

К.А. КОШЕЧКИН, к.б.н., Е.М. РЫЧИХИНА, к.б.н., Ю.В. ОЛЕФИР, д.м.н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

10.21518/1561-5936-2018-10-37-41

# Цифровые системы для формирования электронного досье и сопровождения процедуры регистрации лекарственных средств

Представлены возможности применения систем управления регуляторной информацией для идентификации лекарственных препаратов, подготовки досье, управления доклиническими и клиническими исследованиями и планирования регуляторных действий. Это создает потенциал для повышения эффективности работы фармацевтических компаний и регуляторных органов в рамках проведения регуляторных процедур. Описаны подходы к выбору цифровых решений с учетом таких факторов, как регион присутствия компании, число проектов, число сотрудников, корпоративная культура, готовность к капитальным инвестициям и др. Приведены примеры оценки систем, представленных на международном и российском рынках.

## Ключевые слова:

eCTD, ОТД, ЕАЭС,  
информатизация фармации,  
реестр зарегистрированных  
лекарственных средств

Процессы регистрации и разработки лекарственных средств неразрывно связаны между собой. До государственной регистрации и экспертизы с оценкой возможности медицинского применения можно говорить только о существовании биологически активного соединения. После получения разрешения на допуск к обращению на рынке появляется новый лекарственный препарат. Тем не менее фармацевтическая разработка лекарственных препаратов является начальной частью их жизненного цикла и требует структурированных, многоплановых и дорогостоящих исследований. Отсутствие официального стандартизованного методологического подхода к фармацевтической разработке может негативно сказываться на качестве лекарственных препаратов, а также на их эффективности и безопасности [1].

## SUMMARY

**Keywords:** eCTD, CTD, EAEU, informatization of pharmacy, register of registered medicinal products

The article presents the possibilities for using regulatory information management systems to identify drugs, prepare dossiers, manage preclinical and clinical studies, and plan regulatory actions. This creates the potential to increase the efficiency of pharmaceutical companies and regulatory authorities as part of regulatory procedures. The authors describe the approaches to the choice of digital solutions, taking into account such factors as the region where the company operates, the number of projects, the number of employees, the corporate culture, readiness for capital investments, etc. They also provide examples of evaluation of systems presented in the international and Russian markets.

**K.A. KOSHECHKIN**, Cand. of Sci.(Biol.), **E.M. RYCHIKHINA**, Cand. of Sci.(Biol.), **Yu.V. OLEFIR**, Dr. of Sci. (Med.)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia  
**DIGITAL SYSTEMS TO GENERATE AN ELECTRONIC DOSSIER AND SUPPORT THE PROCEDURE FOR REGISTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

Программное обеспечение, применяемое для формирования электронного досье лекарственного средства и сопровождения процедуры его регистрации, специфично и сильно различается в разных компаниях. В Российской Федерации во многих случаях специализированное программное обеспечение не применяется и формирование досье ведется на бумажных носителях. Во многом это связано с требованиями регуляторных органов о предоставлении досье в форме бумажных документов. Однако переход к регуляторной системе Евразийского экономического союза подразумевает и переход на электронную форму подачи документов [2]. В связи с этим целесообразно изучение свойств представленных на рынке программных продуктов для формирования электронного досье и сопровождения процедуры регистрации лекарственных средств.

Программное обеспечение данной группы предназначено для использования компаниями – разработчиками лекарственных средств, региональными дистрибьюторами, контрактными производственными площадками, специализированными организациями, осуществляющими регуляторную поддержку фармацевтических компаний, и близкими к ним организациями. Это системы управления регуляторной информацией – Regulatory Information Management System (RIMS). Их можно условно разделить на несколько подгрупп. В большинстве случаев они являются модулями одного и того же программного комплекса. Наиболее часто выделяют программное обеспечение, имеющее следующее назначение:

- ◆ идентификация и описание лекарственных препаратов;
- ◆ подготовка досье для подачи на регуляторную процедуру;
- ◆ управление доклиническими и клиническими исследованиями, управление безопасностью, фармаконадзор;
- ◆ планирование регуляторных действий и прослеживание состояния дел, направленных в регуляторные органы.

Наибольшая сложность при управлении информацией о лекарственных препаратах, особенно при ведении регистрационных досье, возникает у крупных компаний, имеющих большое количество лекарственных препаратов, зарегистрированных в разных регионах. В связи с этим программные решения делятся в зависимости от размера компании на решения для крупных корпораций и на решения для среднего и малого бизнеса.

Для описания лекарственных средств применяются стандарты семейства IDMP (*англ.* Identification of medicinal products, в пер. – идентификация продукции для медицинского применения) [3]. Они предназначены для упрощения информационного обмена между участниками сферы обращения лекарственных средств и переведены на русский язык, их применение создает возможность интероперабельности информационных систем как в Российской Федерации, так и в странах ЕАЭС и на широком международном рынке. Применение стандартов IDMP создает преимущества при первичном описании лекарственного препарата, досье которого подается на государственную регистрацию, за счет возможности обмена и повторного использования данных для последующих регуляторных процедур или подачи в другие регуляторные органы. В рамках проведения клинических исследований соблюдение стандартов описания лекарственных препаратов позволяет упростить получение данных для их оценки, повышает прозрачность процедур и создает возможности для коммуникации спонсора и исследователя. Для соблюдения требований надлежательной производственной практики за рубежом данные стандарты применяются при передаче сведений о производимых лекарственных препаратах соответствующим инспекторам. Также наличие информации, описывающей препараты в стандартизованном виде, упрощает борьбу с фальсифицированной продукцией. Стандартное описание лекарственных препаратов необходимо для работы системы фармаконадзора. Сообщения о нежелательных

реакциях должны быть основаны на гармонизированной информации, описывающей лекарственный препарат, для однозначной его идентификации. За счет этого повышается достоверность информации и ускоряются коммуникации [4].

Наиболее эффективны в данной области информационные системы, работающие на основе облачного хранения данных, доступ к которым предоставляется с помощью веб-технологий.

Применение цифровых систем позволяет фармацевтическим компаниям снизить издержки на ведение информации. Появляется единый источник достоверной информации, из которого авторизованные пользователи могут готовить выборки в требуемой форме для решения их задач. Использование готового решения позволяет не создавать в компании внутреннюю компетенцию для применения стандартов IDMP. При описании лекарственных препаратов используются словари терминов, которые утверждаются регуляторными органами. Программные продукты предоставляют информацию и поддерживают актуальность данных справочников. В системе может работать одновременно неограниченное число пользователей, находящихся в разных частях мира, и вестись неограниченное количество регуляторных и дорегуляторных проектов. Системы позволяют проводить валидацию и контролировать качество информации на основе встроенных алгоритмов. Сами системы валидируются разработчиком и не требуют валидации со стороны пользователей, либо она сводится к минимуму [5].

Подготовка досье для подачи на регистрационную процедуру заключается в формировании пакета требуемых документов в электронном виде в формате eCTD или других стандартах, применяемых регуляторными органами страны подачи. Эффективное управление валидированными и соответствующими требованиями досье для электронной подачи – это комплексный процесс.

Цифровые системы позволяют поддерживать соответствие досье

требованиям регуляторных органов с учетом их постоянных изменений. Наиболее сложные системы, работающие с мультинациональными рынками, поддерживают соответствие требованиям в зависимости от региона подачи досье. Очень важна в этом случае скорость обновления требований в системе. Для пользователей наибольшую ценность представляет возможность валидации и публикации досье с учетом разных регуляторных требований в одной системе на основе одного и того же набора документов. Единая система хранения информации повышает степень целостности и надежность хранения данных. Системы данной группы могут быть использованы и для подготовки бумажных версий досье для регуляторных органов, требующих подачи документов в таком виде. В этом случае система работает как каталог печатных документов, позволяя упростить их предварительный просмотр, отбор, компоновку. Также создаются электронные копии, которые могут быть оценены в процессе валидации досье. Как и системы для идентификации и описания лекарственных препаратов, системы для работы с досье на основе облачных технологий позволяют параллельно работать с документами нескольким сотрудникам, которые могут находиться в разных подразделениях компании, размещенных в разных странах. Решения на основе веб-технологий характеризуются низкими требованиями к аппаратному обеспечению, не требуют настройки и установки рабочих мест, валидации. Процедура вывода на рынок фармацевтической продукции одновременно в нескольких странах определяет требования по ведению нескольких дочерних досье, соответствующих основному и одновременно удовлетворяющих требованиям национальных регуляторов. Создание отдельных досье «с нуля» для каждого региона приводит к неоправданно большим дополнительным затратам. Большинство документов в досье носят универсальный характер. Дополнительную сложность создают отличия в жизненном цикле

лекарственного средства в разных странах. Периодичность замены, актуализации и обновления документов досье может существенно отличаться. Также во многих компаниях ведутся версии досье для внутренней работы, которые также отличаются от направляемых на регуляторные процедуры.

Цифровые системы по формированию электронного досье позволяют создавать и эффективно управлять неограниченным числом дочерних досье, создаваемых на базе основного набора документов. Они позволяют производить групповые обновления документов в наборах досье, если обновление не является специфичным и затрагивает не только основное досье, но и дочерние, а также безопасно хранить как открытую, так и закрытую часть документов, гарантируя их надежное разделение. За счет автоматизации работы цифровые системы уменьшают число ошибок, связанных с человеческим фактором, и, как результат, снижают издержки и ускоряют процесс управления регуляторными действиями.

Средства формирования структурированных отчетов о доклинических и клинических исследованиях могут использоваться и как самостоятельный инструмент, и как компонент системы формирования eCTD досье. Для данного программного обеспечения необходима возможность обрабатывать как бумажные, так и электронные исходные документы. Применение такой системы позволяет снижать издержки на ручную обработку документов, повышать качество оформления исследований. Осуществление контроля рисков применения лекарственных средств на всех этапах их жизненного цикла обусловило потребность в более эффективных программных решениях в рамках работы фармаконадзора для защиты пациентов и производителей и обеспечения соответствия законодательным требованиям. Управление клиническими исследованиями подразумевает оценку возможности проведения клинического исследования, интеграцию с системами электронного сбора данных

о пациенте и результатах исследований, автоматическую генерацию документов, контроль каждого субъекта исследования, что приводит к повышению эффективности их проведения.

Поддержание данных фармаконадзора является обязательным, требующим много времени и дорогостоящим процессом, при этом не приносящим прямого дохода фармацевтической компании. Таким образом, большинство участников сферы обращения лекарственных средств испытывают необходимость минимизировать затраты на фармаконадзор, но при этом соответствовать требованиям законодательства. В Российской Федерации в основном применяется стандартный программный продукт из пакета офисного программного обеспечения MS Excel (США). Однако есть ряд специализированных программ, позволяющих выполнять данный спектр работ на профессиональном уровне. Они дают возможность классифицировать, создавать, просматривать, отправлять и поддерживать данные фармаконадзора и отчеты о неблагоприятных событиях в одном приложении. Данное программное обеспечение отслеживает сроки подачи сведений, поддерживает многопользовательскую работу и соответствие требованиям регуляторных органов разных стран. Единая база данных позволяет обеспечить долговременную сохранность информации. Использование облачного сервиса повышает уровень надежности хранения данных по сравнению с локальными файлами на жестком диске отдельного сотрудника. Данное программное обеспечение может интегрироваться с другими системами и компонентами для получения информации, описывающей лекарственные препараты.

Средства планирования регуляторных действий и прослеживания состояния дел, направленных в регуляторные органы, – это решения, анализирующие загружаемые пользователями данные, которые дают возможность управлять своим портфелем лекарственных препаратов.

таблица 1 Сравнение функций программных продуктов для формирования регистрационного досье

Название программного продукта/страна	Описание ЛП	Формирование досье	Управление исследованиями	Планирование регуляторных действий
Oracle Argus/США	Да	Да	Да	Да
Flex Databases/США	Да	Нет	Да	Да
EXTEDO SOLUTIONS/Германия	Да	Да	Да	Да
MasterControl/США	Да	Да	Да	Да
KnowledgeNet/Индия	Да	Да	Нет	Да
Data MATRIX/Россия	Нет	Нет	Да	Нет
Лексофт/Россия	Да	Да	Анонсировано	Да
1С: ОТД/Россия	Да	Да	Нет	Нет
MS Excel (и другие редакторы таблиц)/США	Условно (может быть использовано в ручном режиме)	Нет	Условно (может быть использовано в ручном режиме)	Условно (может быть использовано в ручном режиме)

Особое значение данные решения имеют для компаний, управляющих большим портфелем проектов и представленных на рынках разных регионов.

Отделы по работе с регуляторными органами – это мозг фармацевтической промышленности, в конечном счете именно они отвечают за судьбу активов фармацевтической компании. Необходимо не только обеспечить соблюдение стандартов и правил, но и координировать сложные действия с множеством заинтересованных сторон, чтобы гарантировать правильную оценку лекарств по качеству, эффективности и безопасности. Ключевыми факторами своевременного вывода на рынок лекарственного препарата являются отслеживание сроков регуляторных процедур, планирование регуляторных действий и контроль связанных проектов. От качества выполнения этих на первый взгляд не вызывающих особых сложностей действий напрямую зависит прибыль фармацевтической компании. Каждый день отсутствия разрешения на медицинское применение может означать для компании миллионные убытки.

Во многих компаниях эти процессы основаны на интенсивных ручных усилиях, поддерживаемых MS Excel и другими неспециализированными ИТ-решениями, такими как базы данных нормативных продуктов

и системы управления предприятием. Использование неспециализированных решений не только создает риски для сохранности данных и надежности в целом, но и, что более важно, приводит к разобщенности между оперативной и регулирующей информацией. Это значительно усложняет согласование процессов регистрации и производства и увеличивает вероятность ошибок в документации.

Целесообразность внедрения цифровых систем в сферу обращения лекарственных средств ранее была описана применительно к процессам сертификации [6], прослеживания образцов лекарственных средств [7] и другим процессам, реализуемым в рамках концепции автоматизированного рабочего места эксперта [8]. Специализированные цифровые решения позволяют обеспечить слияние регулятивного и технологического процессов, информация становится доступна всем заинтересованным лицам. Применение централизованных решений с активной поддержкой позволяет своевременно контролировать изменения в регуляторном законодательстве и принимать требуемые меры. Планирование регулирующей деятельности заметно упрощается и основывается на контрольных точках, соблюдение которых обеспечивает встроенная система оповещений. В данных системах

реализован функционал управления проектами, что облегчает распределение обязанностей ответственных лиц, контроль сроков и формирование отчетов. Системы обеспечивают доступ к текущим и устаревшим данным проекта из единого интерфейса для обеспечения возможности прослеживания изменений. Чаще всего данный функционал интегрируется с системами идентификации лекарственных препаратов, формирования электронных досье, управления исследованиями и фармаконадзором.

В таблице 1 в качестве примера рассмотрены функциональные возможности программного обеспечения, применяемого для формирования электронных досье и сопровождения процедуры регистрации лекарственных средств.

Для фармацевтических компаний, работающих в Российской Федерации, особое значение имеет вопрос готовности программного обеспечения к работе с требованиями отечественных регуляторов. Большинство зарубежных программ могут быть локализованы только после значительных доработок. В связи с этим наиболее технологически активные компании в Российской Федерации предпочитают разрабатывать собственные программные решения, которые хоть и будут уступать западным по функционалу, однако

Таблица 2 Оценка готовности программных продуктов поддерживать требования регуляторных органов Российской Федерации

Название программного продукта/страна	Локализация для РФ	Локализация для ЕАЭС	Особенности работы
Oracle Argus/США	Нет	Нет	Система может быть использована, однако требования регуляторных органов и законодательства РФ в ней не учитываются
Flex Databases/США	Да	Нет	Есть локализация для рынка РФ
EXTEDO SOLUTIONS/Германия	Нет	Нет	В списке стран поддерживаемых регуляторных органов РФ и ЕАЭС не указаны
MasterControl/США	Нет	Нет	Не локализована
KnowledgeNet/Индия	Нет	Нет	Не локализована
Data MATRIX/Россия	Да	Да	В рамках клинических исследований
Лексофт/Россия	Да	Да	Новый программный продукт (2018 год выпуска), реализован базовый функционал, формирование досье и управление исследованиями запланировано
1С: ОТД/Россия	Да	Да	В рамках формирования досье
MS Excel (и другие редакторы таблиц)/США	Не применимо	Не применимо	Программный продукт может быть использован независимо от регуляторных требований

обеспечат полное соответствие российскому законодательству и требованиям ЕАЭС. В таблице 2 представлена оценка готовности программных продуктов к работе в регуляторном поле Российской Федерации и соответствия требованиям ЕАЭС. Безусловно, мировой рынок программного обеспечения для автоматизации формирования электронных досье и сопровождения процедуры регистрации лекарственных средств гораздо шире приведенного выше перечня программ, однако общая тенденция может быть выявлена. Подавляющее большинство программных продуктов зарубежного производства не предоставляют полный набор необходимого функционала и не локализованы для российского рынка. Их применение требует значительных затрат на локализацию, а перспективы актуализации в связи с периодическим обновлением регуляторных требований вызывают сомнения. Отечественные программные решения только начинают появляться и в ряде случаев являются узкоспециализированными. Например, программы для планирования и соблюдения сроков регуляторных действий на рынке представлены единичными продуктами.

На основе полученных сведений можно сделать вывод об отсутствии универсального решения, подходящего для всех фармацевтических компаний. Целесообразность выбора цифровых решений требует применения специализированных методик, учитывающих комплекс факторов, таких как регион присутствия компании, число проектов, число сотрудников, корпоративная

культура, готовность к капитальным инвестициям и др. От правильного выбора решения зависит результат работы компании – допуск лекарственного препарата к медицинскому применению и, следовательно, перспективы компании в целом. В связи с этим руководители фармацевтических предприятий должны уделять данному вопросу значительное внимание.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. Фармацевтическая отрасль, 2013, 1: 79.
2. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [электронный ресурс]. URL: [https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/011597/ria\\_01072015\\_att.pdf](https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/011597/ria_01072015_att.pdf) (дата обращения: 24.05.2017).
3. ГОСТ Р ИСО 11616-2014 Информатизация здоровья. Идентификация лекарственных средств. Элементы данных и структуры для уникальной идентификации и обмена информацией о регистрируемых лекарственных препаратах URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200116238>.
4. Introduction to ISO Identification of Medicinal Products, SPOR programme URL: <http://www.ema.europa.eu/docs/>

5. Reasons to choose the EXTEDOsuite for Regulatory Information Management URL: <https://3.imimg.com/data3/LN/TC/MY-16226817/extedosuite-for-global-eregulatory-compliance-management.pdf>.
6. Петросянц В.А., Котиков В.Н., Соловьев Е.А., Коробейникова Н.А. Внедрение автоматизированных информационных систем в работу Органа по сертификации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Ведомости НЦЭСМП, 2016, 4: 58-61.
7. Котиков В.Н., Петросянц В.А. Внедрение системы прослеживания образцов лекарственных средств. Ведомости НЦЭСМП, 2015, 3: 28-31.
8. Котиков В.Н., Петросянц В.А. Формирование концепции «автоматизированного рабочего места эксперта». Ведомости НЦЭСМП, 2015, 1: 45-48.