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 визначають особливості подачі 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. Однак, якщо заявник вирішить мати окремі 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 рекомендовано базове подання (a baseline submission), щоб надати ДЕЦ доступ до всієї або принаймні до частини попередньо поданої документації в рамках життєвого циклу eCTD.

2. Деталізація документа при подані є набором документів, і кожен документ має бути наданий як окремий файл. Детальна структура eCTD має відповідати специфікації, розробленій ICH M2 EWG, та цим Вимогам.

3. Найменування файлів eCTD, що описані в цих Вимогах, базуються на ICH M2 EWG, і мають рекомендаційних характер. Якщо заявник бажає подати декілька 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 мають фіксовані та змінні компоненти. Компоненти відокремлюються дефісом. Всередині кожного компонента не можна використовувати дефіси або пробіли.

Фіксовані компоненти є обов’язковими для найменування файлів в eCTD. Змінний компонент є необов’язковим, і його слід використовувати, якщо це доцільно для подальшої ідентифікації окремих файлів або їх елементів. Змінний компонент, якщо він використовується, має бути осмисленим 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.

Третій компонент є змінний (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/cc рекомендовано використовувати cc-responses{-var}.pdf , користуючись -var (-змін) - компонентом імені файлу для визначення вмісту. Рекомендується використовувати змінний компонент назви файлу та найменування гілки, щоб чітко представити інформацію експерту.

Листи, що включені в реєстраційне досьє, мають в назві слово «letter».

При написанні назв файлів використовуються латинські літери.

4. Листування eCTD розроблено для забезпечення користувачів можливістю перегляду поточного стану розгляду інформації, наданої у відповідному місці досьє. eCTD формат 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.

Заявник генерує UUID 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.

Якщо досьє передано новому заявнику, UUID також передається та залишається таким самим. 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.

Заявнику необхідно переконатися, 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, такого як MS Word. Якщо сканування неминуче, воно повинно зазвичай включати оптичне розпізнавання символів (OCR). Одночасно є документи для яких не очікується, що сканований документ буде включати OCR (наприклад: ліцензія на виробництво ЛЗ; 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 дозволяється надавати в окремій папці «Робочі документи» поза структурою eCTD в форматі docx/..

Подача 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». Якщо заявник вважає, що є обґрунтовані причини використання іншого номера, це пояснюється в супровідному листі, вказану процедури 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 надається лист-роз’яснення до кожного розділу, який не відповідає структурі, що наведена у додатках до Порядку № 426, або якщо розділ відсутній у поданому досьє, з відповідним обґрунтуванням (лист повинен бути розміщений у розділі 1.0). Детальні обґрунтування відсутності інформації в окремих розділах або відсутності певних розділів ЗТД загалом повинні надаватися відповідно у резюме з якості та/або оглядах доклінічних/клінічних даних.

Важливо, документи в яких відсутня певна інформація, а також зазначено «не надається», не слід розміщувати в структурі eCTD, оскільки вони будуть створювати життєвий цикл документа через неіснуючі документи, а також призводити до ускладнення в опрацюванні eCTD.

13. Подання eCTD відбувається через кабінет заявника програмного комплексу «Єдина iнформацiйна аналiтична система» (далі – Кабінет заявника).

Заявник може ознайомитися з керівництвом користувача Кабінету заявника на офіційному вебсайті ДЕЦ щодо інструкції користувача Кабінету заявника, завантаження матеріалів реєстраційного досьє, а також з питань підтримки користувача на офіційному вебсайті ДЕЦ.

14. Подання eCTD відбувається з використання 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.

Якщо лист від заявника чи його представника, знаходиться в Модулі 1 в розділі «1.0», «1.2», він підписується КЕП.

Забезпечення захисту окремих файлів шляхом використання паролів, сертифікатів, налаштування політики захисту забороняється, оскільки унеможливлює його подальше технічне використання під час розгляду. Якщо використовуються одноразові налаштування безпеки або захист паролем електронного подання, це може унеможливити розгляд поданого документу.

Крім того, жодні налаштування безпеки не застосовуються до будь-якого окремого файлу, 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 необхідно дозволити.

15. Перевірка подання eCTD на наявність будь-якого шкідливого програмного забезпечення (наприклад вірусного програмного забезпечення) відбувається заявником у всіх випадках такого подання.

Перевірка виконується за допомогою ліцензійних засобів перевірки, оновлених до останньої версії, на наявність шкідливого програмного забезпечення, про що вказується у супровідному листі.

Виявлення будь-якого шкідливого програмного забезпечення унеможливлює подальший перегляд та роботу з поданими документами.

**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 не допускається.

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. Обов’язок заявника надати супровідний лист при подачі базового подання (baseline submission) містить підписану заяву з наданою гарантійною інформацією 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. Оскільки матеріали Модуля 3 мають тенденцію змінюватись протягом життєвого циклу ЛЗ, рекомендовано надати затверджені матеріали Модуля 3 при базовому поданні.

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

8. Якщо виникає необхідність повторного базового подання у разі порушення життєвого циклу eCTD ЛЗ або з інших підстав, заявнику рекомендується узгодити подальші дії з ДЕЦ шляхом здійснення консультацій.

9. У разі подання змін, що потребують нової реєстрації (як нової послідовності до оригінального досьє) має бути попередньо присутнє базове подання, яке містить в собі всі чинні документи 2-5 Модулів досьє раніше зареєстрованого лікарського засобу, які були на розгляді в ДЕЦ.

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. При використанні OCR заявник виправляє всі помилки, які можуть з’являтися в розпізнаному тексті, та відповідає за повну ідентичність початкового та розпізнаного текстів, при цьому є прийнятним відсутність гіперпосилання між модулями, якщо його створення є неможливим.

**ІV. Інформація про модулі**

1. Загальний технічний документ ICH (ЗТД) 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 експертом.

Використання розширень вузлів в Україні регулюється такими правилами:

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 2, 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/cc» 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. При направленні реєстраційних матеріалів подається супровідний лист (Cover letter).

Супровідний лист має атрибут операції документа «новий» (new). Рекомендується включити додатковий описовий текст до заголовку гілки для однозначної ідентифікації такого листа, що дасть змогу однозначно ідентифікувати кожну гілку супровідного листа та подання до нього та уникнути дублювання назв супровідних листів в кожній послідовності.

Супровідний лист має містити:

назву, лікарську форму, дозу, пакування, виробника лікарського засобу, заявника, номер та дату заяви, що була подана до МОЗ, номера реєстраційного посвідчення та процедури згідно із поданою заявою;

опис подання, включаючи мету подання документів;

список документів, кількість файлів у поданні;

перелік та обґрунтування відсутності розділів реєстраційного досьє (за потреби);

заява про те, що подання не містить шкідливого програмного забезпечення (вірусів), з описом програмного забезпечення, яке використовувалось для перевірки файлів;

контактні дані відповідальних осіб (організаційних, технічних питань, тощо) пов’язаних з поданням;

засвідчення кваліфікованим електронним підписом представника заявника в Україні для подальшої перевірки;

іншу інформацію (наприклад, інформацію щодо базового подання).

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/cc.

11. Реєстраційна форма подається з атрибутом 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»).

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

Запит від ДЕЦ щодо надання додаткових матеріалів надсилається заявнику електронною поштою та/або можливий для перегляду в Кабінеті заявника, за необхідністю та/або за зверненням заявника надається завірена роздрукована копія.

Подання інформації в електронному форматі у відповідь на зауваження, отримані від ДЕЦ, відповідає тим самим принципам, що й перше подання. Щоб допомогти в управлінні відповідями протягом життєвого циклу eCTD ЛЗ, відповіді згруповують під розширенням вузла у файлі ua-regional.xml. Назва розширення вузла включає регуляторну дію. Рекомендується, щоб заявник надав копію повного переліку питань, отриманих від ДЕЦ, як першу гілку у цьому розділі.

Рекомендується, щоб відповіді були розділені 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. Є можливість подавати відповідь на кожне питання в окремому файлі, але у такому разі використовують розширення вузлів, а заголовки гілок групують та визначають відповіді під розширенням вузла верхнього рівня.

**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 початку з іншої послідовності чисел, причини обґрунтовується у супровідному листі, 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, 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, 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 від заявника з наданням рекомендацій щодо опублікування цих звітів), враховуючи вимоги відповідних нормативно-правових документів, а також відповідає рекомендаціям щодо подачі eCTD. 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 неї  1.4. 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  Підтвердження того, що всі зміни щодо якості лікарського засобу були внесені відповідно до положень розділу VІ Порядку № 426 та препарат відповідає чинним вимогам до якості  Діючі 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 під час зміни заявника це перелік місць розташування підтверджуючих документів 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. Під час подання матеріалів, що обґрунтовують виправлення технічної помилки, заявник подає лист у довільній формі, у якому зазначає помилку та обґрунтування щодо її виправлення. В листі має бути зазначено, що заявник в строк до 3 робочих днів після оплати процедури надає матеріали в eCTD відповідно до чинних нормативно-правових актів , які повністю відповідають матеріалам в паперовому форматі, що були надані разом з листом в МОЗ.

Змін, що потребують нової реєстрації рекомендовано подати в рамках існуючого eCTD, як нову послідовність (безперервна нумерація послідовності), або як нове eCTD (послідовність «0000»), якщо заявник обирає окреме керування життєвим циклом ЛЗ.

Зміни, що потребують нової реєстрації можна надати, як нову послідовність у оригінальному eCTD, подавши новий модуль 1, оновлений модуль 2 і новий або оновлений розділ «3.2.P». Якщо «m32p» об’єднано для всіх попередніх зареєстрованих дозувань/лікарських форм, слід надати оновлений розділ, замінивши існуючі документи, де необхідно. Якщо для опису розширення надається окремий «m32p» 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/або 5.

5. Узгодження матеріалів досьє після не рекомендації, зняття з розгляду відбувається у випадку не рекомендації або зняття процедури внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, державної перереєстрації заявник зобов’язується надати в строк до 15 календарних днів з дати затвердження наказу щодо не рекомендації/зняття послідовність, що відновлює статус реєстраційного досьє до відхиленої зміни, для забезпечення актуальності документів реєстраційних матеріалів.

Під час оновлення документів необхідно 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) повинні бути збережені 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 подають 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), на який поширюється eCTD, бажано подавати лише як нову послідовність, включаючи супровідний лист із запитом на відкликання. Атрибут дії «видалити» не використовують для документів. Подання щодо повного відкликання лікарського засобу попередньо узгоджується з ДЕЦ.

**В.о. директора Департаменту цифрових**

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