

Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными

К. А. Кошечкин, Е. М. Рычихина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 24.01.2017 г. Принята к печати 29.05.2017 г.

Резюме: Подготовлен обзор международного опыта применения информационных технологий для управления фармацевтическими данными. Изучена возможность внедрения CALS/PLM-технологий для информатизации фармации на примере внедрения формата регистрационного досье eCTD. Рекомендованы направления работы по переходу на аналогичный формат в рамках работы регуляторных органов Российской Федерации и применению его для формирования единого рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза. Приведена краткая характеристика модулей, входящих в общий технический документ, и их наполнение, а также общие принципы создания электронной версии согласно данному формату. Применение единого электронного формата предоставления досье позволит автоматизировать контроль за полнотой направляемых документов, интегрировать информационные системы разработчиков лекарственных препаратов и регуляторных органов.

Ключевые слова: регистрационное досье; CTD; eCTD; OTD; информатизация фармации; CALS/PLM-технологии.

Библиографическое описание: Кошечкин КА, Рычихина ЕМ. Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 122–125.

После технологических революций XX века современная цивилизация вошла в стадию глобализации. На этом этапе развития достижения в улучшении общественного здоровья в одной стране имеют последствия для всего мирового сообщества. Соответственно, существуют неоспоримые доводы в пользу организации эффективного международного сотрудничества в сфере здравоохранения, и такое сотрудничество является необходимой основой устойчивого развития. В соответствии с Договором о Евразийском экономическом союзе (ЕврАзЭС) от 29 мая 2014 года [1] информационное взаимодействие уполномоченных органов стран-участников ЕврАзЭС друг с другом, а также с Евразийской экономической комиссией, осуществляется в рамках реализации общих процессов средствами интегрированной информационной системы внешней и взаимной торговли, а также создаваемой на основе расширения ее функциональных возможностей интегрированной информационной системы.

Согласно проекту Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств (ЛС) в рамках ЕврАзЭС [2] определены единые требования к порядку регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье и экспертизы лекарственных препаратов (ЛП). В целях формирования общего рынка ЛС в рамках ЕврАзЭС определены требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, предоставляемого на регистрацию ЛП. Таким образом, определен стандарт предоставления информации о ЛП, согласованный на международном уровне и гармонизированный с требованиями регуляторных органов развитых стран.

Регистрационное досье в формате общего технического документа основано на практике приме-

нения за рубежом ряда международных стандартов и спецификаций. В них описаны и регламентированы базовые технологии представления данных и управления этими данными, а также регламентированы информационные модели для различных предметных областей.

Спецификация CTD (англ. Common Technical Document — Общий технический документ) является одним из стандартов для обмена информацией о ЛП. Данная спецификация была разработана для досье при регистрации ЛП и применяется в Европе, Японии и США. Этот формат является международно признанным для подготовки документов, касающихся новых препаратов, для подачи в региональные регуляторные органы вышеупомянутых стран. Он был разработан EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам), FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, США) и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (Ministry of Health, Labour and Welfare, Япония). Стандарт CTD утвержден ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека).

Спецификация CTD включает в себя 5 модулей. Первый из них является специфичным для страны, где используется документ, сформированный с соблюдением данного стандарта. Модули 2, 3, 4 и 5 предназначены для использования во всех странах, принявших данный формат для обмена информацией. Национальные регуляторные органы стран, использующих данный формат, публикуют методи-

ческие рекомендации, которые предназначены для обеспечения корректности формирования модулей документа и его пригодности для регуляторных органов.

Модуль № 1 содержит административную информацию, такую как формы заявлений или предлагаемые макеты этикетки. Содержимое и формат этого модуля задаются регуляторными органами каждой из стран.

Модуль № 2 содержит выдержки из остальных модулей общего технического документа. Он включает вводную часть с общей информацией о фармацевтических характеристиках, фармакологическую группу, вид действия и предлагаемого клинического использования. Также в этот модуль включены обзоры по доклиническим и клиническим исследованиям, представленным в досье. Остальные подразделы этого модуля содержат в себе заключения, предлагаемые заявителем на основе представляемых данных. Эти заключения относятся к трем следующим модулям документа: заключение по качеству, заключение по доклиническим испытаниям и заключение по клиническим испытаниям.

Модуль № 3 содержит подробную информацию по качеству препарата. Во-первых, это информация о лекарственных субстанциях, используемых в составе препарата. Для них должна быть включена информация о названии, структуре, общих свойствах. Указан производитель, приведено описание производственного процесса и его контроля. Описан контроль материалов, контроль критических этапов и промежуточной продукции, валидация процесса производства и/или его оценка. Также описывается разработка производственного процесса. Указываются сведения о примесях. Приводятся данные о контроле лекарственных веществ: спецификация, аналитические методики, валидация аналитических методик, аналитические протоколы нескольких серий, обоснование спецификации. Перечисляются требуемые стандартные образцы или вещества. Приводится характеристика системы упаковки/упорки, определение стабильности. Также в этот модуль включаются резюме относительно стабильности и выводы.

Сведения о ЛП включают описание и состав ЛП, сведения о фармацевтической разработке, используемые вспомогательные вещества. Сведения о процессе разработки состава, физико-химические и биологические свойства, данные о разработке производственного процесса, разработке системы упаковки/упорки, микробиологические характеристики, совместимость с другими ЛП.

Также указываются производители используемых компонентов, состав на серию, описание производственного процесса и его контроля, контроль критических этапов и промежуточной продукции, валидация процесса и/или его оценка. Информация о том, как проводится контроль вспомогательных веществ, спецификации, аналитические методики, валидация аналитических методик, обоснование спецификаций, указываются вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения, новые вспомогательные вещества. Описываются применяемые стандартные образцы и вещества. Дополнительно при необходимости предоставляются сведения о технических средствах и оборудовании, необходимых для осуществления контроля качества. Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов. Предоставляются копии использованных литературных источников.

Модуль № 4 содержит отчеты о доклинических исследованиях. В нем представлены отчеты об исследовании, первичная фармакодинамика, вторичная фармакодинамика, фармакология безопасности, фармакодинамические лекарственные взаимодействия. Фармакокинетика препарата описывается на основании аналитических методов и отчетов относительно их валидации по всасыванию, распределению и метаболизму. Исследования по токсикологии включают в себя токсичность при введении однократной дозы, токсичность при введении повторных доз, генотоксичность, канцерогенность, репродуктивную и онтогенетическую токсичность, местную переносимость и другие исследования токсичности. Все сведения подтверждаются копиями использованных литературных источников.

Модуль № 5 включает перечень проведенных клинических исследований и сами протоколы проведения клинических исследований. Перечень всех клинических испытаний, представленный в виде таблицы, а также отчеты о клинических испытаниях, отчеты о биофармацевтических исследованиях, отчеты об исследованиях, которые касаются фармакокинетики при использовании биоматериалов человека. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности. Отчеты о пострегистрационном опыте применения. Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов. Копии использованных литературных источников [3, 4].

Стандарт CTD был создан еще до повсеместного перевода информации в электронный вид. Его логическим развитием стала спецификация eCTD (Electronic Common Technical Document, Электронный общий технический документ), которая предназначена для передачи информации между участниками фармацевтической индустрии и регуляторными органами в электронном виде. Он был разработан также в рамках работы ICH, а именно ICH M2 EWG (The International Conference on Harmonisation Multidisciplinary Group 2 Expert Working Group, Мультидисциплинарная экспертная рабочая группа № 2) и принят 1 января 2008 года в FDA в качестве формата, необходимого для предоставления электронной информации. К настоящему моменту в FDA в данном формате было передано более 100 тыс. электронных записей, объявлено о разработке законодательной базы для придания этому формату статуса официальных требований к предоставлению информации. Переход на стандарт eCTD будет осуществлен с мая 2017 года по май 2018 года для разного типа досье. В ЕМА осуществляется прием документов в рамках централизованной процедуры в формате eCTD с 2003 года. Начиная с 2014 года данный формат стал обязательным для представления досье. Для децентрализованной процедуры этот стандарт предлагается в качестве рекомендаций в рамках методических рекомендаций агентства.

С точки зрения предметной области, данный формат содержит все те же 5 модулей (рис. 1), отличия заключаются только в способе передачи информации.

Однако с точки зрения информационно-технологического сопровождения жизненного цикла ЛП и CALS/PLM-технологий (Continuous Acquisition and Lifecycle Support/Product Lifecycle Management в пер.

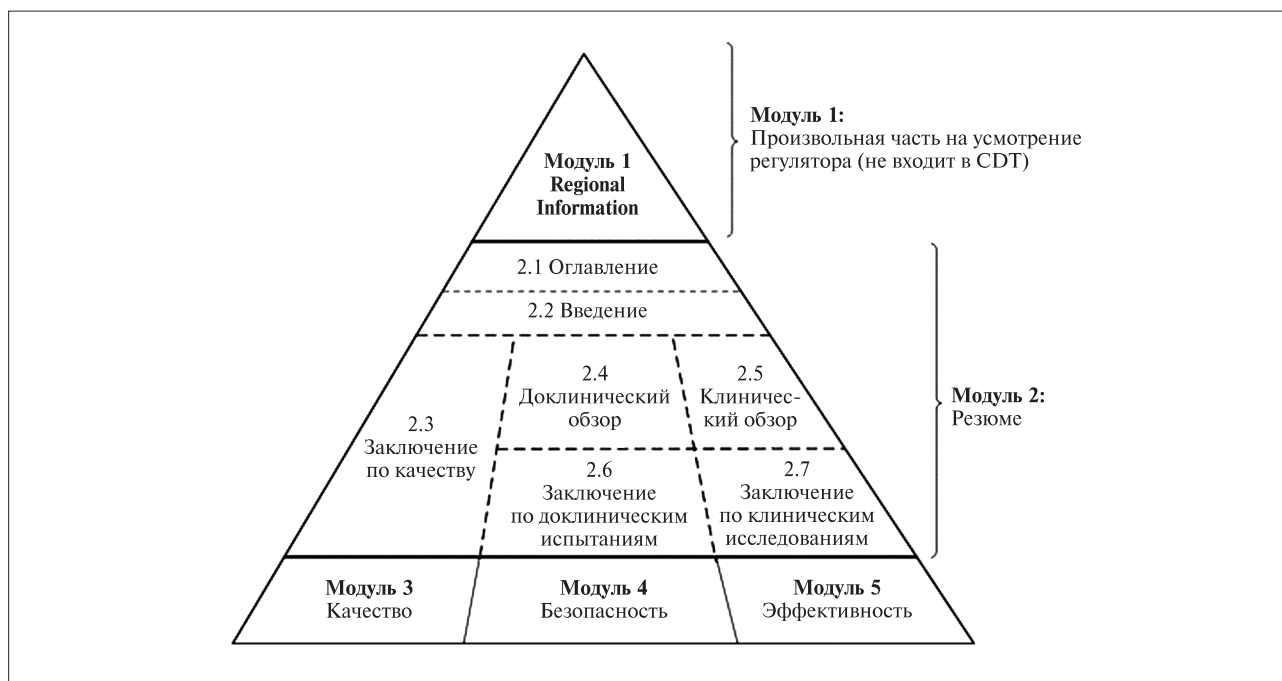


Рис. 1. Структура электронного досье [4]

с англ. технологии непрерывной поддержки поставок и жизненного цикла/управления жизненным циклом) в целом, необходимо более подробно остановиться на характеристиках данного формата.

eCTD представляет собой транспортный формат для передачи файлов и метаданных от отправителя получателю. Основными его техническими компонентами являются:

- высокоуровневая структура папок (обязательных);
- «скелет» в XML-формате, содержащий метаданные о файлах и информацию об их жизненном цикле для системы получателя;
- необязательный уровень подпапок внутри папок первого уровня (с учетом рекомендаций по их наименованиям);
- форматы предоставленных файлов и таблицы стилей.

Каждое сообщение в формате eCTD содержит одну последовательность данных. При этом досье в формате eCTD может содержать суммарно информацию нескольких последовательностей. Одиночную последовательность данных можно просматривать в простом веб-браузере, а для просмотра суммарного eCTD документа необходимо специальное программное обеспечение. XML-файл содержит метаданные обо всех элементах сообщения и оглавление всего содержимого досье, что используется как навигация. Управление жизненным циклом сообщения заключается в хранении первичного сообщения и последующих дополнений к нему с соответствующей инкрементной нумерацией [5–7].

С января 2016 года вступила в силу поправка к Федеральному закону от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Закон), регламентирующая необходимость представления заявителями и разработчиками ЛС для регистрации в Российской Федерации и проведения других сопутствующих регуляторных процедур регистрационных досье в формате общего технического документа. Российский формат по своей концепции близок к

CTD, одно из отличий заключается в отсутствии в российской версии модуля 2 с обобщающей информацией [8].

Формат eCTD или его российский электронный аналог напрямую в Законе не предусматривается, но норма, предписывающая представление документов регистрационного досье в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в электронном виде, косвенно указывает на необходимость его создания, как минимум, на уровне информационных систем Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Развитие научно-технического прогресса, создание единого рынка ЛС на уровне стран-членов Евразийского экономического союза и разработка единых требований к формату представляемых регистрационных досье неизбежно ведут к скорому внедрению формата eCTD. Гармонизация правил предоставления информации о ЛП в регуляторные органы [9] является важным шагом на пути устранения барьеров для доступа на рынок современных высокоэффективных ЛС, в том числе препаратов для лечения орфанных заболеваний. Применение единого электронного формата предоставления досье позволит автоматизировать контроль за полнотой направляемых документов, интегрировать информационные системы разработчиков лекарственных препаратов и регуляторных органов. Также в формате общего технического документа будет осуществляться обмен данными о регистрируемых лекарственных средствах в рамках работы процедуры взаимного признания в рамках Евразийского экономического союза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Договор о Евразийском экономическом союзе, Астана, 29 мая 2014 года. Available from: <https://goo.gl/lKMy0L>.
2. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Проект. Available from: <https://goo.gl/1Uo9T5>.

- Guidance for Industry, ICH M4. Organization of the CTD. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). August 2001.
- Бунятян НД, Сакаева ИВ, Косарева ТВ, Корсун ЛВ, Саканян ВА. Сравнительная характеристика системы регистрации лекарственных препаратов в Российской Федерации и странах Европейского Союза. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; (2): 39–42.
- U. S. FDA Signals Intent to Reject eCTDs with Technical Issues. Available from: <https://goo.gl/7sstwY>.
- Clark K. Updates from the Regulators: FDA. Available from: <https://goo.gl/zdiHUQ>.
- Clark K. DIA Update: News from the FDA. Available from: <https://goo.gl/hN45JN>.
- Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Available from: <https://goo.gl/VOzDjU>.
- Меркулов ВА, Бунятян НД, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 38–41.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Кошечкин Константин Александрович. Начальник Управления информатизации, канд. биол. наук.
 Рычихина Екатерина Михайловна. Начальник Контрольно-организационного управления, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кошечкин Константин Александрович; koshechkin@expmed.ru

INFORMATION TECHNOLOGIES AS A TOOL OF PHARMACEUTICAL DATA MANAGEMENT

K. A. Koshechkin, E. M. Rychikhina

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses international experience of information technology use in pharmaceutical data management. It investigates the possibility of using CALS/PLM-technologies for IT-based management of pharmacy-related activities as exemplified by the introduction of the eCTD format of the registration dossier. The authors provide recommendations that could facilitate the Russian regulatory system's transition to a similar format and help use this format to create the common medicines market within the Eurasian Economic Union. A brief description of the modules included in the common technical document and their content is provided, as well as general principles of developing an electronic version of the present format. The use of a single electronic format for dossier submission will make it possible to automatically control the completeness of submitted materials and to integrate information systems used by manufactures and regulatory authorities.

Key words: registration dossier; CTD; eCTD; computerisation of pharmacy-related activities; CALS/PLM-technologies.

For citation: Koshechkin KA, Rychikhina EM. Information technologies as a tool of pharmaceutical data management. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 122–125.

REFERENCES

- Treaty on the Eurasian Economic Union, Astana, May 29, 2014. Available from: <https://goo.gl/lKMyOl> (in Russian).
- Draft rules for registration and analysis of medical products for human use. Available from: <https://goo.gl/1Uo9T5> (in Russian).
- Guidance for Industry, ICH M4. Organization of the CTD. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). August 2001.
- Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Kosareva TV, Korsun LV, Sakanyan VA. Comparative analysis of drug registration system in the Russian Federation and in the European Union. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2011; (2): 39–42 (in Russian).
- U. S. FDA Signals Intent to Reject eCTDs with Technical Issues. Available from: <https://goo.gl/7sstwY>.
- Clark K. Updates from the Regulators: FDA. Available from: <https://goo.gl/zdiHUQ>.
- Clark K. DIA Update: News from the FDA. Available from: <https://goo.gl/hN45JN>.
- Federal Law of the Russian Federation of 22.12.2014 No. 429-FZ «On Amending the Federal Law «On Circulation of Medicines» (in Russian). Available from: <https://goo.gl/VOzDjU> (in Russian).
- Merkulov VA, Bunyatyan ND, Koshechkin KA, Sboev GA. Current status and future development of the single information space of the FSBI «SCEMAP» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2013; (4): 38–41 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.
 Koshechkin KA. Head of Informatization Division. Candidate of Biological Sciences.
 Rychikhina EM. Head of Management and Control Division. Candidate of Biological Sciences.

CONTACT E-MAIL

[Koshechkin Konstantin Alexandrovich; Koshechkin@expmed.ru](mailto:koshechkin@expmed.ru)