



МЕНЕДЖМЕНТ

14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-54-59

Формат электронного общего технического документа как основа единого фармацевтического рынка Евразийского экономического союза

А.А. Таубэ, к.фарм.н., А.Ю. Левашова

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

Введение. В связи с ратификацией Решения Комиссии ЕАК по обращению лекарственных средств с 1 января 2021 г. сформируется общий фармацевтический рынок ЕАЭС и регистрационные досье на лекарственные средства будут приниматься в электронном виде эОТД в XML-формате. Это связано в том, что страны – участницы ЕАЭС будут обмениваться информацией о лекарственных средствах и результатах их в рамках информационной интегрированной системы. В настоящий момент в соответствии с законодательством РФ заявление на регистрацию также подается в электронном виде, в формате PDF. Формат XML применяется в ЕС с 2003 г., но не используется в РФ. Для продолжения обращения зарегистрированных ЛП на территории ЕАЭС необходимо до 31.12.2025 привести регистрационное досье в соответствие с требованиями ЕАЭС. С 1.01.2021 заявления на регистрацию ЛП будут приниматься только по законодательству ЕАЭС. В связи с этим перед российскими предприятиями – держателями регистрационных удостоверений стоит задача перевода всех регистрационных досье в формат XHTML-файлов. Целью исследования явился анализ рынка предложений по установке программного обеспечения для преобразования документов в необходимый формат и разработка рекомендаций для предприятий – держателей регистрационных удостоверений (РУ) по принятию необходимых решений. Были изучены коммерческие предложения трех компаний – производителей программного обеспечения и в рамках ситуационного анализа разработаны рекомендации для предприятий – держателей РУ.

Цель исследования. Анализ рынка предложений по установке программного обеспечения для преобразования документов в необходимый формат и разработка рекомендаций для предприятий – держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) по принятию необходимых решений.

Заключение. Рассмотрены факторы, влияющие на принятие решений руководителями фармацевтических организаций по выбору предложений по установке программного обеспечения для преобразования документов регистрационного досье в необходимый формат по правилам ЕАЭС. Изучены последствия различных принимаемых решений. Разработаны рекомендации для компаний – держателей РУ для подачи электронного регистрационного досье по правилам ЕАЭС.

Ключевые слова: эОТД, регистрация ЛС в ЕАЭС, регистрационное досье, CALS/PLM, eCTD, нормативно-правовое регулирование обращения лекарственных средств

The electronic common technical document format as the basis for a single pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union

A.A. Taube, Cand. of Sci. (Pharm.), A.Yu. Levashova

Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical University

Background. Due to ratification of the Decision of the EAC Commission on the circulation of medicinal products, a common EAEU pharmaceutical market will be formed, and registration dossiers will be accepted in electronic form of eCTD in XML format starting from January 1, 2021. It is related to the fact that the EAEU member states will exchange information on medicinal products and their results within the framework of an information integrated system. An application for marketing authorization is now submitted in electronic form in PDF format in accordance with the legislation of the Russian Federation. The XML format has been used in the EU since 2003, but not in the Russian Federation. To continue circulation of authorized medicinal products on the territory of the EAEU, it is necessary to bring the registration dossier in accordance with the requirements of the EAEU by December 31, 2025. Beginning on January 01, 2021, applications for marketing authorization of medicinal products will be only accepted under the legislation of the EAEU. In this regard, Russian enterprises – marketing authorization holders have been tasked with converting all registration dossiers to XHTML files. The study is aimed to analyse the market for proposals for installation of software to convert documents to the required format and development recommendations for enterprises – marketing authorization (MA) holders – for making the necessary decisions. Commercial proposals of three software companies were studied and recommendations were developed for enterprises – MA holders within the framework of a situation analysis.

Purpose of the study. To analyse the market for proposals for installation of software to convert documents to the required format and development recommendations for enterprises – marketing authorization (MA) holders for making the necessary decisions.

Conclusion. The study identified factors that have an impact on the decision-making of the heads of pharmaceutical organizations regarding the choice of proposals for installation of software to convert registration dossier documents to the required format according to the rules of the EAEU. It investigated the consequences of various decisions. Recommendations have been developed for companies – MA holders for submitting an electronic DMF in accordance with the EAEU rules.

Key words: eOTD, registration of drugs in the EAEU, registration dossier, CALS/PLM, eCTD, legal regulation of circulation of medicinal products

ВВЕДЕНИЕ

Российская Федерация в 2014 г. ратифицировала договор о создании Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [1]. Целями создания ЕАЭС являются: более тесное сотрудничество и повышение конкурентоспособности экономик государств-членов и создание условий для развития экономик государств-членов в интересах повышения жизненного уровня их населения. С января 2017 г. ЕАЭС сформировал нормативно-правовую базу для объединения рынка обращения лекарственных средств. В связи с этим в значительной мере изменения коснулись процедур регистрации, перерегистрации, внесения изменений в регистрационное досье на лекарственные препараты (ЛП). В связи с появлением общего пространства возникает необходимость в более широком использовании электронного информационного пространства, а также расширении возможностей интегрированной информационной системы.

Решение ЕАК № 78 от 03.11.2016 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [2], которое станет обязательным для всех государств – членов ЕАЭС с 1 января 2021 г., предполагает общий фармацевтический рынок. Одним из главных положений данного Соглашения является переход регистрации лекарственных средств от национальных требований к наднациональным требованиям ЕАЭС. В качестве основных достоинств принятия решения о вступлении в ЕАЭС в области регистрации лекарственных средств можно привести: гармонизацию правовой и нормативной баз РФ в сфере обращения лекарственных средств с международными стандартами и правовыми, нормативными актами Евразийского экономического союза, которая позволит установить надежный контроль для предотвращения поступления на фармацевтический рынок России некачественных,

неэффективных и небезопасных лекарств; преодоление технических барьеров, препятствующих выводу отечественных препаратов на зарубежные рынки и свободное обращение их на территории Союза; предполагаемое упрощение процедур, связанных с регистрацией за счет отсутствия дублирующих исследований в каждом государстве-члене.

В настоящее время регистрация лекарственных препаратов может осуществляться как по национальной процедуре, так и по процедуре ЕАЭС до 31 декабря 2020 г. С 1 января 2021 г. регистрация препаратов должна осуществляться только по процедуре ЕАЭС. Препараты, которые зарегистрированы по национальной процедуре государств – членов ЕАЭС, будут обращаться на территории страны, по правилам которых они зарегистрированы, до окончания действия их регистрационных удостоверений, но не позднее чем до 31 декабря 2025 г. Все лекарственные препараты, которые

зарегистрированы до 31 декабря 2020 г., должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 г. При приведении документов в соответствие с требованиями Союза производители лекарственных средств могут одновременно внести изменения в регистрационное досье.

Создание единого фармацевтического рынка предполагает функционирование единого информационного пространства и электронную передачу документов между регуляторными органами и экспертными организациями стран-участниц. В связи с этим возникает необходимость, помимо полной гармонизации требований к оформлению документов, в едином электронном документообороте при регистрации ЛП и ведении единого реестра зарегистрированных лекарственных средств [3, 4]. В соответствии с этим было принято Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30 июня 2017 г. № 79 «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения» [3], согласно которому производитель обязан подать регистрационное досье на лекарственный препарат в формате электронного общего технического документа (эОТД, Electronic Common Technical Document, eCTD). Для этого требуется специализированное программное обеспечение XML. Спецификация eCTD разработана Международным советом по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтической продукции (ICH) [5], является международно признанным для стран – участниц ICH и представляет собой электронный пакет документов, позволяющий передавать файлы от заявителя регуляторному органу при регистрации лекарственных средств. Основным его техническим компонентом является высокоуровневая структура папок, которые необходимо

заполнять. «Структура» досье создается в XML-формате и содержит данные о файлах и информацию об их полном жизненном цикле для системы получателя. В странах ЕС eCTD-формат подачи используется при централизованной авторизации ЛП с 2003 г. [6]. В РФ действует похожий принцип [7].

XML-формат (/ˌɛks em 'el/, англ. eXtensible Markup Language) – расширяемый язык разметки. Рекомендован Консорциумом Всемирной паутины (W3C) [8]. Спецификация XML описывает XML-документы и частично – поведение XML-процессоров (программ, читающих XML-документы и обеспечивающих доступ к их содержимому). Данный формат удобен для создания и обработки документов программами и одновременно для чтения и создания документов человеком [8].

В Российской Федерации в настоящий момент подача регистрационного досье осуществляется без использования eCTD XML-формата. По национальным требованиям подача досье осуществляется через сайт ГРЛС [9]. Производитель заполняет заявление о государственной регистрации, внесении изменений, перерегистрации и пр., затем загружает каждый документ из досье в отдельный раздел в формате PDF. Заявитель может создать в личном кабинете все возможные виды заявлений по регистрации лекарственных средств. Необходимо выбрать тип заявления из указанного перечня. Регистрационное досье подается в формате eCTD, так же как и в ЕАЭС, но без использования XML-формата. При загрузке информации ни один из подразделов не должен оставаться пустым (без PDF-файла). После загрузки всех документов необходимо сохранить досье и распечатать заявление и загрузить его в досье на портале ГРЛС. Далее заявителю следует направить в МЗ РФ печатную версию регистрационного досье на лекарственное средство. Также заявителю необходимо помнить о том, что печатная версия досье не должна отличаться

от электронной. Электронное регистрационное досье представляет собой отсканированную печатную версию того же досье. Пока в МЗ РФ не поступит печатная версия регистрационного досье на лекарственное средство отсчет выделенного времени на процесс регистрации не начнется.

В отличие от подачи досье в РФ, ЕАЭС предъявляет требования к загрузке файлов в систему не в известном всем и легко конвертируемом PDF-формате, а в новом XML-формате в соответствии со стандартом «Extensible Markup Language (XML) 1.0 (Fifth Edition)». При подаче на регистрацию досье проходит валидацию с помощью специальной машины по следующим критериям: все файлы должны быть в формате PDF; XML-файл должен соответствовать схеме R.022 (XSD); у всех файлов должен быть установлен код вида документа; набор документов должен соответствовать выбранной процедуре (препарату); должны отсутствовать поврежденные файлы; должен быть последовательный порядковый номер досье.

Для конвертации в XML-формат производителю лекарственных средств необходимо специальное программное обеспечение, которое позволит специалистам по регистрации выполнить загрузку досье в вышеуказанном формате. Данный формат давно используется в странах ЕС и в США, но для РФ это совершенно новая и малоизученная практика. Так, например, по состоянию на сентябрь 2019 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации было отклонено 18 заявлений на регистрацию лекарственных препаратов в связи с тем, что комплектация досье производителей не соответствовала правилам ЕАЭС (в виде электронных кодов, которые должны содержать все документы в досье). Поэтому экспертная организация ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России ввела в действие официальную бесплатную процедуру технической проверки досье

в XML-формате для минимизирования отказов в регистрации. Поэтому необходимо внедрять на предприятии высокотехнологичные программные обеспечения.

Программное обеспечение (ПО) возможно создать на предприятии самостоятельно при условии имеющегося крупного отдела IT-технологий с высококвалифицированным персоналом, или существует вариант приобретения уже готового программного обеспечения.

На момент 18.11.2019 по требованиям ЕАЭС зарегистрировано всего 6 лекарственных препаратов (4 оригинальных и 2 комбинированных), произведенных крупными иностранными фармацевтическими компаниями, например Glaxo Operations UK Limited. Там же зарегистрировали первый лекарственный препарат в ЕАЭС в мае 2019-го. В РФ по состоянию на 21.11.2019 был зарегистрирован первый препарат отечественного производства [2]. В то же время, согласно данным сайта ГРЛС по состоянию на 18.11.2019, количество действующих зарегистрированных регистрационных удостоверений на лекарственные препараты российского производства составляет 10205 штук, а на момент августа 2019-го в рамках приведения досье в соответствие с требованиями Союза в Минздрав Российской Федерации поступило всего 27 заявлений, что составляет всего 0,26% от всех действующих препаратов.

Цель исследования. Анализ рынка предложений по установке программного обеспечения для преобразования документов в необходимый формат и разработка рекомендаций для предприятий – держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) по принятию необходимых решений.

Результаты и обсуждение. Для решения задачи создания и загрузки регистрационного досье в формате эОТД по правилам ЕАЭС у производителей – держателей РУ имеется два основных выхода:

- Приобретение готового ПО.
- Создание собственного ПО.

В случае выбора производителем второго варианта решения проблемы, т.е. создания собственного ПО, может возникнуть ряд сложностей. Создание собственного ПО недоступно для представителей вследствие высоких финансовых затрат, т.к. создание программного обеспечения является достаточно дорогостоящим, к тому же необходим крупный штат IT-специалистов, которые будут задействованы в написании программы. Во-вторых, для производителей крупного бизнеса данный вариант является возможным при условии наличия квалифицированного IT-отдела, имеющего опыт в разработке и создании подобного ПО.

Помимо этого, разработка любого программного обеспечения связана с определенными рисками той или иной степени, которые различаются в зависимости от характера разрабатываемого проекта. Основными рисками, которые могут возникнуть, являются:

Некорректное техническое задание на проект, которое содержит в себе нечеткие, неясные, неосуществимые требования, что впоследствии может привести к несоответствующей реализации проекта. Например, неудобный пользовательский интерфейс, который затрудняет работу из-за своей сложной функциональности, из-за чего работа будет менее эффективной.

Технологические. Сначала IT-специалисты создают прототип программного обеспечения, который необходимо протестировать персоналу предприятия, чтобы выявить ошибки. Не всегда можно предсказать, какое количество времени займет доработка прототипа и когда будет создано готовое ПО.

Аппаратные и программные ресурсы, необходимые для реализации проекта. Возможность отсутствия некоторых аппаратных средств, необходимых для разработки программного продукта. Для недостающего оборудования следует привести его обоснование и учесть время на закупку, поставку и установку.

Даже если производителем будет произведена оценка возможных рисков при разработке программного обеспечения, в среде гибкой разработки никто не застрахован от рисков, возникающих из-за ошибок проектной команды, неверного планирования, сбоев в рабочем процессе и неожиданных изменений в процессе работы над продуктом.

В случае выбора производителем первого варианта решения проблемы, т.е. приобретения готового ПО, перед компанией представляется совершенно другой подход. В данном случае риски минимизируются, т.к. производители препаратов приобретают полностью готовое и отлаженное программное обеспечение, поэтому компаниям проще закупить готовое ПО, чем разработать собственное.

Для реализации данного решения руководство предприятия дает задачу специалистам по регистрации найти производителей готового ПО и запросить коммерческие предложения. Лица, принимающие решения, специалисты по регистрации и приглашенный сотрудник из IT-отдела разрабатывают критерии выбора ПО. Нами предложены следующие критерии:

- стоимость;
- функция выгрузки досье в электронный XML-формат;
- обучение сотрудников;
- удобный и простой для использования интерфейс;
- возможность обновления ПО в соответствии с изменениями в нормативно-правовых актах;
- хранение и защита данных;
- возможность сжимать большие PDF-файлы для загрузки на сайт, который ограничивает размеры загружаемых документов;
- экспорт в PDF и XML;
- дополнительные услуги.

При анализе коммерческих предложений разработанных программных продуктов выявлена возможность создания системы автоматизации следующих процессов (табл. 1). Система является модульной, т.е. она состоит из различных модулей,

ТАБЛИЦА 1. Основные функции программного обеспечения		
п/п	Наименование функции	Назначение
1	Выделенный модуль для выгрузки досье в электронный XML-формат	Позволяет переводить файлы в соответствии со структурой электронного документа R.022 (версия 1.0.0) для последующей передачи в экспертную организацию
2	Создание и хранение регистрационных досье продуктов	Владелец документа подготавливает документ для согласования (если необходимо), формируя список или выбирая предварительно сформированный список
3	Подготовка документов досье	Владелец документа также может решить, что согласование не требуется, и авторизовать документ
4	Управление согласованием документов, входящих в состав досье	В программе на едином экране отображаются досье и комплекты документов, находящихся в работе
5	Отслеживание сроков подачи и сроков действия досье	Сотрудник, имеющий доступ к досье, в любой момент может увидеть текущее состояние процесса регистрации продуктов, а также сроки действия и нормативные сроки регистрации
6	Регистрация взаимодействия с экспертной организацией и фиксация замечаний	Предусмотрен механизм фиксации взаимодействия с экспертной организацией. Сотрудники отдела регистрации фиксируют отправку и получение сообщений от контролирурующих органов. По результатам взаимодействия поданные комплекты документов изменяют статус
7	Управление файлами и версиями документов в досье	Пользователь видит актуальные версии, предыдущие уходят на хранение в архив
8	Разграничение доступа пользователей к документам досье	Пользователь видит объем информации в рамках своих должностных обязанностей
9	Конфиденциальность	Безопасность и сохранность данных управляется IT-службой компании-покупателя, т. к. сервер 1С размещается на предприятии. Автономная работа, обеспечивающая защиту конфиденциальных данных
10	Модуль чек-лист-отслеживания	Модуль бизнес-процессов, который позволяет распределять задачи по наполнению регистрационного досье. Доступные страницы: планирование/чек-лист, задачи

каждая из которых выполняет определенные функции. Данные модули являются обязательными для приобретения, т. к. обеспечивают нормальную работу программы. В основе одного из предлагаемых на рынке программных продуктов лежит ролевая модель, применяемая в большинстве фармацевтических компаний. Участники процесса регистрации имеют ограниченный

доступ и выполняют функции, отведенные им ролью в каждом конкретном досье. Предлагаются следующие роли: Контролер досье, Владелец документа, Экспертная группа, Наблюдатели.

Все файлы досье находятся во внутренней файловой системе и организованы согласно выбранной структуре. Доступ к внутренней файловой системе ограничен.

В системе хранятся как актуальные, так и архивные документы досье. Благодаря этому можно проследить полный жизненный цикл досье.

Важным для ДРУ является фактор технической поддержки. Организация – поставщик ПО должна осуществлять сопровождение системы, исправление ошибок и консультации, поставлять пользователям новые версии программного обеспечения с расширенным функционалом.

Для ДРУ, работающих более чем в одной стране ЕАЭС, будет интересно установить веб-ориентированную систему с возможностью использования из любой страны ЕАЭС. На рынке представлены ПО, когда в одной системе можно собирать регистрационное досье для разных стран, используя шаблоны для форматов «ОТД-Россия», «СТД» и др.

Выделенные возможные дополнительные функции, предлагаемые к установке ПО, представлены в табл. 2.

Проведенный анализ позволил сформулировать рекомендации для руководителей фармацевтических предприятий. При принятии решения о закупке ПО, а не собственной разработке, при которой потребовались бы большие материальные затраты и квалифицированный штат сотрудников, следует учитывать:

1. Приобретение готового ПО является не единоразовой закупкой, а требует ежегодных платежей за его использование.

2. Существует возможность того, что компания – производитель ПО может увеличить стоимость ежегодного обслуживания по своему усмотрению, если иное не прописано в договоре.

3. Вероятность, что компания – производитель ПО прекратит выпуск и поддержку ПО и придется искать нового производителя и повторно закупать ПО, что принесет большие убытки.

4. При увеличении количества сотрудников, которым будет

ТАБЛИЦА 2. Дополнительные функции ПО компании

п/п	Функции	Назначение
1	Модуль переписки с уполномоченным органом	Регистрирует переписку, которая включает подачу РД, замечания и дополнительные запросы, с уполномоченным органом. Возможность анализа отказов/замечаний
2	Модуль библиотеки утвержденных документов	Позволяет хранить полученные из уполномоченного органа документы, учитывая историю изменений, и предоставлять доступ другим заинтересованным службам (например, маркетологам или регистрации за рубежом)
3	Модуль совместного редактирования	Позволяет запускать на совместное редактирование всю загруженную документацию
4	Модуль просмотра e-mail	Позволяет осуществлять просмотр загруженных писем в систему в формате EML
5	Возможность автозаполнения досье на основе eCTD ICH	Сотрудник в рамках своих должностных обязанностей

необходимо пользоваться ПО, увеличится стоимость ежегодного обслуживания ПО.

5. Программное обеспечение, как правило, состоит из крупных функциональных частей, поэтому может быть первоначально очень сложным для восприятия сотрудниками, для чего необходимо произвести обучение персонала, что потребует дополнительных затрат.

Однако закупка готового ПО позволит:

1. В короткие сроки подать на регистрацию досье на лекарственные препараты по правилам ЕАЭС.
2. Упростить сбор документации для досье, т.к. документы будут загружаться сотрудниками других подразделений сразу в ПО.
3. Станет возможным загрузка, внесение изменений и согласование документов прямо в программе, что значительно сэкономит время работы.
4. Хранить документы, полученные от уполномоченного органа, в библиотеке ПО.
5. Контролировать все действия и актуальность всех документов при регистрации.
6. Оперативно обновлять ПО в соответствии с изменениями ГРЛС и ЕАЭС.
7. Отслеживать сроки подачи и сроки действия досье.

8. Фиксировать взаимодействия с экспертной организацией.

9. Оптимизировать работу не только отдела регистрации, но и других отделов, участвующих в сборе досье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены факторы, влияющие на принятие решений руководителями фармацевтических организаций по выбору предложений

по установке программного обеспечения для преобразования документов регистрационного досье в необходимый формат по правилам ЕАЭС. Изучены последствия различных принимаемых решений. Разработаны рекомендации для компаний – держателей РУ для подачи электронного регистрационного досье по правилам ЕАЭС. 

ИСТОЧНИКИ

1. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (заключено в Москве 23.12.2014).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (в редакции решения Совета Евразийской экономической комиссии от 14.06.2018 №55) [электронный ресурс]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21122016_78, свободный (дата обращения: 17.07.2019).
3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30 июня 2017 г. №79 «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения» [электронный ресурс]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01414223/clcd_04072017_79, свободный (дата обращения: 18.11.2019).
4. Порядок формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза [электронный ресурс]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/011780/ria_27082015_att.pdf (дата обращения: 17.07.2019).
5. ICH Guidance for Industry, ICH M4. Organization of the CTD.
6. Кошечкин К.А., Рычихина Е.М. Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):122–125.
7. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 22.12.2014 №429-ФЗ. Электронный документ: по информационной системе «Консультант» (дата обращения: 24.05.2017).
8. <https://www.w3.org/TR/xml/> [электронный ресурс]. Дата обращения: 16.12.2019.
9. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.