

PROYECTOS EN SISTEMAS DE INFORMACION FARMACEUTICOS EN EL CONTEXTO EUROPEO

INTRODUCCION.- La primera iniciativa para construir un sistema de información que contuviese los medicamentos autorizados en Europa, tuvo lugar en 1986/7, a través de un preproyecto desarrollado por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos del Ministerio de Sanidad Italiano. Se trataba de construir un Vademécum o base de datos que incluyese aquellos medicamentos autorizados en varios países mediterráneos y no llegó a desarrollarse por diferentes motivos entre los que cabría destacar: el desigual desarrollo de la informática farmacéutica en cada uno de los países implicados, importantes lagunas técnicas a la hora de dirigir el proyecto y especialmente, la puesta en marcha casi de forma simultánea de otro proyecto liderado por la Comisión Europea, denominado **Ecphin**.

El proyecto Ecphin, reunía a todos los países de la denominada en esos momentos CEE y estaba sustentado económicamente por la Dirección General III (JRC-ISPRA-ITALIA). El objetivo era disponer de una base de datos que incluyese los medicamentos autorizados en los 15 Estados Miembros, o al menos, aquellos que eran financiados por los sistemas públicos sanitarios. Ecphin, contemplaba alrededor de 20 ítems de naturaleza fundamentalmente administrativa, pero con una marcada orientación hacia los aspectos económicos.

Ecphin vio la luz en 1989 y fue alimentándose limitadamente durante algunos años. Los Estados Miembros enviaban periódicamente una cinta actualizada que contenía todos los movimientos registrados en un periodo de tiempo concreto, si bien, de forma desigual. Ecphin aportó valores positivos en su conjunto, especialmente porque señaló a las autoridades europeas la necesidad de acometer un proyecto de estas características.

Entre los factores que más influyeron en el aparente fracaso de Ecphin se podrían señalar, en primer lugar la falta de criterios de codificación sólidos y de nomenclaturas consensuadas y normalizadas y en segundo lugar, la falta de voluntad política por parte de algunos Estados Miembros, en la actualidad menos patente.

PRECEDENTES.- El inicio de los Sistemas de Información Farmacéuticos en la Unión Europea, se produce con la aparición de dos hitos históricos. En primer lugar, la aprobación del proyecto **IDA** financiado por la Comisión Europea y en segundo lugar, la creación de la Agencia Europea de Medicamentos **EMA** y también de las Agencias Nacionales.

1 - **IDA (Interchange Data Administration).**- Arrancó en los años 90 y su cobertura económica se extendía también a sectores distintos del farmacéutico. Además de financiar proyectos de desarrollo de sistemas de información, preveía la implantación de una red, tipo Intranet, que conectaría a todas las Agencias evaluadoras e incluía servicios de alto y bajo nivel. El proyecto que permitiría la conexión y operativa de los

diferentes sistemas de información, se denominó **TESTA** y ha tenido diferentes versiones y la red farmacéutica se denominó **EUDRANET**. TESTA disponía de una arquitectura de comunicaciones basada en conexiones **RDSI** (ISDN) de 64 ktz y contaba con diferentes servidores conectados entre si. Respecto a EudraNet se dispuso un backbone en Londres y otro en Italia, transparentes para los usuarios y con unos costes que debían ser sufragados parcialmente por los Estados Miembros.

La filosofía IDA consistía en que la Comisión afrontaba los gastos correspondientes al desarrollo de sistemas de información incluida su fase piloto y una vez operativos, los mismos debían ser financiados por los propios interesados, es decir, en el caso de los farmacéuticos, o bien por la EMEA o bien por los Estados Miembros.

TESTA fue desarrollada en diferentes fases o versiones y entre ellas la más importante fue la migración desde un entorno RDSI a conexiones punto a punto a través de **Frame Relay**. Actualmente algún aplicativo utiliza conexiones **VPN** (red virtual)

2 – La Agencia Europea de Medicamentos EMEA.- Este Organismo fue creado por el Reglamento CEE n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993 (DO n° L 214, de 24 de agosto de 1993).

La EMEA funciona como una red y aglutina los recursos científicos de los Estados miembros de la Unión Europea. Los dictámenes científicos de la agencia son elaborados por tres Comités, responsables de los medicamentos de uso humano (Comité de especialidades farmacéuticas, **CPMP**), de los medicamentos de uso veterinario (**CVMP**) y de los medicamentos denominados "huérfanos" para las enfermedades raras (**COMP**). El trabajo de la Agencia y de sus Comités cuenta además con el apoyo de una red de expertos europeos.

Respecto a los sistemas de información, la EMEA viene funcionando a través de los denominados Working Groups (TIG). Existen tantos TIG como proyectos informáticos en marcha y generalmente su director es un técnico perteneciente a alguna Agencia Nacional. Existen además dos Comités que gestionan todo lo que guarda alguna relación con las IT. El **TSC** (Telematics Steering Committee) está compuesto por varios Jefes de Agencias y su papel tiene un alto contenido político y por otra parte, el Comité de Gestión Telemática (**TMC**), que ejercita funciones más técnicas y es la unidad a la que los diferentes Directores de TIG deben rendir cuentas.

Por otra parte y desde la perspectiva de las IT, las Agencias son elementos indispensables en la arquitectura que se esta creando. Cada sistema de información operativo o proyecto de creación por parte de la EMEA, debería tener su homónimo en las Agencias Nacionales. En general, las Agencias se crearon para separar el concepto de financiación del que corresponde al registro y autorización. Esta diferencia desde un punto de vista informático es incmpleta, ya que los sistemas que gestionan aspectos relativos a la economía del medicamento requieren información relativa al registro. De esta forma, se evitan trabajos redundantes y que se produzca un proceso desaconsejable de centrifugación de la información.

SITUACION ACTUAL.- Antes de empezar a describir las más importantes aplicaciones verticales, conviene hacer una breve reseña de algunos servicios que se encuentran en estos momentos en funcionamiento, como son:

En primer lugar, la **página WEB de los Heads** de Agencias Evaluadoras, que contiene información general de algún valor. Es mantenida por DIMDI (Instituto del Medicamento Alemán) desde 2004 (anteriormente corrió a cargo de la Agencia Sueca).

En segundo lugar, **EUDRALINK y EUDRA E-MAIL**, incluidos en las opciones recogidas en el **EUDRAPORTAL** que facilitan y permiten el intercambio de información técnica entre evaluadores a través de lo que se puede denominar como un espacio seguro.

Respecto a los proyectos farmacéuticos y desde la perspectiva del ciclo de vida de un medicamento, se podría hacer la siguiente clasificación:

1 - Precomercialización (Ensayos Clínicos).- El proyecto se denomina **EUDRACT** y su base legal es la Directiva 2001/20/EC que establece que la información relativa al comienzo y la terminación de un Ensayo Clínico (EC) debe estar disponible para todos los Estados Miembros siguiendo unas reglas de confidencialidad. El 26 de abril de 2004 la Comisión aprueba la regulación relativa al desarrollo de EUDRACT (Bases legales) en su artículo 11 y la Guidelines, en su artículo 11.3.

El desarrollo de Eudract se contempla en dos fases denominadas **Lote 1 y Lote 2**. El primero contempla la asignación de un número de EC que es solicitado por el Promotor. Además debe rellenarse una serie de datos de tipo administrativo como son; Identificación del sponsor, información de placebos, lugares donde se realizará el EC, etc. Toda esa información debe remitirse en formato XML y en fichero PDF a las autoridades nacionales implicadas y a los Comités Éticos. Uno de ellos, en el caso de que el ensayo sea multicéntrico, será el que vele por la idoneidad del investigador y examinará las instalaciones.

Por su parte el lote 2 contempla el desarrollo de cuatro nuevos mensajes XML, actualmente en discusión, relacionados con acciones de índole interno de cada Agencia Evaluadora. Una particularidad que el proyecto incluye, es la necesidad de que algunos de los XML que cada Agencia remita a la EMEA deberán ser bidireccionales.

Finalmente el proyecto contempla la interface de Eudract con otros sistemas de la EMEA. Su financiación correrá a cargo también de este Organismo y la fecha prevista para su puesta en producción es diciembre de 2007 (lote 2).

2 - Registro, evaluación y autorización de medicamentos

2.1 Procedimiento Centralizado

Es el procedimiento de registro que le corresponde ejecutar a la EMEA, si bien, las Agencias Nacionales colaboran como ponente (1º informe de evaluación) o coponente

(2º informe de evaluación) y por ello reciben una aportación económica importante. El procedimiento centralizado es obligatorio para: Productos Biotecnológicos y medicamentos que contienen nuevas sustancias activas contra: Cáncer, SIDA, Diabetes, Alteraciones Neurodegenerativas y Medicamentos Huérfanos.

Además en los próximos cuatro años se extenderá a medicamentos contra:

- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades víricas
- Y eventualmente, a otros medicamentos

La EMEA mantenía un sistema para gestionar la evaluación y gestión administrativa de este tipo de medicamentos y en la actualidad, parece que cuentan con otro más sofisticado que aunque solo está operativo en este organismo, en los últimos tiempos se está ofreciendo a algunos países que cuentan con escasos recursos informáticos como los del Este Europeo.

2.2 Reconocimiento Mutuo.-

Proyecto CTS (Eudratrack).- Su base legal se establece en el Título 3 de la Directiva 2001/83/EC y Directiva 2001/82/EC. Una compañía farmacéutica puede solicitar a la Agencia Estatal donde opera y siempre que cuente con una molécula o registro autorizado, la extensión de esa autorización a otros países (sin límite). El Estado Miembro que gestionará el registro se le denomina "De Referencia" y el resto de Estados, serán los "Concernidos". El plazo para la autorización es de 90 días y en el transcurso del estudio el número de países puede ampliarse, pero el reloj no se detiene.

La nueva versión de Eudratrack denominada CTS, fue un proyecto liderado en su fase de adjudicación administrativa por España durante la Presidencia que ejerció en el primer semestre de 2002. La aplicación fue objeto de una reingeniería en mayo de 2004.

CTS constituye el típico ejemplo de sistema de intercambio de información (TRACKING) y no dispone de funcionalidades y posibilidades excesivamente sofisticadas, pero si es eficiente en el cumplimiento de sus objetivos. En todo caso, a medio plazo se pretende dotar a CTS de potentes recursos para explotar e intercambiar información.

La responsabilidad de proporcionar los datos corresponde a las autoridades nacionales y el desarrollo de las diferentes versiones desde 2002 así como su gestión tecnológica a DIMDI/BfArM. Toda la financiación desde 2002 es realizada por las autoridades nacionales (antes la Comisión).

2.3 Procedimiento Nacional

Este procedimiento es llevado a cabo bajo la exclusiva responsabilidad de las autoridades nacionales y España cuenta en la actualidad con el Sistema de Información RAEFAR, que es con toda seguridad, el más potente y completo de cuantos operan en

la Unión Europea.

RAEFAR permite la remisión de toda la información concerniente a un registro y relativa a las partes 1A y 1B (datos administrativos), así como sus variaciones, a través de Internet. Esta aplicación cuenta con mas 800 usuarios externos y se encuentra en fase de explotación desde el 1 de enero de 2003.

3 - Postautorización (Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología)

3.1. Proyecto Eudravigilance.- La EMEA puso en marcha en 1998 el desarrollo del sistema informático **Eudrawatch** que pretendía recoger todas las reacciones adversas producidas en los 15 países de la Unión Europea y que correspondiesen a las calificadas como graves, o bien se originasen por el uso de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

A partir del año 2001, la EMEA creó un grupo de trabajo específico (TIG) para poner en marcha un nuevo intento que denominó **Eudravigilance**. La base legal es la Directiva 2001/83/EC artículo 6, ampliada en la Directiva 2004/24 y 27/EC y regulación de Comisión Europea nº 726/2004. Se trata de disponer de una Base de Datos de alertas relacionadas, reacciones adversas (RAM) graves y otros datos relacionados con la farmacovigilancia, producidas por los medicamentos autorizados y los ensayos clínicos.

Algunas características del proyecto son que utiliza el diccionario **Meddra** y que el diseño del registro con todos sus campos, sigue las especificaciones del formato **E2B** (XML) acordadas en el seno de la Internacional Conference Harmonisation (**ICH**). Casi de forma exacta se desarrolla el proyecto para medicamentos de uso veterinario, en los que el diccionario utilizado es **Veddra**.

En la farmacovigilancia existen dos tipos de comunicación de reacciones adversas a medicamentos. En primer lugar los denominados **ICSR** que son casos individualizados de RAM comunicados por los profesionales sanitarios y los Informes Periódicos de Seguridad (**IPS**), que son enviados por las Compañías Farmacéuticas y que corresponden a RAM que se hayan producido por los medicamentos de los que son titulares o están comercializando en cualquier país.

El calendario de actuaciones previstas recoge el desarrollo de un Data Warehouse y disponibilidad de herramientas para la detección de señales, el acceso al sistema de todas las compañías farmacéuticas, médicos, veterinarios, farmacéuticos y público en general, así como la implementación de un módulo para transmisión de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y finalmente de datos relativos a ventas y número de prescripciones. Todo ello para finales de 2006.

Respecto a su financiación, esta corre a cargo de forma total por parte de la EMEA

3.2. Proyecto GMP

Este proyecto se encuentra incluido en el plan informático de la EMEA y tiene su Base Legal en la Directiva 2004/27/EC y ampliación recogida en la Directiva 2001/83/EC, artículo 111. Además de la Directiva 2004/27/EC en su artículo 40. El objetivo es proporcionar información y soporte tecnológico para la implementación de una base de datos de fabricantes localizados en Europa, junto con información relevante de la situación y los certificados **GMP** llevadas a cabo por la Inspección.

El Calendario de actuaciones previstas contempla contar con una versión operativa a lo largo de 2006. En las últimas semanas parece que se va a conceder a este proyecto una alta prioridad que incluso podría adelantar su puesta en marcha.

OTROS PROYECTOS DE SISTEMAS DE INFORMACION FARMACEUTICOS

1 - E-CTD (Compact Technical Data)

El dossier completo de un medicamento consta en la actualidad de cinco partes de las cuales, la primera se subdivide en otras tres y corresponde a los datos administrativos a la ficha técnica, el prospecto y el material de acondicionamiento entre otros. De las cinco, la primera es responsabilidad de cada región (existen tres regiones en el mundo) y las otras cuatro deben contener todos los apartados de forma idéntica y con la misma estructura (árbol – gestión de carpetas).

La EMEA a partir de 2000 creó un grupo de trabajo (TIG) con el objeto de diseñar un sistema capaz de soportar toda la gestión de la documentación relativa a un dossier en formato electrónico y que además, fuera capaz de hacerlo según las diferentes fases de evaluación y estudio.

El proyecto se ha desarrollado sobre la base de acuerdos internacionales y se han definido estándares regionales definitivos acordes con los acuerdos ICH.

La herramienta será utilizada por la EMEA para los medicamentos presentados por el procedimiento centralizado y se pretende que este operativa a finales de 2005, pero será ofrecida a todos los Estados Miembros.

Los fondos para la creación del E-CTD correrán parcialmente a cargo de la Industria Farmacéutica (soluciones individuales). En todo caso la EMEA y los EE. MM., proporcionaran los recursos humanos para la evaluación de la fase piloto. La financiación esta recogida en los presupuestos de los años 2006 y 2007 (EMEA).

2 - Europharma Database.

Europharma sigue las pautas marcadas en anteriores experiencias como Ecphin y cuenta con la novedad de disponer de un TIG específico desde hace ya algún tiempo. La Base Legal es el Artículo 57 de 72/62004 y la Resolución 2004/C 20/02 de dos de diciembre, que establece la necesidad de disponer de una base de datos de acceso público actualizada y gestionada de los medicamentos autorizados independientemente de las compañías farmacéuticas. En su diseño se incluyen básicamente los datos

recogidos en el material de acondicionamiento: nombre comercial, composición, laboratorio titular o comercializador, etc.

Otro objetivo es el de constituirse en el núcleo central de información de otros subsistemas, ya que incluye la funcionalidad de gestionar los ficheros de codificaciones y diccionarios de términos oficiales.

El Calendario de actuaciones previstas, contempla la operatividad de la primera versión que incluye procedimiento centralizado y de reconocimiento mutuo a lo largo de 2005. La segunda versión incluiría información relacionada con indicaciones y se extendería a todos los productos autorizados en la Unión Europea.

La provisión de información corresponderá efectuarla a la EMEA y a los Estados Miembros, así como la carga inicial de los diferentes diccionarios. Respecto a la gestión tecnológica, esta será de exclusiva responsabilidad de la EMEA. Finalmente respecto a la financiación correrá a cargo de los Estados Miembros y de la EMEA en lo que respecta a su desarrollo inicial y el mantenimiento, solo a la EMEA.

3 – Servicios Telemáticos Horizontales

La EMEA entiende que el desarrollo de los sistemas de información obligan a poner en marcha una serie de actuaciones que a modo de resumen podrían ser las siguientes:

- Desarrollar un sistema común para la autenticación de los servicios de usuarios
- Establecer un modelo de datos
- Extender el proyecto para Plantas medicinales
- Implementación de un servicio de diccionarios. Se ha creado un TIG específico que realizará un análisis del inventario de diccionarios en el 2005 y puesta en producción en diciembre de 2008
- Aplicación de todos los aspectos legales a las aplicaciones de la U. Europea en diciembre de 2007.

Por otra parte la EMEA en base al artículo 26 del 726/2004, pretende potenciar EUDRANET que como ya se ha comentado es la red virtual para el sector farmacéutico en la Unión Europea. La red física se denomina TESTA (red de Administraciones Públicas) y por la misma se accede a aplicaciones como: CTS, E-Mail y Eudravigilance. En el caso de Eudract la conexión se realiza a través de VPN.

Para ello se pretende consolidar los servicios de E-mail y el establecimiento de una política de seguridad especialmente para las cuentas de correo, durante el año 2005 y en base al desarrollo de Eudranet II.

La gestión de los servicios de EudraNet corresponde a la EMEA y sus usuarios son los Estados Miembros, la Comisión y la EMEA. Finalmente la financiación corre a cargo también de la EMEA, que cuenta con un presupuesto específico.