

WYKORZYSTANIE WSPOMAGANIA KOMPUTEROWEGO W PRZEMYSŁE FARMACEUTYCZNYM

Streszczenie: W referacie podjęto problematykę wykorzystania wspomaganie komputerowego w przemyśle farmaceutycznym, uwzględniając uwarunkowania prawne rejestracji leków w Polsce i w Unii Europejskiej. Celem referatu jest przedstawienie możliwości i zalet wykorzystania specjalistycznego oprogramowania w procesie rejestracji leków.

THE APPLICATION OF E-REGULATORY SOFTWARE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Abstract: The paper presents the problems of application of e-regulatory software in the pharmaceutical industry having regard to the legal conditions of drugs registration in Poland and in European Union. The objective of this paper is to present the possibilities and advantages of the introduction of specialized software in the process of drug registration.

1. WPROWADZENIE

Proces rejestracji leków prowadzący do dopuszczenia ich do obrotu podlega ścisłym regulacjom określonym przez prawo. W Polsce rejestracją leków zajmuje się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie podlegający Ministrowi Zdrowia, a w Unii Europejskiej procedury koordynuje Europejska Agencja ds. Leków. Należy podkreślić złożoność procesu rejestracji leków oraz związane z tym nakłady finansowe, jak również okres oczekiwania na rejestrację. Istotnym elementem procedury jest właściwe przygotowanie skomplikowanej dokumentacji. W celu poprawy efektywności pracy zarówno firm farmaceutycznych, jak i organów dokonujących rejestracji leków wykorzystywane jest specjalistyczne oprogramowanie.

Celem referatu jest przedstawienie możliwości i zalet wykorzystania wspomaganie komputerowego w procesie rejestracji leków.

2. POJĘCIE I CYKL ŻYCIA LEKU

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne – definiuje pojęcia produktu leczniczego oraz leku gotowego. Zgodnie z definicją [1]:

- produktem leczniczym jest „substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne”,
- lekiem gotowym jest „produkt leczniczy wprowadzony do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu”.

Cykl życia leku składa się z kilku etapów, począwszy od badań wstępnych do procesu komercjalizacji. W procesie tym wyróżniamy następujących pięć faz [2]:

- „odkrycie” leku,
- badania i rozwój produktu,
- testy kliniczne,
- produkcję,
- komercjalizację.

3. UWARUNKOWANIA PRAWNE REJESTRACJI LEKÓW W POLSCE I W UNII EUROPEJSKIEJ

W Polsce zasady rejestracji leków regulują m.in. ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne wraz z obwieszczeniem Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 27 lutego 2008 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy – Prawo farmaceutyczne, określającej zasady i tryb dopuszczania do obrotu produktów leczniczych i uwzględniające zapisy Dyrektywy 2001/83/EC ze zmianami, oraz ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, która określa zadania i zasady działania Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Przepisy ustawy z dnia 18 marca 2011 r. ujednolicają prawo polskie z prawem europejskim i dokonują wdrożenia następujących dyrektyw i rozporządzeń europejskich [3]:

- dyrektywy 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.Urz. UE L 136 z 30 kwietnia 2004 r., str. 34; Dz.Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 262),
- dyrektywy Komisji 2005/28/WE z dnia 8 kwietnia 2005 r. ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz.Urz. UE L 91 z 9 kwietnia 2005 r., str. 13),
- dyrektywy Komisji 2009/9/WE z dnia 10 lutego 2009 r. zmieniającej dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.Urz. UE L 44 z 14 lutego 2009 r., str. 10),
- dyrektywy Komisji 2009/120/WE z dnia 14 września 2009 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi w zakresie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (Dz.Urz. UE L 242 z 15 września 2009 r., str. 3),
- dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z dnia 18 czerwca 2009 r. zmieniającej dyrektywę 2001/82/WE i dyrektywę 2001/83/WE w odniesieniu do zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych (Dz.Urz. UE L 168 z 30 czerwca 2009 r., str. 33),
- rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10 grudnia 2007 r., str. 121).

W Unii Europejskiej każde z 27 państw członkowskich ma swój własny organ regulacyjny. Jednak Europejska Agencja ds. Leków wraz z Parlamentem Europejskim mają na celu rozwój wspólnej europejskiej procedury dopuszczenia leków do obrotu i wprowadzenia regulacji, które scentralizują proces rejestracji leków w Unii Europejskiej. W celu ułatwienia procedur związanych z rejestracją leków w Unii Europejskiej, oprócz procedury narodowej, opracowano procedurę równoległej oceny przez kilka agencji oraz procedury zakładające uznanie oceny wykonanej przez jeden kraj – tzw. państwo referencyjne w pozostałych krajach. Obecnie wdrożone zostały cztery procedury rejestracji leków w Unii Europejskiej: procedura narodowa, procedura wzajemnego uznania MRP, procedura zdecentralizowana DCP oraz procedura centralna (wykorzystywana w przypadku leków innowacyjnych).

W krajach przodujących na rynku produktów farmaceutycznych wprowadzony został wspólny format dokumentacji (CTD – *Common Technical Dokument*) stosowany podczas rejestracji produktów leczniczych, opracowany w ramach prac harmonizacyjnych dotyczących dokumentacji rejestracyjnej w Europie, USA i Japonii.

Dokument CTD składa się z 5 modułów [4, 5]:

- Moduł 1 zawiera informacje związane z administracją na poziomie regionalnym (m.in. dokumenty formalne) i jest specyficzny dla każdego kraju,
- Moduł 2 zawiera przeglądy i podsumowania dokumentacji naukowej zawartej w kolejnych modułach (m.in. ogólne podsumowanie jakości, przegląd i streszczenie danych nieklinicznych oraz przegląd i podsumowanie danych klinicznych),
- Moduł 3 dotyczy danych o jakości produktu leczniczego,
- Moduł 4 dotyczy badań nieklinicznych,
- Moduł 5 dotyczy badań klinicznych.

4. MOŻLIWOŚCI PRZYGOTOWANIE ELEKTRONICZNEJ DOKUMENTACJI REJESTRACJI LEKÓW

Ujednoczenie formatu dla podstawowego układu dokumentacji rejestracyjnej leków w Unii Europejskiej (poprzez wprowadzenie formatu CTD – *Common Technical Document* przez ICH – *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) dało możliwość wprowadzenia oprogramowania do tworzenia, weryfikacji i oceny wniosków oraz wprowadzania i śledzenia zmian.

Obecnie możemy wyróżnić dwa podstawowe formaty, które są wykorzystywane do przygotowywania dokumentacji, a następnie rejestracji leków [6]:

- pełny eCTD (Elektroniczny Wspólny Dokument Techniczny), który jest pełnym interfejsem dla przemysłu farmaceutycznego umożliwiającym przekazywanie wniosków i informacji agencjom, składający się z dokumentów pdf oraz plików XML opisujących strukturę i historię wniosku, czyli zmiany konkretnych plików pdf w kolejnych sekwencjach (wydaniach) dokumentacji. Jest to teoretycznie docelowy format dokumentacji elektronicznej w krajach ICH,
- uproszczony format przejściowy NeesS składający się z odpowiednio połączonych dokumentów pdf umieszczonych w strukturze eCTD, jednakże pozbawiony plików XML dokumentujących zmiany w obrębie plików.

Celem stworzenia baz informatycznych agencji oraz wprowadzenia oprogramowania umożliwiającego przygotowanie i wprowadzanie wniosków jest przyspieszenie procesu rejestracji produktów leczniczych i ich szybsza ocena w agencjach.

W Unii Europejskiej obecnie dominuje format NeeS, co wynika z różnic w poziomie wprowadzania formatu eCTD w poszczególnych agencjach Unii Europejskiej. Jednak w ramach procedury centralnej w Europejskiej Agencji ds. Leków format eCTD stał się już formatem obligatoryjnym [6].

Na rynku światowym funkcjonuje obecnie kilka dużych firm oferujących oprogramowanie do rejestracji leków i posiadających większość udziałów w rynku. Najważniejszymi dostawcami są firmy Extedo GmbH, GlobalSubmit, Image Solutions, Inc. (ISI) / Computer Sciences Corporation (CSC), LIQUENT, Inc., LORENZ Life Sciences, TAKE Solutions, Mission3, Omicia, Inc. [7].

W zależności od producenta, oprogramowanie oferuje różne rozwiązania umożliwiające:

- tworzenie dokumentacji zgodnej ze standardami ICH oraz EMEA w UE i FDA w USA,
- tworzenie dokumentacji formacie CTD zgodnej ze standardami dla niezarejestrowanych na rynku regulowanym (czyli krajów Ameryki Południowej, Afryki itp.),
- kompilację dokumentu,
- przeglądanie dokumentacji,
- archiwizowanie,
- publikowanie,
- zatwierdzanie dokumentacji,
- przedłożenie dokumentacji do rejestracji,
- śledzenie i wprowadzanie zmian,
- śledzenie procesu rejestracji,
- zarządzanie dokumentem w całym cyklu życia eCTD,
- integrację z DMS (*Document Management System*).

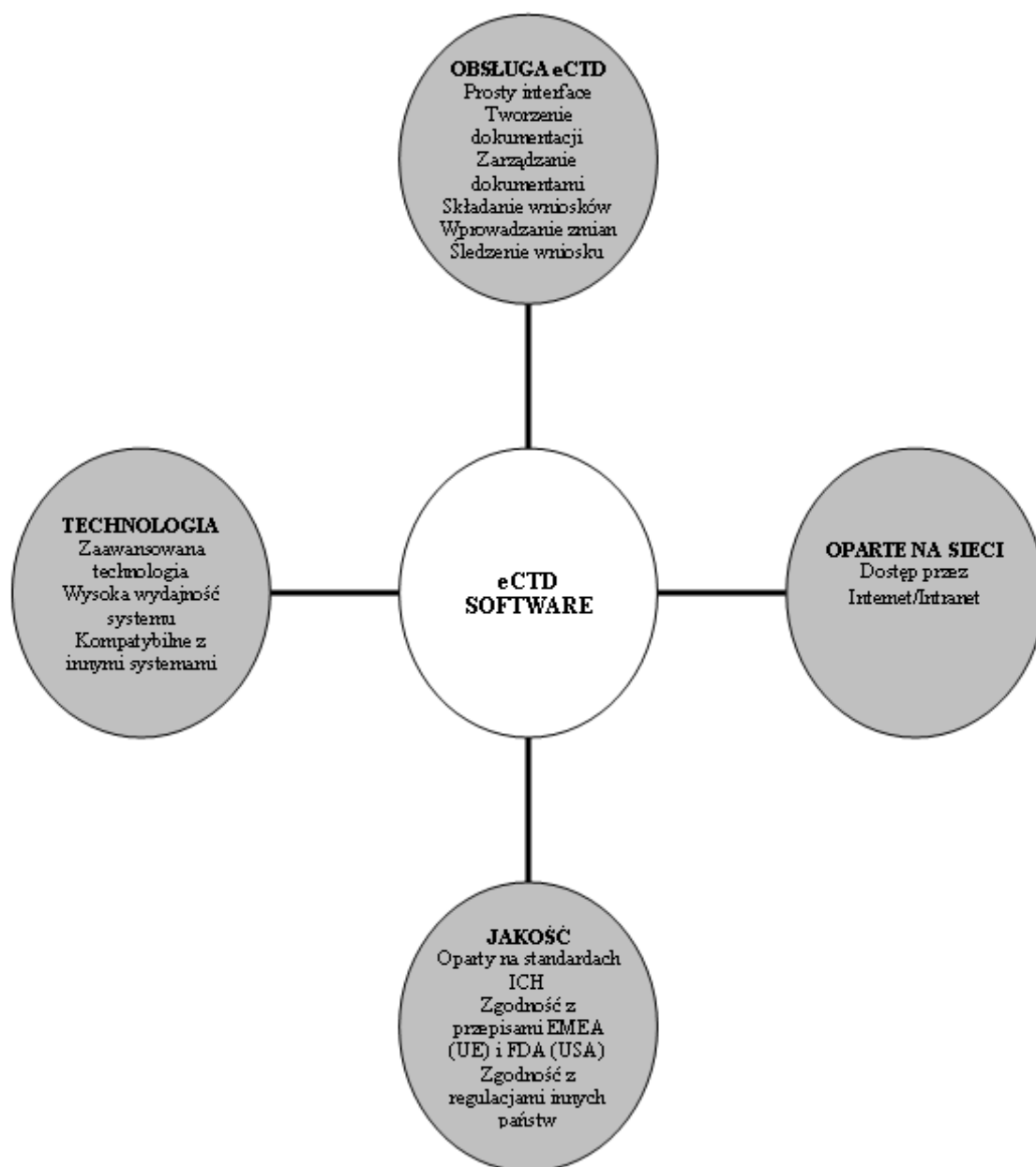
Oprogramowanie oparte jest zwykle na przejrzystym i łatwym w obsłudze interfejsie. Istnieje kilka modeli oprogramowania, w których dostarczane są rozwiązania regulacyjne. Są to modele oparte na instalacji na serwerze, modele ASP (*Application Service Provider*), modele wirtualnych stacji roboczych w chmurze (*Cloud Model*) lub samodzielne aplikacje.

5. WPLYW WSPOMAGANIA KOMPUTEROWEGO NA JAKOŚĆ PROCEDUR ZWIĄZANYCH Z REJESTRACJĄ LEKÓW

Wykorzystanie oprogramowania do rejestracji leków wpłynęło pozytywnie na jakość procedur związanych z tym procesem poprzez sprawne zarządzanie CTD, działania oparte na sieciach, zastosowanie zaawansowanych technologii oraz automatyczny dostęp do formatu dokumentacji obowiązującego w danym kraju (rys. 1.).

Uwzględniając objętość dokumentacji wymaganej do rejestracji produktu leczniczego, wprowadzenie elektronicznego systemu rejestracji leków umożliwiło m.in.:

- rozwiązanie problemów technicznych związanych z oceną dokumentacji poprzez szybszy dostęp do poszczególnych części opracowania,
- rozwiązanie problemów technicznych związanych z archiwizacją dokumentacji,
- porządkowanie gromadzonych informacji,
- ujednoczenie formatu,
- zmniejszenie kosztów związanych z przygotowaniem dokumentacji,
- szybkie wprowadzanie zmian
- dostosowanie do standardów międzynarodowych.



Rys. 1. Zalety stosowania oprogramowanie do rejestracji leków
 (Opracowanie własne)

6. PODSUMOWANIE

Rozwój technologii informatycznych zmienił procedury związane z przygotowywaniem dokumentacji do rejestracji leków oraz dopuszczaniem ich do obrotu. Dokumentacja papierowa została w efekcie zastąpiona przez formę elektroniczną. Rewolucja informacyjna oparta na osiągnięciach informatyki umożliwiła w efekcie usprawnienie procedur rejestracji leków oraz wpłynęła pozytywnie na przyspieszenie procesu rejestracji, zmniejszenie kosztów oraz wzrost jakości dokumentacji.

7. LITERATURA

- [1] *Ustawa z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne.*
- [2] Ng R.: *Drugs: From Discovery to Approval*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York 2009.
- [3] *Ustawa z dnia 18 marca 2011 roku o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.*
- [4] ICH: *Harmonised Tripartite Guideline: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, M4, Step 4 Version, 2004.
- [5] <http://www.rejestracja-lekow.pl/dokumentacja-rejestracyjna.html>, data dostępu: 03.03.2012.
- [6] <http://www.prawo-farmaceutyczne.pl/prawo-farmaceutyczne-w-europie/110-ectd-nees.html>, data dostępu: 01.03.2012.
- [7] Bednarek A., *Analysis of e-regulatory software*, Final Project, IFE, Łódź 2011.