

**НОРМАТИВНА РЕГУЛАЦИЯ  
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ  
ЗА ХУМАННА УПОТРЕБА  
В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ**

Европейската регулация на лекарствените продукти се основава на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета на Европа, чрез който се установяват процедурите за разрешаване и контрол на лекарствените продукти и за създаване на Европейска агенция по лекарствата (ЕМА).

С цел хармонизиране на вътрешния пазар за нови лекарствени продукти европейската нормативна регулация има задължителен характер за лекарствата сираци и всички лекарствени продукти, съдържащи напълно нова активна субстанция, която до момента не е регистрирана в ЕС, и терапевтичните показания са за лечение на СПИН, рак, невродегенеративни смущения или диабет.

Процедурата за регистрация на лекарства в ЕС предоставя възможност за достъп до централизирана процедура по изключение и в случаите, когато бъде преценено, че даден лекарствен продукт е много полезен за обществото и пациентите се нуждаят от бърз достъп до терапия. Обхватът на тази допълнителна възможност може да бъде разширен чрез включване на разрешени в ЕС генерични лекарствени продукти, при условие че това по никакъв начин не засяга неблагоприятно хармонизацията, постигната към момента на оценяване на съответния медикамент или резултатите от извършената оценка.

Периодът за защита на данните (патентна защита), отнасящи се до предклинични тестове и клинични изпитвания, е регламентиран в Директива 2001/83/ЕО.



В интерес на общественото здраве решенията за издаване на разрешения по силата на централизираната процедура – съгласно Регламент (ЕО) 726/2004, следва да бъдат вземани въз основа на обективни научни критерии за качество, безопасност и ефикасност на разглежданите лекарствени продукти, преди да се вземат под внимание икономическите и други съображения. Следователно европейската нормативна регулация ясно и категорично поставя на първо място обществения интерес за ефективни терапии и ако той е защитен, тогава се пристъпва към обсъждане на цени и икономическа ефективност.

Въпреки че един медикамент е регистриран по централизирана процедура, държавите членки могат да забраняват по изключение неговата употреба на тяхната територия, ако се нарушават обективно установени критерии за обществена практика и морал.

Директива 2001/83/ЕО предвижда възможността критериите за качество, ефикасност и безопасност на лекарствените продукти да се прилагат при оценяване на съотношението риск/ полза в момента на тяхното пускане на пазара, по време на подновяване на разрешението за употреба и по всяко друго време, което компетентният орган сметне за необходимо.

По силата на чл.178 от Лисабонския договор фармацевтичното законодателство на ЕС следва да осигурява условия за осъществяване на износ на ефикасни, безопасни и първокласни лекарствени продукти, а Европейската комисия трябва да създава стимули за провеждането на научни изследвания с оглед създаване на иновативни медикаменти за лечение на широко разпространените болести.

Друг важен нормативен акт на европейското законодателство в областта на фармацевтичната индустрия е Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент, която хармонизира законовите и подзаконовите разпоредби на държавите членки относно прилагането на Добра клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствените продукти за хуманна употреба.

Чрез този нормативен документ се изяснява важен казус относно клиничните изпитвания, провеждани извън границите на ЕС, с лекарствени продукти, за които ще се издават разрешения за употреба на терапията на ЕС. В тези случаи към момента на оценяване на заявленията за издаване на разрешение следва да се удостоверява, че въпросните изпитвания са били проведени в съответствие с принципите на Добрата клинична практика и етичните изисквания, еквивалентни на разпоредбите от Директива 2001/20/ЕО.

По отношение на децентрализираните процедури за издаване на разрешение за употреба нормативно са предвидени механизми както за извършване на научна оценка на лекарствените продукти, така и средства и механизми за разрешаване на спорове между държави членки, отнасящи се до качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, регистрирани чрез децентрализирана процедура.

Основната задача на Европейската агенция по лекарствата е да предоставя на институциите на ЕС и държавите членки възможно най-добрите научни становища, които да дават възможност на националните агенции да упражняват пълномощията си във връзка с разрешаването и контрола на лекарствените продукти. Отговорността за подготовката на становищата на Европейската агенция по лекарствата, отнасящи се до лекарствени продукти за хуманна употреба, се възлага на Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба. Що се отнася до ветеринарните лекарствени продукти, подобна отговорност е поверена на Комитет по лекарствените продукти за ветеринарна употреба. Относно лекарствата сираци, същата задача се поема от Комитет по лекарствата сираци, създаден съгласно Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент. Растителните лекарствени продукти от своя страна се регулират и контролират от Комитет по растителните лекарствени продукти, създаден съгласно Директива 2001/83/ЕО.

Друга основна отговорност на ЕМА е повишаване на ефективността на пазарния контрол и координиране на дейностите по фармакологична бдителност на държавите членки. Създадени са

редница нормативни разпоредби за въвеждане на строги и ефективни процедури за фармакологична бдителност, които предоставят на компетентните органи възможност да предприемат временни мерки със спешен характер, включително за внасяне на промени в разрешенията за употреба и извършването по всяко време на преценка на съотношението риск/полза.

Структурата и отговорностите на ЕМА подробно са разглеждани в следващата глава на книгата.

С цел удовлетворяване на очакванията на пациентите и вземане под внимание на все по-динамичното развитие на науката и терапиите чрез Регламент (ЕО) 726/2004 са предвидени и ускорени процедури за оценка на лекарствените продукти, които се прилагат в случаи с особена терапевтична значимост, както и процедури за придобиване на временни разрешения, съдържащи някои подлежащи на ежегодно преразглеждане условия. В сферата на лекарствените продукти за хуманна употреба се възприема и общ подход по отношение на критериите и условията за палиативна употреба на нови лекарствени продукти в последна фаза на клинични изпитвания.

Нормативно определен срок на действие на първоначално разрешение за употреба на лекарствените продукти е петгодишен. След изтичане на разрешението то подлежи на подновяване, след което остава в сила за неограничен период. Ако по време на действие на разрешението, лекарственият продукт не бъде пуснат на пазара в продължение на три последователни години, тогава разрешението за употреба се счита за недействително.

Лекарствените продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми, могат да породят рискове за околната среда. По тази причина за подобни медикаменти се прилага Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент, която урежда нормативно процедурите за съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми.

Основополагащият нормативен документ на ЕС – Регламент (ЕО) 726/2004, урежда следните въпроси, касаещи лекарствените продукти в хуманната медицина:

### 3.1. Подаване и разглеждане на заявления за разрешения за употреба на лекарствените продукти

Създаденият Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба към ЕМА носи отговорността за издаване на становища по въпроси, отнасящи се до допустимостта на документацията, представена в съответствие с централизираната процедура, предоставянето, промяната, преустановяването на действието или оттеглянето на разрешението за пускане на лекарствени продукти за хуманна употреба на пазара в съответствие с нормативните разпоредби. Освен това Комитетът по лекарствените продукти изготвя становища по всички въпроси от научно естество, касаещи оценката на лекарствените продукти за хуманна употреба, както и в случаите на разногласие в оценката на лекарствените продукти в рамките на процедурата за взаимно признаване. Всички становища на Комитета са обществено достъпни и се публикуват от ЕМА.

След подаване на заявлението за разрешение становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба трябва да бъде представено в срок до 210 дни след получаването на валидно заявление. Времетраенето на анализа на научните данни от досието, придружаващо заявлението, трябва да бъде най-малко 80 дни, с изключение на случаите, в които докладчикът и съдокладчикът обявят, че са приключили извършването от тях оценка преди изтичането на този срок. Анализът на научните данни от досието може да бъде и удължаван въз основа на надлежно обоснована молба от Комитета. В случаите на лекарствени продукти за хуманна употреба, съдържащи или състоящи се от генномодифицирани организми, становището на посочения Комитет трябва да бъде съобразено с изискванията за екологична безопасност, предвидени в Директива 2001/18/ЕО.

Комитетът по лекарствени продукти в процеса на изготвяне на своето становище може да се обърне към лаборатория за официален лекарствен контрол с искане за изпитване на лекарствения продукт, изходните материали за неговото получаване, междин-

ните продукти или други негови съставни компоненти. В случаите, когато Комитетът се възползва от това свое право, срокът за становище се спира до момента, в който бъде получена допълнително поисканата информация. Когато дадена държава членка получи писмено искане от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, тя изпраща информацията, като превежда доказателства в полза на това, че производителят на лекарствения продукт или вносителят на продукта от трета страна е в състояние да произведе съответния лекарствен продукт и/или да проведе необходимите контролни изпитвания в съответствие с данните и документите, подадени със заявлението. Когато смете за необходимо във връзка с разглеждането на дадено заявление, Комитетът може да поиска от заявителя да премине специална проверка на мястото на производство на съответния лекарствен продукт. Подобни проверки могат и да не бъдат обявявани предварително. Проверката се извършва в рамките на срока от инспектори на държавата членка, притежаващи подходящата квалификация, като същите могат да се придружават от докладчик или специалист, определен от Комитета. В случаите, когато становището на Комитета е негативно, поради изброените по-долу причини, ЕМА информира незабавно заявителя:

- Заявлението не отговаря на критериите за издаване на разрешение.
- Необходимо е да се променят характеристиките на продукта.
- Етикетите или листовката с упътването за пациента не отговарят на изискванията, предвидени в Директива 2001/83/ЕО.
- Необходимо е да се издаде разрешение за употреба, което е придружено от ограничителни мерки.

В тези случаи в срок от 15 дни заявителят може да отправи писмено заявление до ЕМА, че би желал да се преразгледа становището на Комитета. В срок от 60 дни Комитетът преразглежда

своето решение и издава окончателно становище, към което трябва да се прикрепят и причините за направеното заключение.

Когато становището на Комитета е в полза на издаване на разрешението за употреба, тогава то трябва да бъде придружено от следните документи:

- Обобщение на характеристиките на продукта, съгласно чл. 11 от Директива 2001/83/ЕО.
- Данни за условията или ограниченията, които следва да се прилагат върху доставката и употребата на лекарствения продукт.
- Данни за препоръчителните условия по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт.
- Проект на текста на етикетите и листовката с упътване за пациента.
- Доклад за оценка.

След изготвяне на проектостановището на Комитета на ЕМА, то се изпраща в писмена форма до държавите членки, които са длъжни да изпратят писмените си забележки до 22 дни. Посоченият срок може да бъде съкратен, ако е възникнала спешна необходимост, но не може да бъде по-къс от 5 дни. Когато писмените коментари на държава членка повдигнат нови важни въпроси от научно или техническо естество, които не са предмет на разглеждане в предоставеното становище, тогава председателят на ЕМА преустановява изпълнението на процедурата и връща заявлението на Комитета по лекарствените продукти в хуманната медицина за ново разглеждане.

След издаване на окончателното разрешение за употреба от ЕМА то става приложимо на територията на целия ЕС. Разрешението предоставя еднакви права и задължения във всяка от държавите членки и е равностойно на национално издадените разрешения за употреба. ЕМА публикува незабавно доклада от оценката на лекарствения продукт за своето становище в полза

на издаденото разрешение, след като заличи цялата информация, представляваща търговска тайна.

Европейският доклад за обществена оценка (EPAR) включва писмено обобщение, съставено по разбираем за обществото начин и съдържа подробен раздел, свързан с условията за употреба на съответния лекарствен продукт.

След предоставянето на разрешението за употреба производителят е длъжен да информира ЕМА за датите на действителните продажби на лекарствения продукт в държавите членки. По искане на ЕМА, по-специално в контекста на фармакологичната бдителност, производителят е длъжен да осигури всички данни, отнасящи се до обема на продажбите на лекарствения продукт на общностно равнище, разпределени по държави членки, както и всички данни за количеството на предписаните лекарства, с които разполага.

Срокът за разрешението за употреба и търговия може да бъде продължен след пет години въз основа на извършена от ЕМА пре-оценка на съотношението риск/полза. За тази цел производителят предоставя на ЕМА обобщена версия на документацията относно качеството, безопасността и ефикасността, включваща всички промени, внесени след момента на предоставянето на разрешението за употреба, най-малко шест месеца преди изтичането на срока.

След удължаването на неговия срок разрешението за употреба остава в сила за неопределен период от време, освен ако Комисията не реши поради основателни съображения, касаещи фармакологичната бдителност, да продължи с предоставяне на нов петгодишен срок.

В случаите, когато е подадено заявление за разрешение за употреба на лекарствен продукт, който има съществено значение за общественото здраве и който най-вече представлява нововъведение от терапевтична гледна точка, производителят може да отправи искане за изпълнение на ускорена процедура за оценяване. В този случай Комитетът може да съкрати срока от 210 дни до 150 дни.

Лекарствените продукти, разрешени за употреба от ЕМА, в съответствие с Регламент (ЕО) 726/2004 от Европейския парламент, се ползват от право за защита на данните за осемгодишен

период и от право на пазарна защита за десетгодишен период, при възможност за удължаване на последния период до максимум 11 години, ако по време на първите осем от общо десетте години производителят придобие разрешение за едно или повече терапевтични показания, като в хода на научната оценка, предшестваща издаването на разрешението, предоставят доказателства за осигуряване на значими клинични ползи в сравнение с други съществуващи терапии.

### 3.2. Контрол и санкции

Производителят е длъжен незабавно да уведомява ЕМА, Комисията и държавите членки за всяка новопоявила се информация, която да създаде необходимост от внасянето на промени в данните или документите, свързани с разрешението за употреба. Новопоявилата се информация най-често са забрани или ограничения, наложени от компетентните органи на държави членки, в които се продава лекарственият продукт за хуманна употреба, както и информация, която може да окаже влияние върху оценката на ползата и риска от съответния лекарствен продукт.

За целите на текущата оценка на съотношението между риска и ползата ЕМА може да изиска по всяко време от производителя да предостави данни, осигуряващи доказателства за запазването на благоприятния характер на съотношението риск/полза. Ако производителят внася промени в данните и документите, въз основа на които е издадено разрешението, тогава той подава съответно заявление в ЕМА. Производителят и притежател на разрешението за употреба носи отговорност за точността на предоставените данни и документи. Що се отнася до лекарствените продукти за хуманна употреба, произведени на територията на Европейския съюз, контролни органи са компетентните органи на държавата членка, предоставила разрешението за производство на съответния лекарствен продукт. Когато става въпрос за лекарствени продукти, внесени от

трети страни, контролни органи са компетентните органи на държавата членка, предоставила разрешението за внос, освен ако не са сключени подходящи споразумения между ЕС и страната износител, и производителят прилага стандарта за Добра производствена практика, който е най-малко еквивалентен на този в ЕС.

В случаите, когато Комисията на ЕМА бъде информирана за сериозни разногласия между държави членки относно това дали производителят или вносителят на лекарствения продукт отговаря на нормативните изисквания в ЕС, тогава Комисията може да отправи искане за нова проверка на производителя или вносителя от инспектор на Комисията, придружен от двама инспектори от държави членки, които не са страна по спора.

В случаите, в които контролните или компетентните органи на държава членка поддържат становището, че регистрираният на територията на ЕС производител или вносител вече не изпълнява задълженията си, предвидени в дял IV от Директива 2001/83/ЕО, същите информират незабавно Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба и Комисията по контрола, като излагат подробно причините и формулират предложение за действията, които да бъдат предприети. Комисията изисква становище от ЕМА и писмени обяснения от притежателя на разрешението за употреба. След формулиране на становище от ЕМА, Комисията предприема необходимите предварителни мерки, като ги прилага незабавно. Окончателното решение се приема в срок до шест месеца в съответствие с процедурите на чл. 87 от Директива 2001/83/ЕО. В случаите, когато е налице необходимост от предприемане на незабавни действия с оглед на защитата на човешкото здраве или околната среда, дадена държава членка може по своя собствена инициатива или по искане на Комисията да спре употребата на своята територия на лекарствен продукт, разрешен в съответствие с изискванията на Регламент (ЕО) 726/2004. Задължение на ЕМА е да информира всички други държави членки за това спиране на разрешението.

### 3.3. Фармакологична бдителност

В тясно сътрудничество с националните системи за фармакологична бдителност, създадени в съответствие с чл.102 от Директива 2001/83/ЕО, ЕМА набавя цялата значима информация относно очакваните неблагоприятни реакции спрямо лекарствените продукти за хуманна употреба. Комитетът по лекарствените продукти, в съответствие с чл.5 на Регламент (ЕО) 726/2004, подготвя становища за необходимите мерки. Освен това тези становища са обществено достъпни.

Притежателят на разрешение за употреба на лекарствен продукт е задължен да разполага непрекъснато и по всяко време с лице с подходяща квалификация, което да отговаря за фармакологичната бдителност. Този квалифициран персонал носи следните отговорности:

- Създаване и поддържане на система, осигуряваща събирането, оценяването и обединяването на информацията относно всички очаквани неблагоприятни реакции, съобщени на персонала и медицинските служители, по начин, който осигурява възможност за нейното оценяване в дадена точка от територията на ЕС.
- Изготвяне на докладите, съгласно чл. 24 от Регламент (ЕО) 726/2004, за компетентните органи на държавите членки и ЕМА.
- Гарантира предаването на бърз отговор относно всяко запитване на компетентните органи за допълнителна информация, включително осигуряване на информация за обема на продажбите или броя на рецептите, издадени за съответния лекарствен продукт, необходима за целите на оценката на риска и ползата от приложението му.
- Предоставя на компетентните органи всяка друга информация, отнасяща се до изследванията на безопасността в периода след издаването на съответното разрешение.



Притежателят на разрешението за употреба на лекарствен продукт осигурява условията за документиране на съобщенията за всички наблюдавани на територията на ЕС и сведени до неговото внимание от служител на здравната система предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции спрямо даден лекарствен продукт. Всички документиращи сведения трябва незабавно, не по-късно от 15 дни, да бъдат нотифицирани до компетентните власти на държавите членки, на чиято територия е възникнал инцидентът, и ЕМА. Периодичните актуализирани доклади за безопасност се предоставят незабавно при поискване или най-малко веднъж на всеки шест месеца през първите две години от първоначалното пускане на пазара в ЕС и веднъж в годината през следващите две години. След това докладите за безопасност се предоставят веднъж на всеки три години или веднага след получаване на искане за това. Докладите трябва да бъдат придружавани от научна оценка на съотношението между риска и ползата за съответния лекарствен продукт. Производителят не може да предоставя информацията относно фармакологичната бдителност на широката общественост, без предварително да е уведомил ЕМА за това. При всички случаи производителят е длъжен да осигури условия за обективно и неподвеждащо представяне на въпросната информация.

В рамките на консултации с ЕМА, държавите членки и заинтересованите страни разработват ръководство относно събирането, проверката на достоверността и представянето на сведения за неблагоприятните реакции. В съответствие с тези ръководства производителите се задължават да боравят с възприетата в международен мащаб медицинска терминология за целите на предаването на сведенията за неблагоприятните реакции.

В рамките на консултации с държавите членки ЕМА създава мрежа за обработка на данните с оглед на бързото предаване на информацията на компетентните органи на ЕС в случай на кризисна ситуация поради некачествено производство, сериозни неблагоприятни реакции и други, свързани с фармакологичната бдителност, данни.

В срок от пет години след първоначалното пускане на пазара в ЕС ЕМА може да поиска от производителя да предостави свързани с фармакологичната бдителност специфични данни в рамките на наблюдения на предварително определени целеви групи пациенти. ЕМА е длъжна да посочи причините за това свое искане. Производителят сравнява и оценява събраните данни и ги предоставя в най-кратки срокове на ЕМА.

ЕМА осъществява сътрудничество със СЗО по въпросите на международната фармакологична бдителност и предприема необходимите действия за експедитивното предоставяне на същата подходяща и достатъчна по обем информация относно предприятиите в ЕС мерки, които могат да окажат влияние върху общественото здравеопазване в трети страни.

ЕМА и компетентните органи на държавите членки си сътрудничат, включително чрез прилагане на съвместни подходи, с оглед на непрекъснатото разработване на системи за фармакологична бдителност, които могат да реализират високи стандарти на обществено здравеопазване по отношение на всички лекарствени продукти, независимо от начините на разрешаване на продуктите, при максимално оползотворяване на наличните ресурси.