



## Pitanja i odgovori u svezi elektroničke dokumentacije o lijeku u eCTD i NeeS formatima

### Osnovni pojmovi:

#### Formati elektroničke dokumentacije o lijeku:

**eCTD** - Elektronički zajednički tehnički dokument

**NeeS** - Ne-eCTD elektronička dokumentacija (engl. Non-eCTD electronic Submission)

**Korijenska mapa** – mapa (engl. directory) na najvišoj razini hijerarhije u kojoj se nalaze sekvence eCTD ili NeeS dokumentacije

**Sekvenca** – mapa označena sa četveroznamenkastim brojem (npr. 0000 za početnu sekvencu, 0001 za sljedeće podnošenje dokumentacije o lijeku itd.) u kojoj se nalaze mape modula

**Slijed** – istovrsna mapa za NeeS dokumentaciju, nije obavezna, ali se preporuča.

### 1. Što je elektronička dokumentacija o lijeku?

Dokumentacija o lijeku je dokumentacija potrebna u procesu odobravanja, obnavljanja ili izmjene odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Podnositelji zahtjeva predaju dokumentaciju o lijeku Agenciji za lijekove i medicinske proizvode prema važećem zakonodavstvu. Elektronička dokumentacija o lijeku je dokumentacija o lijeku u jednome od elektroničkih formata: Elektronički zajednički tehnički dokument (eCTD) ili Ne-eCTD elektronička dokumentacija (NeeS).

### 2. Koja je razlika između eCTD i NeeS elektroničke dokumentacije o lijeku?

**eCTD:** eCTD elektronička dokumentacija o lijeku ima XML podršku koja omogućuje praćenje životnog ciklusa ocjene dokumentacije i odobravanja lijeka. eCTD se sastoji od strukture mapa, XML instance i zapisa.

**NeeS:** ne-eCTD elektronička dokumentacija o lijeku (NeeS) ne sadrži XML instancu i ne podržava praćenje životnog ciklusa, a za kretanje kroz dokumentaciju koriste se pregledi sadržaja (engl. table of Contents) i hiperveze ili oznake. Datoteku sa sadržajem za cijelu dokumentaciju treba nazvati ctd-toc.pdf. Datoteke sa sadržajima treba nazvati m1-toc.pdf, m2-toc.pdf, m3-toc.pdf, m4-toc.pdf and m5-toc.pdf i trebaju se nalaziti u odgovarajućoj mapi najviše razine.

### 3. Koje specifikacije i smjernice treba konzultirati prilikom izrade eCTD i NeeS dokumentacije?

Prilikom pripreme eCTD i NeeS dokumentacije o lijeku potrebno je koristiti sljedeće specifikacije:

- EU Module 1 Specification v.1.4, August 2009  
<http://esubmission.emea.europa.eu/eumodule1/docs/EU%20M1%201.4/EU%20M1%20Specifications%20v1.4%20FINAL.pdf>
- ICH M2 EWG Electronic Common Technical Document Specification, July 2008  
[http://estri.ich.org/ectd/eCTD\\_Specification\\_v3\\_2\\_2.pdf](http://estri.ich.org/ectd/eCTD_Specification_v3_2_2.pdf)

Specifikacije se prilikom pripreme NeeS dokumentacije koriste za imenovanje dokumenata i mapa, za pripremu formata dokumenata i u druge tehničke svrhe.

Prilikom pripreme eCTD i NeeS dokumentacije o lijeku potrebno je koristiti sljedeće smjernice:

- Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format: eCTD electronic Submissions  
<http://esubmission.emea.europa.eu/doc/eCTD%20Guidance%20Document%201.0%20FINAL%20FOR%20PUBLICATION.pdf>
- Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format: Non-eCTD electronic Submission (NeeS) for human medicinal products v.2.0, March 2010  
<http://esubmission.emea.europa.eu/doc/NeeS%20eGuidance%20Document%20version%202.0.pdf>
- Practical guidance for the paper submission of regulatory information in support of a marketing authorisation application when using the Electronic Common Technical Document v.1.0, February 2006, URL:  
[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ectd\\_01-20006/ectdpaperv1.0.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ectd_01-20006/ectdpaperv1.0.pdf)

#### **4. Koju inačicu formata PDF dokumenata prirediti za eCTD ili NeeS dokumentaciju o lijeku i koje još formate dokumenata ta dokumentacija uključuje?**

Dokumenti unutar eCTD i NeeS mapa moraju biti u PDF formatu datoteka, u inačici formata zapisa 1.4. Dokumente u mapi radnih dokumenata (engl. working documents) treba pripremiti u MS Word formatu datoteka ili RTF formatu datoteka. Dokumenti moraju biti priređeni tako da im se može pretraživati tekst (izvorni elektronički dokumenti ili digitalizirani uz korištenje OCR tehnike), osim onih kod onih dokumenata kod kojih to nije moguće (certifikati i sl.).

#### **5. Koja je maksimalna veličina pojedinog dokumenta unutar eCTD ili NeeS dokumentacije o lijeku?**

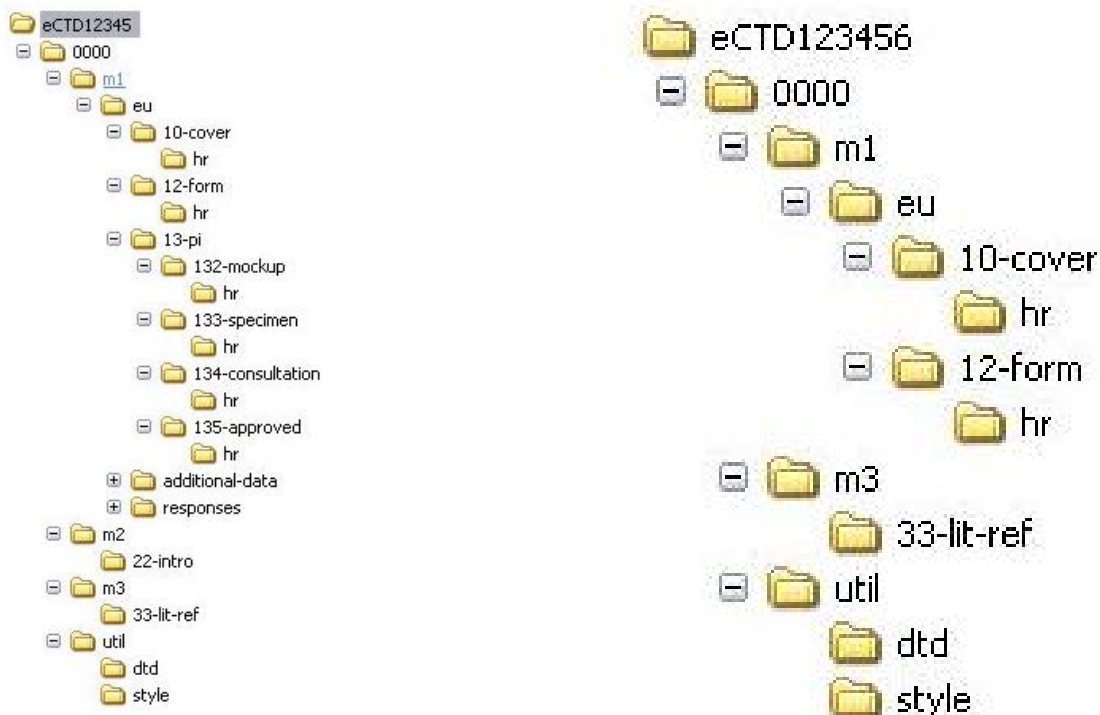
Maksimalna dopuštena veličina pojedinog dokumenta je 100 MB, no preporuča se da se pripremaju manji dokumenti do 10 MB. Veličina dokumenta može se smanjiti korištenjem izvorne elektroničke dokumentacije ili pretvaranjem slike dokumenta u tekstualni dokument OCR-om.

#### **6. Smije li se koristiti zaporka ili kriptiranje za zaštitu pojedinih dokumenata unutar dokumentacije o lijeku ili cijele dokumentacije?**

Korištenje zaporke i kriptiranja nije dopušteno.

#### **7. Kako organizirati eCTD i NeeS dokumentaciju o lijeku?**

**eCTD:** Korijenska mapa za cijelu dokumentaciju o lijeku mora sadržavati mapu sekvence sa mapama sekcija i sa datotekama. Podnositelj zahtjeva ima slobodan izbor pri imenovanju korijenske mape, no tijekom životnog ciklusa lijeka dokumentaciju mora nadalje predavati u istoimenoj korijenskoj mapi. eCTD dokumentacija sadrži pravila za XML instancu u DTD zapisima (engl. Document Type Definition). Ukoliko se podnosi zahtjev prema nacionalnom postupku podnositelj zahtjeva je dužan koristiti DTD paket s podacima za Hrvatsku. Navedeni DTD je objavljen na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Ukoliko se podnosi dokumentacija o lijeku koja je bila predana prema jednome od europskih postupaka, podnositelj zahtjeva mora predati dokumentaciju pripremljenu prema europskom DTD-u.



Slika 1: Struktura eCTD dokumentacije pripremljene prema hrvatskom DTD-u

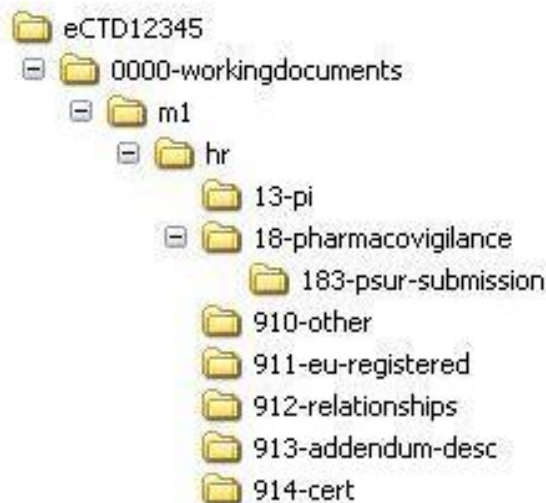


Slika 2. Struktura eCTD-a općenito

**NeeS:** Preporuča se korištenje korijenske mape i mape slijeda (istovrsno sekvenci u eCTD dokumentaciji).

**eCTD i NeeS:** Dokumente koji su specifični za odobravanje lijeka u Republici Hrvatskoj potrebno je uključiti u radne dokumente (engl. working documents). Dokumenti su navedeni u članku 9 Pravilnika o izmjenama i dopunama Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 155/09). i u članku 7 Pravilnika o izmjenama i dopunama Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 155/09).

Mape je potrebno strukturirati na sljedeći način:



Slika 3: Workingdocuments

Oznaka „0000“ u ovom primjeru je oznaka sekvence. Prilikom predaje dokumenata iz mape „workingdocuments“ potrebno je mapu označiti istim brojem sekvence kao i dokumentaciju o lijeku uz koju se predaje specifična dokumentacija za Republiku Hrvatsku. Naziv mape slijedi pravilo: <br. sekvence>-workingdocuments. Ova mapa trebala bi se nalaziti u korijenskoj mapi koja prema nazivu odgovara korijenskoj mapi eCTD-a ili NeeS dokumentacije (ukoliko je NeeS dokumentacija pohranjena u korijensku mapu).

### 8. Što treba predati od dokumentacije o lijeku (ovisno o odobravanju stavljanja gotovog lijeka u promet prema nacionalnom postupku ili europskim postupcima)?

Stupanjem na snagu Pravilnika o izmjenama i dopunama Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 155/09) podnositelji zahtjeva su dobili mogućnost predaje dokumentacije o lijeku u elektroničkom obliku. Uz elektronički oblik potrebno je priložiti module 1-3 u papirnatom obliku, do izmjene navedenog Pravilnika, kada će papirnat oblik postati nepotreban ukoliko se predaje elektronička dokumentacija.

Tabela 1: Predaja dokumentacije o lijeku ovisno o formatu i postupku

MEDIJ	NACIONALNI POSTUPAK	EUROPSKI POSTUPCI	BROJ PRIMJERAKA
cjelovita dokumentacija o lijeku na papiru, radni dokumenti na CD-u ili DVD-u	M1-M5 u papirnatom obliku + hrvatski radni dokumenti u elektroničkom obliku	M1-M5 u papirnatom obliku + hrvatski M1 u papirnatom obliku + hrvatski radni dokumenti u elektroničkom obliku	1x
M1-M3 na papiru, elektronička dokumentacija o lijeku i radni dokumenti na CD-u ili DVD-u	M1-M3 u papirnatom obliku + eCTD sa hrvatskim DTD-om ili NeeS + hrvatski radni dokumenti u elektroničkom obliku	izvorni M1-M3 u papirnatom obliku + hrvatski M1 u papirnatom obliku + eCTD s europskim DTD-om ili NeeS + hrvatski radni dokumenti u elektroničkom obliku	1x

8.1. Ukoliko se predaje dokumentacija o lijeku za davanje, obnovu ili izmjenu odobrenja prema nacionalnom postupku i na papiru – potrebno je predati cjelovitu dokumentaciju o lijeku na papiru i radne dokumente u elektroničkom obliku na CD ili DVD mediju (Slika 3). Dokumentacija se predaje u jednom primjerku.

8.2. Ukoliko se predaje dokumentacija o lijeku na papiru za davanje i obnovu ili izmjenu odobrenja za lijek koji ima odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet u državama Europske unije, dano na temelju centraliziranog postupka, postupka međusobnog priznavanja ili decentraliziranog postupka – potrebno je predati cjelokupnu izvornu dokumentaciju na papiru, uz hrvatski modul 1 na papiru, te radne dokumente u elektroničkom obliku na CD ili DVD mediju. Dokumentacija se predaje u jednom primjerku.

8.3. Ukoliko se predaje elektronička dokumentacija o lijeku za davanje, obnovu ili izmjenu odobrenja prema nacionalnom postupku – potrebno je predati eCTD ili NeeS dokumentaciju i elektroničke radne dokumente za zadnju važeću sekvencu ili slijed na CD ili DVD mediju (struktura na slici 3) i kopije modula 1 – 3 u papirnatom obliku. eCTD dokumentaciju o lijeku je potrebno izraditi prema DTD-u koji sadrži hrvatske elemente, a NeeS dokumentaciju o lijeku prema istovrsnoj strukturi mapa kakvu ima eCTD. Dokumentacija se predaje u jednom primjerku.

8.4. Ukoliko se predaje elektronička dokumentacija o lijeku za davanje i obnovu ili izmjenu odobrenja za lijek koji ima odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet u državama Europske unije, dano na temelju centraliziranog postupka, postupka međusobnog priznavanja ili decentraliziranog postupka – potrebno je predati izvornu eCTD ili NeeS dokumentaciju o lijeku i radne dokumente za zadnju sekvencu ili slijed, strukturirane prema slici 3, na CD ili DVD mediju te kopije izvornih modula 1 -3 i hrvatskog modula 1 na papiru.

U budućnosti se očekuje ukidanje kopija na papiru za sve predaje (8.1 – 8.4). Nakon pridruživanja Hrvatske zajednici zemalja Europske unije Specifikacija modula 1 sadržavat će i hrvatske elemente, pa neće biti potrebe za zasebnim hrvatskim DTD-om.

## 9. Na kojem mediju predati elektroničku dokumentaciju o lijeku?

Elektroničku dokumentaciju o lijeku potrebno je predati na tvrdim optičkim CD ili DVD medijima. Ukoliko cijela dokumentacija o lijeku ne stane zbog kapaciteta medija na jedan medij, potrebno je dokumentaciju na medije snimiti tako da na jedan medij stane barem jedan modul u cijelosti.

## 10. Kako označiti medije koji se predaju?

Na omotu medija (tvrdi plastični omot CD ili DVD medija) trebaju se nalaziti sljedeći podaci:

Broj postupka (ako postoji)	<b>npr. DE/H/512/01/001/DC</b>
Podnositelj zahtjeva	<b>Naziv podnositelja zahtjeva</b>
Proizvođač gotovog lijeka	<b>Naziv proizvođača</b>
Kod ATK	<b>npr. L01CA01</b>
Vrsta zahtjeva	<b>npr. davanje odobrenja</b>
Naziv proizvoda	<b>npr. Čudotvorna pilula</b>
Djelatna tvar (INN)	<b>npr. Pioglitazon hidroklorid</b>
Datum dostave dokumentacije	<b>12.01.2006</b>
Format	<b>eCTD ili NeeS</b>
Sekvence	<b>sadržane sekvence ili slijedovi</b>

## 11. Kako nastaviti nakon predaje osnovne dokumentacije za registraciju ili obnovu odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet?

Ukoliko je predana osnovna NeeS elektronička dokumentacija o lijeku, prilikom sljedeće predaje dokumentacije o lijeku za isti lijek potrebno je predati dokumentaciju u NeeS ili eCTD formatu. Ukoliko je predana osnovna eCTD dokumentacija o lijeku, prilikom sljedeće predaje dokumentacije o lijeku za isti lijek potrebno je predati dokumentaciju isključivo u eCTD formatu.

Ukoliko se predaje eCTD dokumentacija za više izmjena potrebno ju je kopirati u onoliko korijenskih mapa, s pripadajućim sekvencama prema životnom ciklusu pojedine korijenske mape, koliko je bilo predano korijenskih mapa na početku životnog ciklusa lijekova.

## **12. Kako se osigurati da će elektronička dokumentacija o lijeku proći tehničku validaciju u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode?**

Uz provjeru valjanosti zahtjeva, elektronička dokumentacija o lijeku podliježe i tehničkoj validaciji prema europskim kriterijima.

- EU kriteriji za validaciju NeeS dokumentacije o lijeku  
EU NeeS validation criteria v.1.0, August 2009, URL:  
<http://esubmission.ema.europa.eu/doc/index.html>  
<http://esubmission.ema.europa.eu/doc/EU%20NeeS%20validation%20Criteria%20v1.0.pdf>
- EU kriteriji za validaciju eCTD dokumentacije o lijeku  
eCTD validation criteria v.2.1, April 2009, URL:  
<http://esubmission.ema.europa.eu/doc/index.html>  
<http://esubmission.ema.europa.eu/doc/EU%20Validation%20Criteria%20v2.1%20-%20April%202009.pdf>

Preporuča se da podnositelji zahtjeva sami provedu tehničku validaciju prije predaje dokumentacije o lijeku. Tehnička valjanost elektroničke dokumentacije o lijeku se može provjeriti besplatnim validatorima. Provjera elektroničke dokumentacije o lijeku antivirusnim programom je obavezna.