад, з формату docx/). Якщо сканування неминуче, рекомендовано застосовувати оптичне розпізнавання символів (OCR). Одночасно є документи для яких не очікується, що сканований документ буде включати OCR (наприклад: ліцензія на виробництво Л3; сертифікат GMP; сертифікат аналізу; документ, написаний іноземною мовою з перекладом англійською мовою (переклад має бути доступним для пошуку тексту); посилання на літературу, джерелом яких виступають журнали, періодичні видання і книги (крім випадків, коли вони використовуються для підтримки основних тверджень, включених до досьє).

7. Робочі документи, поза структурою eCTD, рекомендовано надавати в окремій папці «Робочі документи» в форматі docx /.

Матеріали в іншому форматі (відмінному від PDF), рекомендується подавати за попереднім узгодженням з ДЕЦ:

|  |  |
| --- | --- |
| Документ | Назва файлу |
| 1.0 |  |
| Затверджені методи контролю якості | approved-quality |
| Зміни до методів контролю якості | changes-quality |
| Пропоновані методи контролю якості | proposed-quality |
| 1.3.2 |  |
| Затверджений текст маркування | approved-labeling |
| Пропонований текст маркування | proposed-labeling |
| 1.3.3 |  |
| Затверджена інструкція для медичного застосування | approved-instructions |
| Зміни до інструкції для медичного застосування | changes-instructions |
| Пропонована інструкція для медичного застосування | proposed-instructions |
| 1.3.4 |  |
| Затверджена коротка характеристика лікарського засобу | approved-spc |
| Пропонована коротка характеристика лікарського засобу | proposed-spc |
| 1.8.2 |  |
| Затверджений план управління ризиками (ПУР) | approved-risk |
| Пропонований ПУР | proposed-risk |

На вказані документи, якщо вони запитуються, не посилаються у магістральному файлі (backbone) eCTD, а їх надають додатково до PDF-версій, але в окремій папці поза папкою послідовності eCTD (папка «робочі документи» (working documents)).

Папка називається <sequence>-workingdocuments, наприклад «0002-workingdocuments». Номер послідовності у назві папки збігається з номером послідовності всередині подання eCTD. Папку розміщують в корені архіву.

Правила найменування файлів застосовуються відповідно до Вимог eCTD та критеріїв валідації.

8. Для розрізнення подання одного й того самого досьє протягом життєвого циклу ЛЗ використовуються номери послідовностей їх використання. Рекомендується, щоб номери послідовностей відповідали порядку подання послідовностей. Таблиця відстеження послідовностей включається у розділ 1.0 у кожному поданні для всіх процедур. За необхідності, можливо пропустити наступний номер послідовності та вказавши причину пропуску послідовності у супровідному лист, вказану процедури рекомендовано попередньо узгодити з ДЕЦ.

Початкове подання у межах життєвого циклу eCTD зазвичай містить номер послідовності «0000». У разі наявності обгрунтованих причин використання іншого номера, їх рекомендовано викласти в супровідному листі. Вказану процедуру рекомендовано попередньо узгодити з ДЕЦ.

Коли додаткова інформація надана у відповідь на зауваження або коли інформація в попередньо поданій послідовності була будь-яким чином змінена, порядковий номер подання буде відповідно послідовно збільшено, наприклад: «0001»; «0002» і так далі.

У випадку недійсного подання з технічних проблем, на запит або за погодженням з ДЕЦ, послідовність може бути замінена на іншу з тим самим номером (наприклад, початкова послідовність «0000» буде замінена на іншу послідовність «0000»). В такому випадку не включаються нові документи, варто вирішити технічні проблеми.

9. Для ідентифікації послідовностей, що належать до однієї «регуляторної дії» використовується елемент пов'язаної послідовності.

Усі подання мають містити значення «пов’язаної послідовності». Якщо тип одиниці подання - «початковий» або «переформатування», тоді атрибут пов'язаної послідовності має значення, що відповідає поточній послідовності.

Якщо тип одиниці подання не є «початковим» або «переформатуванням», тоді заповнюється запис для пов’язаної послідовності, включивши номер послідовності, яка розпочала регуляторну дію.

10. Для навігації по електронному поданню використовуються закладки та гіпертекстові посилання.

Навігація по електронному поданню значно покращується завдяки використанню закладок і гіпертекстових посилань.

Необґрунтовано часте використання гіперпосилань може спричинити проблеми в управлінні життєвим циклом ЛЗ, у зв'язку з великим обсягом посилань які мають бути опрацьовані.

11. Технічна валідація подання у форматі eCTD є окремою діяльністю порівняно з оцінкою інформації, що містить подання відповідно до критеріїв технічної валідації, за якими можна перевірити всі eCTD незалежно від типу подання.

12. Для забезпечення відповідності досьє у форматі eCTD вимогам додатків до Порядку № 426 до кожного розділу, який не відповідає структурі, що наведена у додатках до Порядку № 426, або якщо розділ відсутній у поданому досьє у розділі 1.0 зберігаються листи з обґрунтуванням. Детальні обґрунтування відсутності інформації в окремих розділах або відсутності певних розділів ЗТД містяться у резюме з якості та/або оглядах доклінічних/клінічних даних.

Важливо, слід уникати формування документів в яких відсутня певна інформація, а також зазначено «не надається», в структурі eCTD, оскільки це створює життєвий цикл через неіснуючі документи, що призводить до ускладнення в опрацюванні eCTD.

13. Подання eCTD відбувається відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08 квітня 2024 року № 588 «Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13 жовтня 2023 року № 1789», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 22 квітня 2024 року за № 581/41926, з використанням програмного комплексу «Єдина інформаційна аналітична система».

Відображення зовнішнього інтерфейсу для подачі eCTD в програмному комплексі «Єдина інформаційна аналітична система» відбувається через кабінет заявника системи (далі - Кабінет заявника).

Ознайомитися з інструкцією користувача Кабінету заявника, керівництвом завантаження матеріалів реєстраційного досьє, а також з інформацією щодо підтримки користувача можна на офіційному вебсайті ДЕЦ.

14. Подавати eCTD слід з використанням кваліфікованих електронних підписів.

Кваліфіковані електронні підписи накладаються на PDF-файли з використанням електронних ключів акредитованих центрів сертифікації відповідно до вимог законодавства України. Важливо, накладання таких підписів на PDF-файли слід виконувати за допомогою стандарту для контейнера «Вдосконалені електронні підписи для PDF (PAdES)», з метою уникнення зміни структури таких документів.

В розділах «1.0» та «1.2» Модуля 1, містяться листи на які накладено КЕП.

Важливо, технічне використання та відповідно розгляд eCTD та/або поданих окремих документів в структурі eCTD унеможливлює використання паролів, сертифікатів, налаштування політики захисту, за винятком файлів у Модулях «1.0», «1.2», «3.3», «4.3» і «5.4». Це свідчить, що в налаштуваннях безпеки (наприклад в Adobe Acrobat) всі «обмеження» зазвичай мають бути «дозволені» під час перегляду преференцій документа > параметрів безпеки (Document Preferences > Security settings). Якщо з якихось причин це неможливо для деяких документів (наприклад для документів на які накладено кваліфікований електронний підпис), друк і копіювання вмісту доцільно дозволити для можливості подальшого його опрацювання.

15. Важливим елементом подання eCTD є попередня (до подачі) перевірка файлів досьє на наявність будь-якого шкідливого програмного забезпечення (наприклад вірусного програмного забезпечення).

Перевірку рекомендовано виконувати за допомогою ліцензійних засобів противірусного забезпечення, оновлених сигнатур противірусної бази до останньої версії, на наявність шкідливого програмного забезпечення, зазначивши про це у супровідному листі.

З метою уникнення ризиків шкідливого впливу, виявлення будь-якого файлу з шкідливим програмним забезпеченням блокується програмним комплексом «Єдина інформаційна аналітична система» та робить його неможливим для будь-якого перегляду ДЕЦ.

**ІІІ. Базове подання (BASELINE) eCTD**

1. Для підтримки переформатування існуючого досьє для подання з будь-якого формату (наприклад паперового) до формату eCTD може бути підготовлено базове подання (baseline submission) eCTD без змін вмісту.

Базове подання (baseline submission) не підлягає експертизі, а в конверті слід використовувати тип одиниці подання «reformat» (переформатувати), такий тип одиниці подання завжди використовуватиметься разом з типом подання «none» (жоден). Після подання eCTD повернення до іншого формату відмінного від eCTD порушує життєвий цикл ЛЗ.

2. Базове подання (baseline submission) рекомендовано подавати до початку нової реєстраційної процедури (наприклад перереєстрація, внесення змін до реєстраційних матеріалів).

3. Базове подання складається з актуальних реєстраційних матеріалів на ЛЗ у форматі eCTD, що раніше перебували на розгляді в ДЕЦ, та на основі яких було прийняте рішення про державну реєстрацію, перереєстрацію, внесення змін..

4. При формуванні базового подання (baseline submission) враховуються вимоги, що наведені в цих Вимогах, валідаційних критеріях відповідно до яких формується eCTD.

5. Під час базового подання (baseline submission) підтверджується, що вся завантажена в eCTD інформація є відображенням чинних документів зі всіма затвердженими змінами, і не містить нової або не затвердженої інформації, включеної в базову послідовність.

Важливо, при базовому подані слід пересвідчитись, про наступне:

вся надана інформація є повторним поданням чинних документів і не містить нової або незатвердженої інформації, включеної в базову послідовність;

форматування є єдиною зміною та не містить поправок до матеріалів реєстраційного досьє;

будь-яка відсутність інформації в базовому поданні не призводить до введення в оману.

6. Під час базового подання одне досьє у форматі eCTD рекомендується подавати для кожної сили дії (дозування), лікарської форми.

7. Якщо виникає необхідність повторного базового подання у разі порушення життєвого циклу eCTD ЛЗ або з інших підстав, рекомендується провести консультації з ДЕЦ.

8. Базове подання, яке містить в собі всі чинні документи 2-5 Модулів досьє раніше зареєстрованого лікарського засобу, які були на розгляді в ДЕЦ, застосовується у разі необхідності подання змін, що потребують нової реєстрації (як нової послідовності до оригінального досье) відповідно до вимог Порядку № 426.

Бажано, щоб до базового подання були включені належної якості документи, але скановані зображення належної якості також будуть прийнятними у цих випадках, бажано з оптичним розпізнаванням символів (OCR) для забезпечення можливості пошук у тексті. Використання (OCR) дає змогу виправляти всі помилки, які можуть з'являтися в розпізнаному тексті, та дає змогу ідентифікувати початковий та розпізнаний текст, при цьому є прийнятним відсутність гіперпосилання між модулями, якщо його створення є неможливим.

**ІV. Інформація про модулі**

1. ЗТД ICH визначає, що Модуль 1 повинен містити національну специфічну адміністративну інформацію та реєстраційну інформацію про ЛЗ.

Документи, які необхідно надавати під час процедури державної реєстрації, перереєстрації та внесення змін до реєстраційних матеріалів в Україні, визначені Порядком 426 та інших нормативно-правових актів.

Слід зауважити, що у разі подальшого подання послідовностей протягом життєвого циклу ЛЗ, не всі вищезазначені типи документів потрібно включати в реєстраційне досьє. Необхідно звертатись стосовно відповідних вимог визначених в Порядку 426 та інших нормативно-правових актах у кожному конкретному випадку.

Для модулів 2-5 не визначено жодних додаткових форматів файлів, окрім тих, що згадані у цих Вимогах та розроблених ICH.

В Модулі «3.2.R» може міститися додаткова інформація щодо АФІ та/або ЛЗ, специфічна для України.

Якщо подання містить іншу інформацію, рекомендовано звернутися за консультацією в ДЕЦ перед подачею матеріалів.

2. Архітектура Модуля 1 подібна до архітектури Модулів 2-5 eCTD, що містить структуру директорій та магістральний файл з гілками.

Магістральним файлом є документ у форматі XML згідно з національним визначенням типу документа DTD для України. Екземпляр магістрального файлу (файл «ua-regional.xml») містить метадані для гілок, включаючи покажчики на файли в структурі директорій. Крім того, національне DTD для України визначає метадані на рівні подання у вигляді конверта. Кореневим елементом є «ua-backbone», він містить два елементи: «ua-envelope» та «m1-ua».

Національне DTD для України є модульним, тобто посилання на конверт і гілки здійснюються з основної частини DTD як на зовнішні сутності, що відповідно називаються «ua-envelope.mod» і «ua-leaf.mod». При цьому «гілка» для України ідентична елементу «гілка», описаному в DTD ICH eCTD; посилання здійснюється на таблицю 6-8 Специфікації ICH для eCTD. Опис ua-leaf.mod наведені в додатку 2 до цих Вимог.

Посилання на файли можна здійснювати між модулями (наприклад, від Модуля 1 на Модуль 2 або між послідовностями в межах одного досьє eCTD); однак слід звернути увагу на те, що відсутня можливість посилатися на файли в послідовностях в інших досьє eCTD. У разі посилання на файли між модулями або між послідовностями, посилання завжди має бути відносним, починаючи з розташування файлу у форматі XML. Наприклад, посилання з Модуля 1 Послідовності 0003 (наприклад 0003/m1/ua/ua-regional.xml) на файл, розташований у Модулі 2 Послідовності 0000 (наприклад файл «introduction.pdf» у папці 0000/m2/22-intro), буде закодовано у Модулі 1 для України як «../../../0000/m2/22-intro/introduction.pdf».

Ідентичні документи не слід подавати кілька разів, а натомість необхідно посилатися на них в тій самій послідовності або посилатися на вміст ідентичних документів, який був наданий у попередніх послідовностях.

Повний опис національного DTD для України наведено в додатку 3 до цих Вимог.

3. Елемент «ua-envelope» призначений для використання для всіх типів подання (реєстрації, перереєстрації, змін) для конкретного лікарського засобу та в переважно використовуватиметься для першої обробки на рівні компетентного органу. Конверт містить метадані на рівні досьє eCTD і послідовності.

Атрибут «Форма» подання елемента конверта використовується лише в змінах, а значення може бути встановлено у такому вигляді: «одна регуляторна дія» (single), «згрупована регуляторна дія» (grouping).

Опис кожного елемента конверта наведено в додатку 1 до цих Вимог.

Опис ua-envelope.mod наведено в додатку 4 до цих Вимог.

4. Каталог метаданих на рівні гілки, включаючи покажчики на розташування файлів у структурі директорій забезпечується використанням XML-каталогу.

Елемент «m1-ua» національного DTD для України базується на тому ж концептуальному підході, що й загальна частина DTD ICH eCTD.

DTD ICH eCTD, елемент «m1-ua» відповідає структурі директорій (іноді може здаватися, що структура директорій є «надмірною», але це необхідно для того, щоб мати змогу використовувати однакову структуру файлів/директорій для всіх процедур). Крім того, оскільки однакова структура використовуватиметься протягом життєвого циклу ЛЗ, використання директорій країн навіть для розміщення одного файлу в одному поданні є обґрунтованим, адже його можна використовувати для розміщення кількох файлів у наступному поданні і при цьому структура не зміниться. Код країни впроваджується навмисно для майбутньої сумісності з рекомендаціями ЄС.

Табличний огляд структури директорій з поясненням місця розміщення всіх файлів зазначається у додатку 5 до цих Вимог.

5. Специфікація Модуля 1 для України передбачає структуру директорій і файлів, яка є рекомендованою наведену у додатку 5 до цих Вимог.

Для всіх процедур використовується однакова структура каталогу високого рівня.

6. Під час життєвого циклу eCTD неможливо оновити атрибути магістрального файлу XML, такі як «виробник», а також не потрібно застосовувати обхідні шляхи, такі як видалення існуючих документів і їхнє повторне надсилання з новими атрибутами. Рекомендовано зберігати вперше створений запис і покладатися на зміст документа для пояснення поточних деталей.

1. . Розширення вузла (node extension).

Використання розширень вузлів обмежується тими областями, де це критично. Непослідовне використання розширень вузла може призвести до ускладнення роботи під час перегляду подання.

Використання розширень вузлів в Україні відповідає такому:

розширення вузла не використовується там, де вже існують підзаголовки, визначені ICH (наприклад, показання, виробник, діюча речовина та лікарський засіб – усі вони вже є розширеннями вузла, що визначено ICH);

розширення вузла можливе лише на найнижчому рівні структури eCTD (наприклад, розширення вузла можна використовувати на рівні 5.3.5.1, але не на рівні 5.3);

розширення вузла в основному використовується для групування документів, які складаються з кількох елементів гілки (наприклад, клінічне дослідження, що складається з окремих файлів синопсисів, основної частини і окремих додатків, які можна згрупувати разом під розширенням вузла з Ідентифікатором дослідження як атрибуту Найменування);

розширення вузла підтримується протягом усього життєвого циклу eCTD ЛЗ (наприклад, якщо розширення вузла використовується в послідовності 0000 для групування файлів для звіту про дослідження в Модулі 5.3.5.1, тоді будь-які файли, надіслані пізніше, також розміщені під розширенням вузла, навіть якщо подається лише один файл);

розширення вузла можуть бути вкладеними, оскільки це дозволено DTD для eCTD. Однак, як зазначається під маркером абзацу другого цього пункту, перше розширення вузла повинно бути на найнижчому рівні у структурі eCTD;

вміст, пов’язаний з розширенням вузла, можна розмістити в окремій підпапці подання (рекомендовано для досліджень у Модулі 5, де звіти про дослідження надаються як декілька файлів). Одночасно особливих вимог щодо додаткової підпапки немає. Наприклад, якщо розширення вузла використовуються для подальшого визначення «m1-responses», додаткові папки в «m1/ua/responses/» не рекомендуються, натомість для підтримки навігації змінна частина імені файлу може використовуватися, як зазначено у розділі V цих Вимог.

8. Актуальні контрольні суми (Checksum) службових файлів розміщуються на офіційному вебсайті ДЕЦ в розділі «Заявникам».

9. У Кабінеті заявника, забезпечено можливість, з реєстраційними матеріалами завантажити супровідний лист (Cover letter), що містить атрибут операції документа «новий» (new), шаблон якого розміщений на офіційному сайті ДЕЦ.

Для можливості ідентифікувати кожну гілку супровідного листа та подання до нього, щоб уникнути дублювання їх назв в кожній послідовності, додатковий описовий текст до заголовку не включається.

10. Таблиця відстеження (tracking table) включається як додаток до супровідного листа для подання в межах усіх процедур. Файл має назву ua-tracking-var.pdf (частина -var може бути змінена або відсутня) і розміщений у /XXXX/m1/ua/10-cover/.

11. Відповідно до Порядку № 426 реєстраційна форма подається в розділі 1.2 модулю 1, містить атрибут операції документу «новий» (до форми рекомендовано застосовувати вимоги як в пункті 9 цього розділу), якщо тільки у формі не було допущено помилки, та оновлена форма надається в новій послідовності, у цьому випадку атрибут операції має бути «замінити» («replace»).

12. Додаткові документи, які не є частиною жодного розділу Mодулів 2-5 або документу «Відповіді на зауваження», розміщуються у розділі 1.2 Модулю 1, eCTD як окремі файли, а не як додані до самої форми.

Відповіді в електронному форматі eCTD на зауваження до матеріалів реєстраційного досьє сформовані відповідно до Порядку № 426, згруповуються під розширенням вузла m1-responses, який відображає певну регуляторну дію. У першій гілці відповідного розділу матеріалів реєстраційного досьє, яка відображає певну регуляторну дію, рекомендується наявність копії повного переліку питань, отриманих від ДЕЦ.

Відповіді розділяються на окремі файли для кожного основного розділу подання (наприклад: «Якість»; «Доклінічні»; «Клінічні»). Заголовки гілок використовують для ідентифікації певного набору відповідей. Якщо відповіді на декілька питань подаються в одному PDF-файлі, використовують закладки для чіткого визначення кожної відповіді.

**V. Інструкція щодо подачі типів процедур**

1. Рекомендованим початком життєвого циклу eCTD ЛЗ є початкова заява на державну реєстрацію її слід вказувати як послідовність «0000», у разі обґрунтованого початку з іншої послідовності чисел, таку процедуру рекомендовано проводити за попередньою консультацією з ДЕЦ. Усі включені документи мають атрибут дії «новий» і розміщуються у відповідних розділах відповідно до нормативно-правових документів.

Тип подання - «реєстрація» («maa»).

Розміщення підтверджуючих документів під час процедури державної реєстрації.

Це перелік розміщення окремих національних документів під час подання документів на реєстрацію.

Перелік включає лише файли відповідно до Порядку № 426.

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 1 | Українська назва |
| 1.0 | Супровідний лист |
|  | Супровідний лист |
|  | Лист-роз’яснення щодо відсутності або невідповідності розділів досьє згідно з вимогами додатка 5 до Порядку № 426 |
|  | МКЯ |
|  | Лист від заявника з наданням рекомендацій щодо опублікування звіту (додатки 29, 30 до Порядку № 426) |
|  | Звіт згідно з додатком 29 до Порядку № 426 |
|  | Звіт згідно з додатком 30 до Порядку № 426 (якщо декілька звітів, тоді нумерація 30.1, 30.2 Порядку № 426) |
|  | Офіційний звіт з оцінки лікарського засобу, складений іншим регулятором (пункт 9 розділу V Порядку № 426)  |
|  | Офіційний звіт з оцінки лікарського засобу (пункт 10.1 розділу V Порядку № 426) |
|  | Письмове підтвердження від заявника (пункт 10.1 розділу V Порядку № 426) |
|  | Офіційний звіт ВООЗ з оцінки препарату (пункт 10.2 розділу V Порядку № 426) |
|  | Офіційний звіт ВООЗ з інспектування виробників (пункт 10.2 розділу V Порядку № 426) |
|  | Офіційний лист від заявника (за затвердженою ВООЗ формою) (пункт 10.2 розділу V Порядку № 426) |
|  | Письмове підтвердження від заявника (пункт 10.2 розділу V Порядку № 426) |
|  | Сертифікат контролю на серію (пункт 10.3 розділу V Порядку № 426) |
|  | Протокол виробника на три послідовні кінцеві серії (пункт 10.3 розділу V Порядку № 426) |
|  | Інформація щодо Vaccine Vial Monitor (пункт 10.3 розділу V Порядку № 426) |
|  | Письмове підтвердження від заявника (пункт. 10.3 розділу V Порядку № 426) |
|  | Лист-підтвердження стосовно того, що склад, виробництво та контроль лікарського засобу відповідають пропису, включеному до Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 26 листопада 2012 року № 949  |

Розміщення матеріалів реєстраційного досьє для державної реєстрації АФІ відповідає Переліку документів для проведення експертизи реєстраційних матеріалів для державної реєстрації АФІ, визначеного додатком 12 до Порядку № 426, враховуючи вимоги відповідних нормативно правових документів, а також відповідним рекомендаціям щодо подачі eCTD. Тип подання - «реєстрація» («maa»).

Розміщення матеріалів реєстраційного досьє для державної реєстрації лікарських засобів, які належать до групи «Медичні гази», відповідає Переліку документів для проведення експертизи реєстраційних матеріалів для державної реєстрації АФІ, визначеного додатком 12 до Порядку № 426 (включаючи інструкцію для медичного застосування, текст маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, звіти згідно з додатками 29, 30 Порядку № 426 та листа з наданням рекомендацій щодо опублікування цих звітів), враховуючи вимоги відповідних нормативно-правових документів, а також цим Вимогам. У разі наявності матеріалів реєстраційного досьє у форматі Модулів 1-5 можливе надання їх у відповідних розділах eCTD. Тип подання - «реєстрація» («maa»).

Розміщення підтверджуючих документів під час процедури державної реєстрації лікарського засобу, що виробляється згідно із затвердженим прописом відповідно до наказу Міністерства охорони здоров’я України від 26 листопада 2012 року № 949 «Про затвердження прописів на традиційні лікарські засоби та Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами».

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 1 | Назва українською |
| 1.0 | Супровідний лист |
| Перелік документів | Супровідний лист |
|  | МКЯ |
|  | Лист-підтвердження того, що склад, виробництво та контроль лікарського засобу відповідають пропису, включеному до Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, затвердженого наказом МОЗ від 26 листопада 2012 року № 949.  |
|  | Лист від заявника з наданням рекомендацій щодо опублікування звіту (Додатки 29, 30 Порядку № 426) |
|  | Звіт згідно з Додатком 29 Порядку № 426 |
|  | Звіт згідно з Додатком 30 Порядку № 426 (якщо декілька звітів, тоді нумерація 30.1, 30.2 Порядку № 426 ) |
| 1.2 | Реєстраційна форма |
| Перелік документів | Реєстраційна форма (Додаток 3 Порядку № 426) з додатками до неї |
|  | Копія реєстраційного посвідчення або іншого дозвільного документа (Marketing Authorization, Сertificate of a Pharmaceutical Product, Free Sale Certificate тощо), виданого уповноваженим органом країни - власника реєстраційного посвідчення (заявника) та/або виробника або іншої країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та на ринку якої розміщено лікарський засіб. Зазначити перелік країн, де даний лікарський засіб зареєстровано/перереєстровано; |
|  | Копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), має бути надана роздруківка з посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника; |
|  | Засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року № 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665 (зі змінами), або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи; |

Модуль 3 надається з урахуванням вимог наказу Міністерства охорони здоров’я України від 26 листопада 2012 року № 949 «Про затвердження прописів на традиційні лікарські засоби та Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами» та Додатка 8 до Порядку № 426. Тип подання - «реєстрація» («maa»).

2. Перереєстрація може використовуватися як перший eCTD у життєвому циклі ЛЗ подібно до змін.

Тип подання - «перереєстрація» (renewal).

Розміщення підтверджуючих документів під час процедури перереєстрації.

Це список місць розташування кожного документа під час подання документів на перереєстрацію.

Перелік включає тільки файли згідно з Додатком 15 до Порядку № 426.

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 1 | Назва українською |
| 1.0 | Супровідний лист |
| Перелік документів | 1.1. Супровідний лист |
| 1.2 | Реєстраційна форма |
| Перелік документів  | 1.3. Реєстраційна форма (Додаток 14 до Порядку № 426) з додатками до неї1.4. Детальна інформація, яка повинна включати також дані про кваліфікацію та досвід роботи, про уповноважених осіб заявника для здійснення фармаконагляду та/або контактних осіб в Україні уповноважених осіб заявника для здійснення фармаконагляду (якщо різні)1.5. Детальна інформація щодо контактної особи, відповідальної за роботу з рекламаціями щодо дефектної продукції |
|  | 1.6. Перелік країн, де лікарський засіб зареєстрований/знаходиться на ринку |
|  | 1.7. Перелік гарантій заявника та зобов’язань, наданих після реєстрації (у хронологічному порядку), із зазначенням характеру, стану виконання, дати подання та дати, коли проблема була вирішена (рекомендації щодо післяреєстраційних досліджень, усунення будь-яких недоліків, що надавалися контролюючими та іншими органами) |
|  | 1.8. Зведені дані виробника/заявника про стан безпеки медичного застосування лікарського засобу в Україні за період дії реєстраційного посвідчення згідно з формою, передбаченою законодавством |
| 1.3.1 | Копія короткої характеристики лікарського засобу, затвердженої в країні виробника/заявника |
| Перелік документів | 1.9. Оновлена коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування лікарського засобу/інша офіційно затверджена інформація про застосування лікарського засобу, затверджені в країні виробника/заявника або країні, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ |
| 1.3.2 | Маркування |
| Перелік документів | Затверджений текст маркування упаковки(-ок) лікарського засобу та оновлений текст маркування (крім продукції in bulk) |
| 1.3.3 | Інструкція для медичного застосування |
| Перелік документів | 1.9. Діючі в Україні інструкція для медичного застосування лікарського засобу та коротка характеристика лікарського засобу (за наявності); проект оновленої інструкції для медичного застосування лікарського засобу для затвердження в Україні (крім продукції in bulk) |
| 1.3.4 | Коротка характеристика лікарського засобу |
| 1.4.1 | Інформація про експерта з якості |
| Перелік документів | 1.11. Інформація про незалежних експертів з питань якості (включаючи підпис та біографічну довідку) |
| 1.4.2 | Інформація про експерта з доклінічних даних |
| Перелік документів | 1.11. Інформація про незалежного експерта з доклінічних питань (включаючи підпис та біографічну довідку) – якщо застосовано |
| 1.4.3 | Інформація про експерта з клінічних даних |
| Перелік документів | 1.11. Інформація про незалежного експерта з клінічних питань (включаючи підпис та біографічну довідку) |
| 1.8.1 | Система фармаконагляду |
| Перелік документів | 1.12. Короткий опис системи фармаконагляду (якщо застосовано) |
| 1.8.2 | Система управління ризиками |
| Перелік документів | 1.13. План управління ризиками (якщо застосовано) |

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 2 | Назва українською |
| 2.3 | Загальне резюме з якості |
| Перелік документів | 2.1. Заява про те, що власник реєстраційного посвідчення виконує зобов’язання щодо урахування технічного та наукового прогресу та своєчасно вносив будь-які зміни, які вимагаються для того, щоб лікарський засіб вироблявся та контролювався із застосуванням загальноприйнятих наукових методів (додаток 15 Порядку № 426).Підтвердження того, що всі зміни щодо якості лікарського засобу були внесені відповідно до положень розділу VІ Порядку № 426 та препарат відповідає чинним вимогам до якостіДіючі затверджені специфікації для АФІ (з датою та номером останнього затвердження)Діючі затверджені специфікації для готового лікарського засобу (з датою та номером останнього затвердження)Якісний та кількісний склад лікарського засобу (АФІ та допоміжної(-их) речовини (речовин)) (з датою та номером останнього затвердження) |
| 2.4 | Огляд доклінічних даних |
| Перелік документів | 2.2. Доповнення до огляду доклінічних даних (якщо застосовано) |
| 2.5 | Огляд клінічних даних |
| Перелік документів | 2.3. Доповнення до огляду клінічних даних |

Перелік включає тільки файли згідно з додатком 16 до Порядку № 426

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 1 | Назва українською |
| 1.0 | Супровідний лист |
| Перелік документів | Супровідний лист |
| 1.2 | Реєстраційна форма |
| Перелік документів | 1. Реєстраційна форма згідно з Додатком 14 до Порядку № 426 з додатками до неї |
|  | 3. Лист-підтвердження стосовно того, що склад, виробництво та контроль лікарського засобу відповідають пропису, включеному до Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, затвердженого наказом МОЗ від 26 листопада 2012 року № 949 |
| 1.3.2 | Маркування |
| Перелік документів | Затверджений текст маркування упаковки(-ок) лікарського засобу та оновлений текст маркування |
| 1.3.3 | Інструкція для медичного застосування |
| Перелік документів | 2. Діюча в Україні інструкція для медичного застосування лікарського засобу та проект інструкції для медичного застосування лікарського засобу |
| 1.3.4 | Коротка характеристика лікарського засобу |

3. При процедурі внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, всі типи змін подаються в eCTD як нові послідовності.

Тип подання - Зміни ІA(var-type1a), Зміни ІАнп (var-type1ain), Зміни ІБ (var-type1b), Зміни ІI(var-type2), Зміни І та ІІ типу (var-type1-2), Зміна заявника (transfer-ma).

Документи, пов’язані зі зміною, включають до відповідних розділів або видаляються, або замінюються за допомогою відповідного атрибута дії щодо документа. Якщо документи не можна зарахувати до певних місць розташування, визначених ЗТД, їх надають як додатки до реєстраційної форми «m1.2.» МКЯ, звіти відповідно до додатків 29, 30 до Порядку № 426, Лист від заявника з наданням рекомендацій щодо опублікування звітів необхідно розмістити в «m1.0.»

Розміщення підтверджуючих документів в структурі eCTD, під час зміни заявника це перелік місць розташування підтверджуючих документів в структурі eCTD у процесі зміни заявника (transfer-ma).

До переліку входять лише файли згідно з Додатком 27 до Порядку № 426.

|  |  |
| --- | --- |
| Модуль 1 | Назва українською |
| 1.0 | Супровідний лист |
| Перелік документів | Супровідний лист |
|  | Зміни до МКЯ |
| 1.2 | Реєстраційна форма |
| Перелік документів | Реєстраційна форма (Додаток 25 до Порядку № 426) з додатками до неї |
|  | Документи відповідно до пунктів 1-2.5, 2.7-2.10 |
| 1.3.2 | Пропозиції щодо тексту маркування на упаковці, які стосуються назви та адреси нового заявника (правонаступника) |
| 1.3.3 | Інструкція для медичного застосування |
| 1.3.4 | Коротка характеристика лікарського засобу |
| 1.8.1 | Система фармаконагляду |
| Перелік документів | 2.6. Документи, які підтверджують спроможність нового заявника (правонаступника) виконувати усі зобов’язання, що вимагаються від власника реєстраційного посвідчення відповідно до законодавства країни у сфері обігу лікарських засобів |

4. Зміни, що потребують нової реєстрації рекомендовано подати в рамках існуючого еСТD, як нову послідовність (безперервна нумерація послідовності), або як нове еСТD (послідовність «0000»), якщо обрано окреме керування життєвим циклом Л3.

Зміни, що потребують нової реєстрації можна надати, як нову послідовність у оригінальному еСТD, подавши новий модуль 1, оновлений модуль2 і новий або оновлений розділ «3.2.Р». Якщо «m32р» об'єднано для всіх попередніх зареєстрованих дозувань/лікарських форм, слід надати оновлений розділ, замінивши існуючі документи, де необхідно. Якщо для опису розширення надається окремий «m32р» для додаткової сили/лікарської форми, тоді всі документи повинні мати атрибут операції «новий». Відповідно до змін, що потребують нової реєстрації та типу досьє, за необхідності надати додаткові дані в модулі 4 та/або5.

5. Для забезпечення актуальності документів реєстраційних матеріалів, які завантажені у Кабінеті заявника, у разі прийняття рішення відповідно до вимог Порядку № 426 щодо не рекомендації або зняття процедури внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, державної перереєстрації, відновлюється статус реєстраційного досьє в форматі еСТD до відхиленої зміни, яка завантажується одразу після прийняття відповідного рішення для забезпечення актуальної послідовності відображення статусу досьє.

Під час оновлення документів у форматі еСТD слід врахувати, що певна адміністративна інформація (супровідний лист, заява, реєстраційна форма, таблиця відстеження) та деяка наукова або нормативна інформація (наприклад звіт про клінічне дослідження для не рекомендованого нового показання) зберігаються в поточному вигляді, для відстеження інформації, яка була у відхиленій процедурі.

Послідовність консолідації є частиною реєстраційної процедури, тому вона повинна мати значення «related-sequence», яке відповідає порядковому номеру початкової послідовності процедури.

6. Узгодження матеріалів досьє у разі вилучення сили дії, лікарської форми або повне відкликання лікарського засобу.

Використовують тип подання «відкликання» (withdrawal) або відповідну категорію змін, залежно від нормативної процедури.

Якщо процедура щодо вилучення містить не всі сили дії та/або лікарські форми, охоплені тим самим eCTD, послідовність відображається із атрибутом дії «видалити» для документів, які більше не актуальні. Крім того вона також може включати оновлені документи з атрибутом дії «замінити» для документів, які охоплювали кілька інших сил дії та/або лікарських форм, і які тепер необхідно переглянути, щоб виключити вилучені сили дії та/або лікарські форми з документа.

Повне відкликання лікарського засобу (всіх лікарських форм і сил дії) в еСТD, відображається як нова послідовність, включаючи супровідний лист із запитом на відкликання. Атрибут дії «видалити» не використовують для документів. Подання щодо повного відкликання лікарського засобу рекомендовано попередньо узгодити з ДЕЦ.

**В.о. директора Департаменту цифрових**

**трансформацій в охороні здоров’я Дмитро ЛУК’ЯНОВ**