



ЕВРОПЕЙСКА
КОМИСИЯ

Брюксел, 28.3.2014 г.
COM(2014) 188 final

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

в съответствие с член 25 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004

(текст от значение за ЕИП)

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

в съответствие с член 25 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004

(текст от значение за ЕИП)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Научният напредък доведе до създаването на нов вид лекарствени продукти въз основа на генна терапия, терапия със соматични клетки или тъканно инженерство. С цел осигуряване на обща рамка за пускане на пазара на т. нар. лекарствени продукти за модерна терапия (наричани по-долу „ЛПМТ“) през 2007 г.¹ беше приет Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за модерна терапия (наричан по-долу „Регламента за ЛПМТ“).

С Регламента за ЛПМТ се целеше да се гарантира високо равнище на защита на здравето на човека, както и свободното движение на ЛПМТ в ЕС. Основополагащият елемент на регламента е, че разрешението за пускане на пазара трябва да бъде получено преди пускането на пазара на ЛПМТ. От своя страна разрешението за пускане на пазара може да бъде предоставено само ако след научна оценка на качеството, ефикасността и профила на безопасност се докаже, че ползите надхвърлят рисковете. Заявлението за издаване на разрешение за пускане на пазара трябва да бъде подадено до Европейската агенция по лекарствата (наричана по-долу „Агенцията“), а окончателното решение се взема от Комисията. С тази процедура се гарантира, че продуктите се оценяват от специализиран орган (Комитета за модерни терапии, наричан по-долу „КМТ“) и че разрешението за пускане на пазара е валидно във всички държави — членки на ЕС.

С Регламента за ЛПМТ на Агенцията бяха предоставени правомощия да изготвя научни препоръки относно това дали даден продукт следва да се разглежда като ЛПМТ (наричани по-долу „класифициране“). Освен това в регламента беше предвиден нов инструмент — т. нар. процедура по сертифициране, предназначена да служи като стимул за малки и средни предприятия (наричани по-долу „МСП“), които са участвали в началните етапи от разработването на ЛПМТ, но не са разполагали с ресурси за провеждане на клинични изпитвания. По-специално се очакваше, че сертифицирането на съответствието на качеството и предклиничните аспекти на разработването със съответните регулаторни изисквания ще помогне на МСП да привлекат капитали и да улеснят прехвърлянето на научноизследователски дейности към образувания, които разполагат с капацитет да пускат лекарствени продукти на пазара.

Регламентът за ЛПМТ се прилага от 30 декември 2008 г. Беше предвиден обаче преходен период за ЛПМТ, които вече бяха пуснати на пазара на ЕС, когато

¹ Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121).

регламентът беше приет. По-специално лекарствените продукти за генна терапия и лекарствените продукти за терапия със соматични клетки трябваше да бъдат приведени в съответствие с регламента до 30 декември 2011 г., а лекарствените продукти, получени чрез тъканно инженерство, трябваше да бъдат приведени в съответствие с новите изисквания до 30 декември 2012 г.

Чрез настоящия доклад, изготвен в съответствие с член 25 от Регламента за ЛПМТ, Комисията прави преглед на настоящата ситуация във връзка с ЛПМТ в ЕС и анализира въздействието на регламента върху модерните терапии. В доклада се отчитат резултатите от обществената консултация във връзка с прилагането на Регламента за ЛПМТ, проведена от службите на Комисията (наричана по-долу „обществената консултация“).²

2. НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА И РАЗВОЙНА ДЕЙНОСТ, СВЪРЗАНА С МОДЕРНИТЕ ТЕРАПИИ В ЕС: НАСТОЯЩАТА СИТУАЦИЯ

В ЕС се осъществява значителна научноизследователска дейност, свързана с модерните терапии. По-конкретно, за периода 2004—2010 г. в базата данни на Европейския съюз за клинични изпитвания (EudraCT)³ е докладвано за около 250 различни ЛПМТ.

По-голямата част от научните изследвания в областта на модерните терапии се осъществяват от малки дружества и образувания, които извършват дейност с нестопанска цел. Следователно почти 70 % от спонсорите на докладвани в EudraCT клинични изпитвания на ЛПМТ са организации с нестопанска цел или МСП; на големите фармацевтични дружества се падат по-малко от 2 % от всички средства за субсидиране на научни изследвания. Аналогично, по-голямата част от заявленията за научни консултации до КМТ са подадени също от МСП. (вж. раздел 3.5).

Превръщането на научноизследователската дейност в лекарствени продукти, предоставени на разположение на пациентите, по принцип представлява предизвикателство. Само за малка част от веществата, изследвани като потенциални лекарствени продукти, се получават разрешения за пускане на пазара. Повечето от изследваните вещества дори не достигат до етапа на изпитване върху хора поради различни причини (например предполагаемото действие на веществото или механизмът на действие не е потвърден, или предклиничните изследвания показват, че профилът на безопасност е неприемлив). Освен това се счита, че средно за по-малко от една четвърт от веществата, които се изпробват в клинични изпитвания, се получава разрешение за пускане на пазара. Обикновено пътят от идентификацията на активно вещество до разрешението за лекарствения продукт може да отнеме повече от десет години.

Поради специфичните характеристики на модерните терапии специалистите, разработващи ЛПМТ, са изправени пред допълнителни трудности. Например променливостта на изходните материали затруднява доказването на хомогенността на продукта. Аналогично, поради малките размери на партидите, които обикновено са налични, и краткия им срок на годност (от няколко часа до няколко дни) разширеното изпитване може да се окаже

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ База данни за всички клинични изпитвания, чието провеждане е започнало в ЕС след 1 май 2004 г.

невъзможно. Освен това е възможно извършването на рандомизирани контролирани клинични изпитвания невинаги да е осъществимо, например ако приемът на продукта изисква хирургична процедура (*m.e.* при повечето от получените чрез тъканно инженерство продукти) или когато няма алтернативни лечения.

Освен това разработването на ЛПМТ се затруднява допълнително от факта, че изследователите обикновено не разполагат с необходимото финансиране и регулаторен експертен опит, за да преминат успешно през процедурите по издаване на разрешения за пускане на пазара. На свой ред несигурността, свързана с възвръщаемостта на инвестициите, представлява основен възпиращ фактор за инвеститорите.

3. ПРЕГЛЕД НА ПРИЛАГАНЕТО НА РЕГЛАМЕНТА ЗА ЛПМТ ОТ 1 ЯНУАРИ 2009 Г. ДО 30 ЮНИ 2013 Г.

Регламентът за ЛПМТ е важна стъпка за защита на пациентите от необосновани от научна гледна точка методи на лечение. Освен това с Регламента за ЛПМТ беше създадена обща рамка за оценката на модерни терапии в ЕС.

Все още сме в началния етап на разработването на модерни терапии и разрешения за пускане на пазара са предоставени само за четири ЛПМТ. При все това засилената дейност на КМТ в областта на научните консултации и класифицирането, както и големият брой клинични изпитвания, включващи ЛПМТ, свидетелстват за динамичен научноизследователски сектор.

3.1. Специализиран орган и адаптирана регулаторна рамка

Създаването на КМТ, предвидено в член 20 от регламента, е основен крайъгълен камък при прилагането на Регламента за ЛПМТ. Този комитет обединява съвместните усилия на някои от най-добрите експерти в ЕС към момента, за да оценяват качеството, безопасността и ефикасността на ЛПМТ. През януари 2009 г. комитетът проведе първото си заседание. Освен това през ноември 2010 г. беше създадена група за сътрудничество между КМТ и нотифицираните органи за медицински изделия като консултативна група към КМТ относно комбинирани ЛПМТ⁴.

С Регламента за ЛПМТ на Комисията бе предоставено правомощието да приема специфични изисквания по отношение на съдържанието на заявленията за издаване на разрешения за пускане на пазара, добрите производствени практики, добрата клинична практика и проследимостта на ЛПМТ. С изменението на част IV на приложението към Директива 2001/83/ЕО, прието на 14 септември 2009 г., бяха адаптирани някои от изискванията по отношение на съдържанието на заявленията за издаване на разрешения за пускане на пазара на ЛПМТ.⁵ Освен това от 31 януари 2013 г. се прилагат преразгледани насоки за добра производствена практика, в които се съдържат специфични адаптации

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Директива 2009/120/ЕО на Комисията за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия (ОВ L 242, 15.9.2009 г., стр. 3).

по отношение на ЛПМТ⁶. Въпреки това все още не са приети специфични изисквания за добра клинична практика и проследимост, тъй като беше сметено, че е необходим допълнителен опит, за да се разбере по-добре видът на необходимите адаптации⁷.

С Регламент (ЕО) № 668/2009 на Комисията от 24 юли 2009 г.⁸ бяха приети специални разпоредби, уреждащи процедурата по сертифициране.

3.2. Разрешения за пускане на пазара

Към 30 юни 2013 г. в Агенцията са подадени десет заявления за издаване на разрешения за пускане на пазара на ЛПМТ. Пет от тях се отнасяха за продукти, които вече са били пуснати на пазара на ЕС.

От десетте заявления за издаване на разрешение за пускане на пазара четири са преминали успешно процедурата и за тях Комисията е предоставила разрешение за пускане на пазара:

- **ChondroCelect**, получен чрез тъканно инженерство продукт, предназначен за възстановяване на единични симптоматични хрущялни дефекти на кондила на бедрената кост на коляното при възрастни пациенти⁹;
- **Glybera**, лекарствен продукт за генна терапия, предназначен за лечение на възрастни пациенти, диагностицирани с фамилен липопротеин-липазен дефицит (LPLD) и страдащи от тежки или многократни епизоди на панкреатит, въпреки ограниченията на мазнини в диетата¹⁰;
- **MACI**, комбиниран ЛПМТ, предназначен за корекция на симптоматични дефекти на хрущяла на коляното по цялата му дебелина (степен III и IV по модифицираната скала на Outerbridge) с размер 3—20 cm² при възрастни пациенти със завършено скелетно развитие¹¹.
- **Provenge**, лекарствен продукт за терапия със соматични клетки, предназначен за лечение на безсимптомен или с минимални симптоми метастатичен (невисцерален), резистентен на кастрация рак на простатата при възрастни мъже, при които химиотерапията все още не е клинично показана.¹²

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

⁷ При все това някои препоръки за добра клинична практика за ЛПМТ бяха публикувани от службите на Комисията (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

⁸ Регламент (ЕО) № 668/2009 на Комисията за прилагане на Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на оценката и сертифицирането на данни за качеството и неклинични данни, свързани с лекарствените продукти за модерна терапия, разработени от микро-, малки и средни предприятия (ОВ L 194, 25.7.2009 г., стр. 7).

⁹ Разрешение за пускане на пазара, предоставено с Решение С (2009) 7726 на Комисията от 5 октомври 2009 г.

¹⁰ Разрешение за пускане на пазара, предоставено с Решение С (2012) 7708 на Комисията от 25 октомври 2012 г.

¹¹ Разрешение за пускане на пазара, предоставено с Решение С (2013) 4190 на Комисията от 27 юни 2013 г.

¹² Разрешение за пускане на пазара, предоставено с Решение С (2013) 5841 на Комисията от 6 септември 2013 г.

За разлика от това, четири заявления за издаване на разрешение за пускане на пазара не бяха удовлетворени. Едно от тях се отнасяше за продукт, който е бил пуснат на пазара преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ.

Към 30 юни 2013 г. две заявления за издаване на разрешение за пускане на пазара бяха в процес на оценяване от КМТ.

3.3. Класифициране

Към 30 юни 2013 г. КМТ е получил 87 заявления и е издал 81 препоръки за класифициране¹³. Почти половината от всички получени заявления за класифициране са подадени от МСП, а още 15 % от заявленията са подадени от нестопанския сектор. Заявленията за класифициране от големи фармацевтични дружества са представлявали приблизително 5 % от всички подадени заявления.

3.4. Сертифициране

Към 30 юни 2013 г. до Агенцията са подадени само три заявления за сертифициране. Две от тях са се отнасяли изключително до данни за качеството, докато третото заявление е свързано с данни за качеството и неклинични данни. КМТ е издал сертификат и в трите случая.

3.5. Научни консултации

Към 30 юни 2013 г. Агенцията е предоставила научни консултации във връзка с ЛПМТ по 93 случая, като консултациите са се отнасяли до 65 различни продукта. Над 60 % от заявленията за научни консултации са подадени от МСП, а още 6 % са подадени от академичната общност. Заявленията от големи фармацевтични дружества са представлявали по-малко от 10 % от всички заявления.

Освен това следва да се отбележи, че седем от десетте заявители за разрешение за пускане на пазара са поискали научна консултация преди това.

4. АНАЛИЗ

Приносът на Регламента за ЛПМТ за общественото здраве може да бъде измерен спрямо два параметъра: 1) степента, до която новите ЛПМТ са на разположение в ЕС; и 2) степента, до която разрешените ЛПМТ са ефикасни и безопасни.

Макар да няма признаци, че изискванията на Регламента за ЛПМТ не са достатъчно строги, за да се гарантират доброто качество, ефикасността и профила на безопасност на разрешените продукти, е необходимо да се разгледа въпросът дали високото равнище на защита на общественото здраве, което регламентът имаше за цел да постигне, се подкошава от пускането на пазара на продукти с характеристики на ЛПМТ, които се предлагат на пазара извън предвидената в Регламента за ЛПМТ рамка (напр. съгласно регулаторната рамка, приложима за тъкани и клетки, медицински изделия или други).

Освен това е необходимо да се обмисли дали има възможности да се улесни наличието на по-голям брой ЛПМТ за пациентите.

¹³

За останалите шест заявления процедурата по класифициране е била в ход.

4.1. Въздействието на ЛПМТ върху достъпността на съществуващи ЛПМТ

4.1.1 Наличие на модерни терапии в ЕС преди Регламента за ЛПМТ

Трудно е да се получат точни данни за броя на лекарствените продукти за модерни терапии, които са пуснати на пазара на ЕС преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ. Това отчасти може да се обясни с присъщите трудности, свързани с прилагането на определението за „ЛПМТ“ (вж. раздел 4.3).

Държавите членки са докладвали за 31 ЛПМТ, които са пуснати законно на пазара на ЕС преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ¹⁴. Тази цифра трябва да се приема предпазливо, тъй като, от една страна, е възможно за един и същ продукт да е било докладвано от повече от една държава членка и, от друга страна, не всички държави членки са били в състояние да докладват. Дори сред докладващите държави членки не е изключено докладваните данни да са непълни, тъй като е възможно някои продукти да са били пуснати на пазара като тъкани/клетки или медицински изделия, въпреки че имат потенциал да попаднат в обхвата на определението за ЛПМТ.

Заслужава да се отбележи, че редица държави членки са посочили, че преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ на тяхната територия не е имало ЛПМТ, като липсата на тези продукти се наблюдава по-често в по-малките държави членки.

4.1.2 Модерни терапии след влизането в сила на Регламента за ЛПМТ

Малкият брой на получените от Агенцията заявления за издаване на разрешения за пускане на пазара (вж. раздел 3.2) показва, че значителен брой специалисти, разработващи ЛПМТ, които са били пуснати на пазара преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ, не са подали заявление за издаване на разрешение за пускане на пазара.

Съгласно данните, докладвани от държавите членки, до април 2012 г.¹⁵ са предоставени около 60 дерогации от задължението за получаване на разрешение за пускане на пазара преди пускането на пазара на лекарствени продукти за модерни терапии. Предоставени са дерогации съгласно член 3, параграф 7 от Директива 2001/83 (т. нар. „изключение за лечебни заведения“), както и съгласно други разпоредби на директивата, и по-специално член 5¹⁶.

От горепосоченото следва, че е трудно да се установи на практика въздействието на влизането в сила на Регламента за ЛПМТ върху наличните лечения, предлагани преди това.

От една страна, значителен брой съществуващи ЛПМТ продължават да се използват при липса на разрешение за пускане на пазара съгласно дерогациите, предоставени от държави членки (въз основа на изключението за лечебни заведения или друго).

¹⁴ Обобщени данни от проучвания, проведени от Европейската агенция по лекарствата през 2007 г. и 2009 г.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ В член 5, параграф 1 от Директива 2001/83 се предвижда, че дадена държава членка може да изключи от приложното поле на разпоредбите на директивата лекарствените продукти, доставени за изпълнение по добросъвестна и незаявена поръчка, изработени съгласно спецификации на правоспособен лекар и предназначени за индивидуални пациенти на негова пряка лична отговорност.

От друга страна, по-голямата част от ЛПМТ, за които държавите членки са докладвали, че са били предлагани на техните пазари преди влизането в сила на Регламента за ЛПМТ, са продукти, съдържащи хондроцит (16 от 31). Предвид факта, че разрешението за пускане на пазара съгласно Регламента за ЛПМТ е валидно във всички държави членки и че две разрешения за пускане на пазара са предоставени за продукти, съдържащи хондроцит, прилагането на Регламента за ЛПМТ може на практика да е довело до по-широко покриване на територията на ЕС по отношение на тези продукти.

4.2. Изключение за лечебни заведения

С Регламента за ЛПМТ на държавите членки се предоставя правомощието да разрешават, при липса на разрешение за пускане на пазара, използването на ЛПМТ, който се изготвя за конкретен случай по поръчка за отделен пациент и се използва в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на съответно квалифициран практикуващ лекар¹⁷. Така нареченото изключение за лечебни заведения изисква прилагането на национални изисквания за качество, проследимост и фармакологична бдителност, които да са равностойни на тези, прилагани за разрешени лекарствени продукти.

Изключението за лечебни заведения дава възможност на пациентите да получават ЛПМТ в контролирани условия в случаи, когато няма разрешен лекарствен продукт. Освен това то улеснява научноизследователската и развойната дейност в областта на модерните терапии от организации с нестопанска цел (като академични среди и лечебни заведения) и може да представлява ценно средство за получаване на информация преди да се поиска разрешение за пускане на пазара.

При все това натрупаният след влизането в сила на регламента опит показва, че съществува риск твърде широкото използване на изключението за лечебни заведения да възпре подаването на заявления за издаване на разрешения за пускане на пазара. По-специално ЛПМТ, за които е издадено разрешение, са свързани с по-големи разходи за разработване и поддръжка, отколкото ЛПМТ, които се предлагат в резултат на изключението за лечебни заведения, тъй като разрешението за пускане на пазара е свързано с по-строги изисквания за данни и задължения след пускането на пазара. Следователно специалистите по разработването на ЛПМТ, които се стремят да получат разрешение за пускане на пазара, са поставени в неблагоприятно конкурентно положение спрямо онези, които предлагат продуктите на пазара посредством изключението за лечебни заведения.

Ако изключението за лечебни заведения стане обичаен начин за предлагане на модерни терапии на пазара, това ще има вредни последици за общественото здраве. Първо, клиничните изпитвания продължават да бъдат основно средство за получаване на надеждна информация за ефикасността и профила на безопасност на даден лекарствен продукт, а системният прием на сложни лекарствени продукти от страна на пациентите при липса на подходящи клинични изпитвания може да изложи пациентите на риск. Второ, събирането на данни за ефикасността и безопасността на лечението ще бъде сериозно подкопано, тъй като всеки обект ще генерира информация само за малък брой пациенти и информацията няма да се предава на органите на друга държава

¹⁷

Член 28, параграф 2 от Регламента за ЛПМТ, който на свой ред измени член 3 от Директива 2001/83.

членка, където има вероятност този продукт също да се използва по силата на изключението за лечебни заведения. Освен това лечението няма да е на разположение за всички пациенти в целия ЕС.

Поради това трябва да се намери баланс между необходимостта да се гарантира, че ЛПМТ са предоставени на разположение на пациенти само след като качеството, ефикасността и безопасността на ЛПМТ са адекватно доказани, и необходимостта да се улесни ранният достъп до нов вид лечения в случай на неудовлетворени медицински потребности.

В хода на обществената консултация липсата на хармонизация по отношение на правилата, изисквани от държавите членки за прилагане на изключението, също бе определена като повод за безпокойство. Използването на тази дерогация се различава съществено в отделните държави членки, отчасти поради различните подходи към смисъла на понятието за лекарствен продукт, изготвен „за конкретен случай“. Например, докато понятието за лекарствен продукт, изготвен „за конкретен случай“, се тълкува в тесен смисъл в някои държави членки, в които е определен максимален брой пациенти, в други няма ограничение и дерогацията се прилага индивидуално за всеки отделен случай.

Изясняването на условията, при които изключението за лечебни заведения е възможно, както и на свързаните с това изисквания, би могло да допринесе за подобряване на функционирането на вътрешния пазар на модерни терапии. Във връзка с това следва да се обърне необходимото внимание на докладването на резултати, особено на отрицателни резултати, за да не се подлагат ненужно пациентите на лечения, които не са безопасни/ефективни.

Други въпроси, чието допълнително изясняване може да е от полза, включват:

- ролята на дерогационните разпоредби на Директива 2001/83/ЕО, различни от изключението за лечебни заведения (по-специално член 5, параграф 1 от нея) във връзка с ЛПМТ, и

- ролята на данните, получени в резултат на използването на даден продукт съгласно изключението за лечебни заведения в контекста на заявление за издаване на разрешение за пускане на пазара.

4.3. Приложно поле на регламента и класифициране на ЛПМТ

4.3.1. Приложно поле на Регламента за ЛПМТ

Три вида лекарствени продукти се считат за ЛПМТ: продукти за генна терапия, продукти за терапия със соматични клетки и продукти, получени чрез тъканно инженерство. Оценката на това дали даден продукт попада в някоя от тези категории може да включва сложни научни преценки. По-специално може да бъде трудно да се отговори на въпроса дали дадена манипулация на жива материя следва да се разглежда като съществена. Дори въпросът дали клетките или тъканите са предназначени да изпълняват същата функция при реципиента, както при донора, в някои случаи може да представлява предизвикателство (напр. материал от костен мозък).

Опитът при прилагането на определенията за различните категории ЛПМТ от КМТ показва, че някои аспекти на определението биха могли да се изяснят допълнително, за да се гарантира по-добро съответствие на правните определения със съответното действително състояние на науката към момента.

Освен това предвид факта, че модерните терапии са област, в която се наблюдава бърз научен напредък, е необходимо определенията за продукти за генна терапия, продукти за терапия със соматични клетки и продукти, получени чрез тъканно инженерство, да се преразглеждат постоянно. Появяват се нови иновационни продукти, за които не е ясно дали са обхванати от съществуващите разпоредби. Например разработването на изделия, които позволяват събирането на клетки или тъкани, тяхната обработка в затворена среда и инжектирането им в донора в рамките на същата процедура, повдига въпроси във връзка с това как следва да бъдат регулирани такъв вид лечения (по-специално в случай на нехомоложно използване).

4.3.2. *Класифициране*

Все по-голям иновационни биологични продукти показват характеристики, които биха могли потенциално да попаднат в различни регулаторни режими (напр. лекарства, медицински изделия, козметични продукти или тъкани и клетки). Яснотата на приложимия към новите продукти режим е от съществено значение за постигане на адекватно равнище на защита на общественото здраве. Освен това специалистите по разработването също се нуждаят от ясно разбиране на регулаторната рамка, която ще се прилага за техните продукти, така че процесът на разработване да бъде адаптиран към съответните изисквания.

Въпреки това е докладвано за случаи, при които компетентните органи на държавите членки са стигнали до различни заключения за това дали даден продукт следва да се разглежда като ЛПМТ или не. В хода на обществената консултация, предприета от службите на Комисията при подготовката на настоящия доклад, съществуващите различия в ЕС във връзка с класифицирането на ЛПМТ също бяха определени като обезпокоителни.

Възможността един и същ продукт да е обект на различни изисквания в ЕС означава, че равнището на защита на общественото здраве е различно в зависимост от мястото на пребиваване на пациента. Фактът, че един и същ продукт може да се предлага на пазара при условията на различни регулаторни режими не само е нежелан от гледна точка на общественото здраве, но и подкопава стимулите за разработване на ЛПМТ. Първо, несигурността по отношение на пазарния потенциал за даден продукт възпира инвестициите. Второ, различното класифициране на същия продукт нарушава конкуренцията между специалистите, разработващи ЛПМТ. Накрая, прилагането на различни регулаторни изисквания в ЕС възпрепятства свободното движение на тези продукти.

С Регламента за ЛПМТ на Агенцията се възлага задачата да предоставя научни препоръки относно класифицирането на модерни терапии. Консултацията е безплатна и няма обвързващ характер.

Предвиденият в Регламента за ЛПМТ механизъм за класифициране показва две предимства. Първо, централизираното оценяване гарантира единно становище в целия ЕС и придава сигурност. Второ, безплатното предоставяне на услугата насърчи малките предприятия да използват този механизъм (вж. раздел 3.3). Според Комисията това е положителен резултат, тъй като може да помогне да се гарантира, че процесът на разработване на тези продукти се организира на ранен етап по начин, който увеличава максимално шансовете за получаване на разрешение за пускане на пазара.

Настоящият механизъм за класифициране обаче има и някои слабости. Първо, заключението на КМТ, че даден продукт е ЛПМТ, може да бъде пренебрегнато от специалист по разработването, който решава да пусне на пазара продукта, без да генерира данни за ефикасността и безопасността и/или без да спазва изискванията за качество и фармакологична бдителност, които са обичайни за лекарствените продукти. Друго ограничение на настоящата система е, че компетентните органи на държавите членки са лишени от възможността да поискат становището на КМТ, когато пред тях стои въпросът дали даден продукт следва да се разглежда като ЛПМТ.

4.4. Изисквания за издаване на разрешения за пускане на пазара на ЛПМТ

4.4.1. Общи съображения

Регламентът за ЛПМТ се основава на процедурите, понятията и изискванията, предназначени за лекарствени продукти на химична основа. Въпреки това характеристиките на ЛПМТ се различават в голяма степен. Освен това, за разлика от лекарствените продукти на химична основа, научните изследвания в областта на модерните терапии се извършват в по-голямата си част от академични среди, организации с нестопанска цел и МСП, които разполагат с ограничени финансови ресурси и често не са обхванати от регулаторната система, която урежда лекарствата.

В Директива 2009/120/ЕО на Комисията са предвидени адаптирани изисквания по отношение на информацията, която заявителите трябва да представят, когато кандидатстват за разрешение за пускане на пазара на ЛПМТ. Предвидена е и възможността за прилагане на подход, основан на риска, за определяне на степента, до която в заявлението за издаване на разрешение за пускане на пазара трябва да бъдат включени данни за качеството, неклинични и клинични данни.

Обществената консултация обаче показва, че съгласно широко разпространеното мнение следва да се приложи допълнителна гъвкавост, по-специално в областта на качеството, за да се гарантира, че в изискванията по отношение на заявлението за издаване на разрешение за пускане на пазара надлежно се вземат под внимание научният напредък и специфичните характеристики на ЛПМТ. Това мнение се споделя от участници в консултацията, представляващи отрасли, пациентите, лечебните заведения, академичните среди и организациите с нестопанска цел.

В допълнение към евентуални специфични адаптации на изискванията за данни за качеството или ефикасността/безопасността, за да се даде тласък на модерните терапии, също така беше предложено да се проучат алтернативни подходи за намаляване на регулаторните разходи. В този смисъл няколко участници в обществената консултация предложиха въвеждането на разрешение за пускане на пазара, предоставено въз основа на ограничени данни, което да се използва при ограничителни условия, по-специално в случай на неудовлетворени медицински потребности. Данните, събрани във връзка с използването при ограничителни условия, могат впоследствие да се използват за разширяване на разрешението за пускане на пазара до стандартно разрешение.

4.4.2. *Случаят с автоложните ЛПМТ*

При автоложните продукти клетките/тъканите се събират от пациента, след това се обработват или дилатират и накрая се въвеждат обратно в същия пациент. Изходният материал (т.е. клетките/тъканите) е различен за всеки пациент и следователно производственият процес за тези продукти има специфични характеристики в сравнение с други лекарствени продукти.

Независимо от това производството на не всички автоложни продукти е свързано със същите предизвикателства. В това отношение е целесъобразно да се разграничат два различни сценария. От една страна, съществуват автоложни продукти, при които клетките/тъканите на пациента се транспортират до фармацевтично дружество и крайният лекарствен продукт се доставя обратно в лечебното заведение за имплантиране/инжектиране в същия пациент. ChondroSelect, MACI и Provenge, които получиха централизирано разрешение за пускане на пазара, са примери за такива автоложни ЛПМТ. От друга страна, има случаи, при които клетките/тъканите на пациента се манипулират в лечебното заведение (напр. чрез медицински изделия, които са разработени за разделяне и манипулация на клетки) преди повторния им прием от същия пациент.

Някои участници в обществената консултация счетоха, че автоложните ЛПМТ не следва да подлежат на регулиране като лекарства. Въпреки че този подход би намалил разходите за разработване, свързани с използването на тези продукти, според Комисията необходимостта от гарантиране на адекватно равнище на защита на общественото здраве следва да има превес над икономическите съображения.

Регулирането на тези продукти като лекарства гарантира, че установеното от независим и високоспециализиран орган съотношение между риска и ползите от тези продукти е положително, че състоянието на пациентите се проследява след лечението, както и че здравните специалисти могат да бъдат запознати с трайните ефекти от лечението (по отношение не само на безопасността, а и на ефикасността).

Въпреки това е важно изискванията, които се прилагат за автоложните продукти, да са пропорционални и адаптирани към техните специфични характеристики. Изискването автоложните продукти да бъдат произведени в лечебното заведение преди приема им от пациенти, за да се спазят изискванията за контрол на качеството и производството на стандартизирани лекарствени продукти на химична основа, би възпрепятствало разработването на тези лечения на практика, тъй като ще се изисква удостоверение за освобождаване на партидата за всяко лечение, както и лиценз за производство за всяко лечебно заведение.

4.4.3. *Случаят с комбинираните ЛПМТ*

Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия е ЛПМТ, който съдържа жизнеспособни клетки или тъкани и включва едно или повече медицински изделия като неразделна част от продукта. ЛПМТ, които включват изделие, но съдържат нежизнеспособни клетки или тъкани, също са комбинирани ЛПМТ, ако действието на клетките/тъканите върху човешкото тяло е основно спрямо това на изделието.

Съгласно настоящите правила окончателната научна оценка на комбинирания ЛПМТ се извършва от КМТ. По отношение на изделията обаче Агенцията трябва да разчита на оценката на нотифицираните органи (ако има такава). Ако липсва оценка от нотифицираните органи, Агенцията по принцип трябва да се консултира с такъв орган, освен ако КМТ не счита, че това не е необходимо.

Обществената консултация показва, че отделното оценяване на медицинското изделие и на лекарствения продукт се възприема широко като прекомерна тежест, когато изделието не се предлага на пазара поотделно. Поради това беше изразена силна подкрепа на принципа за единно оценяване (от КМТ) за ЛПМТ, когато изделието е неразделна част от продукта (т.е. всички комбинирани ЛПМТ). Освен това обществената консултация показва, че за заинтересованите страни е трудно да разберат на практика взаимодействието между Агенцията и нотифицираните органи.

Също така бе идентифициран рискът, че настоящата рамка по-скоро стимулира специалистите в областта на разработването на ЛПМТ да използват вече лицензирани медицински изделия (дори за употреба, различна от предназначенията в комбинирания ЛПМТ), отколкото да разработват нови, по-добре насочени изделия. Тази насока на действие може да бъде насърчена от схващането, че изборът на изделие с маркировката „СЕ“ ще улесни регулаторната процедура.

4.5. Процедура по издаване на разрешение за пускане на пазара

В Регламента за ЛПМТ се изисква заявленията за издаване на разрешения за пускане на пазара, свързани с модерни терапии, да се подават до Агенцията. Научната оценка на заявленията включва участието на до пет комитета, и по-специално:

- i) КМТ оценява заявлението за издаване на разрешение за пускане на пазара и изпраща становището си на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба („СНМР“);
- ii) СНМР приема становище, което се изпраща на Комисията;
- iii) Консултативният комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност („PRAC“) изготвя препоръки за СНМР по въпроси, свързани с фармакологичната бдителност;
- iv) Педиатричният комитет („PDCO“) се намесва във връзка с аспекти, свързани със задълженията, наложени съгласно Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета;¹⁸ и
- v) Комитетът за лекарствени продукти сираци („COMP“) изготвя научни становища за Комисията по аспекти, свързани с прилагането на стимули за лекарствени продукти сираци (поради това този комитет участва само ако заявителят иска статут на лекарствен продукт сирак).

Настоящата процедура по издаване на разрешение за пускане на пазара се оказва сложна за управление на практика и представлява предизвикателство за бъдещи заявители, които обикновено са образувания, необхванати от

¹⁸

Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1).

централизираната процедура по издаване на разрешения за пускане на пазара. В това отношение обществената консултация показва, че процедурата по оценяване на ЛПМТ в Агенцията се възприема като твърде тромава, особено за МСП и организациите с нестопанска цел.

Най-общо казано, придобитият след влизането в сила на Регламента за ЛПМТ опит показва, че има възможности за оптимизиране на процедурата по оценка на ЛПМТ. Опростяването на тази процедура следва не само да донесе ползи за бъдещите заявители, но също така следва да гарантира, че в рамките на Агенцията се извършва строга оценка на тези сложни продукти и ясно се разпределя отговорността във връзка с тази задача.

4.6. Сертифициране

Сертифицирането на данните за качеството и неклиничните данни от страна на Агенцията беше нов инструмент, предназначен да помогне на МСП да привлекат инвестиции/получат приходи за разработване на ЛПМТ. По аналогия с намаленията, прилагани за научна консултация, Агенцията намали с 90 % таксата за искания за сертифициране, подадени от МСП¹⁹.

Въпреки това изключително малкият брой получени заявления за сертифициране е резултат, който буди разочарование. Твърде ниската степен на използване на процедурата по сертифициране може отчасти да се обясни с изключването на образувания с нестопанска цел от схемата за сертифициране. Поради това разширяването на категорията на заявителите, които могат да кандидатстват за сертифициране, би могло да помогне за повишаване на значението на този инструмент.

Освен това резултатите от обществената консултация и проведеното от ЕМА проучване²⁰ навеждат на мисълта, че значението на сертифицирането може да се повиши, ако се направят някои промени, като изясняване на връзката между процедурата по сертифициране и процедурата по издаване на разрешение за пускане на пазара или разширяване на обхвата на схемата за сертифициране до други части на досието (т.е. клиничните аспекти).

4.7. Научна консултация

Контактите на ранен етап между специалистите по разработване на ЛПМТ и органите са важни за гарантиране, че развойната дейност се организира по възможно най-добрия начин с цел максимално увеличаване на шансовете за получаване на разрешение за пускане на пазара. Разбирането на първоначален етап от разработването на изискванията, които са необходими за доказване на ефикасността и безопасността на продукта, е особено важно за специалистите по разработването, които не са запознати с процедурите по издаване на разрешение за пускане на пазара.

Като стимул за насърчаване на специалистите по разработване на ЛПМТ да обсъждат разработването на своите продукти с Агенцията, в Регламента за ЛПМТ са предвидени значителни намаления на таксата за искания за научна консултация. По отношение на МСП намалението достигна до 90 %.

Големият брой искания за научна консултация, получени в Агенцията през периода, който се разглежда в настоящия доклад, е положителна тенденция,

¹⁹

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

която може да допринесе за успешното превръщане на научните изследвания в лекарствени продукти. Особено важен е фактът, че по-голямата част от исканията за научна консултация са подадени от МСП (вж. раздел 3.5). Следователно голямото намаление на таксите, което се прилага за МСП, се оказва ефективно.

За разлика от това изключването на някои организации с нестопанска цел от стимулите, свързани с таксите, в хода на обществената консултация беше определено като недостатък. Ниският процент на искания за научна консултация, изпратени от академичните среди (6%), предполага, че намаление на таксата, аналогично на прилаганото спрямо МСП, би могло да насърчи изследователите, работещи в академична (или друга нестопанска) среда да потърсят научна консултация от Агенцията.

4.8. Стимули, свързани с таксите по отношение на заявление за издаване на разрешение за пускане на пазар и на задълженията след пускането на пазара

Таксите, свързани със заявлението за разрешение за пускане на пазара и с дейностите след пускането на пазара (през първата година след предоставянето на разрешението), бяха намалени с 50% за МСП и лечебни заведения, ако съответният ЛПМТ е от интерес за общественото здраве. Тези намаления на таксите обаче бяха ограничени във времето и вече не се прилагат.

Трудно е да се направят общи заключения относно въздействието на посочените стимули, свързани с таксите, тъй като за срока на действие на тези стимули са били предоставени само две разрешения. Въпреки това като цяло разходите, свързани с дейностите след пускането на пазара, могат да бъдат много големи, по-специално ако са наложени голям брой задължения след пускането на пазара. Възможно е тези разходи да са непосилни за малки дружества, по-специално до момента, в който лекарственият продукт може да генерира доход (т.е. до получаване на съгласието на националните органи, компетентни по процедурите за възстановяване на разходите).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Модерните терапии имат потенциал да донесат значителни ползи за пациентите. При все това продължават да съществуват много неизвестни и поради това е важно да се въведат адекватни проверки с цел предотвратяване на вредни последици за общественото здраве.

С Регламента за ЛПМТ се защитават пациентите, като се изисква най-добрите налични експерти в ЕС да извършват независим преглед на ЛПМТ съгласно високи стандарти за качество, ефикасност и безопасност преди продуктът да бъде наличен за пациенти.

Въпреки това твърде обременяващите изисквания могат да имат вредни последици за общественото здраве, тъй като биха могли да възпрепятстват появата на утвърдени лечебни методи във връзка с неудовлетворени медицински потребности. Регулирането в тази област следва да допринесе да създаването на условия, които улесняват появата на нови лекарствени продукти, като същевременно се гарантира високо равнище на защита на общественото здраве. Също така е важно регулаторната рамка да се адаптира към бързия научен напредък.

Въз основа на натрупания опит след влизането в сила на Регламента за ЛПМТ могат да бъдат идентифицирани някои възможности за подпомагане на превръщането на научните изследвания в ЛПМТ, които да бъдат налични за пациенти в целия ЕС, като същевременно се поддържа високо равнище на защита на общественото здраве, като:

- изясняване на приложното поле на Регламента за ЛПМТ чрез прецизиране на настоящите определения за ЛПМТ и обмисляне на подходяща регулаторна рамка за нови иновационни продукти, много от които не са обхванати от съществуващите разпоредби;
- обмисляне на мерки за избягване на различията в класифицирането на ЛПМТ в ЕС;
- изясняване на условията за прилагане на изключението за лечебни заведения, както и на ролята на получените във връзка с това данни в контекста на процедурите по издаване на разрешение за пускане на пазара;
- преразглеждане на изискванията за издаване на разрешение за ЛПМТ, за да се гарантира, че приложимите изисквания са пропорционални и добре адаптирани към специфичните характеристики на ЛПМТ, като се обърне специално внимание на автоложните продукти;
- оптимизиране на процедурите по издаване на разрешение за пускане на пазара;
- разширяване на обхвата на процедурата по сертифициране и изясняване на връзката между процедурата по сертифициране и процедурата по издаване на разрешение за пускане на пазара;
- създаване на по-благоприятна среда за специалистите, разработващи ЛПМТ, които работят в академична среда или организация с нестопанска цел, включително чрез насърчаване на контактите на ранен етап с органите чрез прилагане на намаляване на таксите за научна консултация и разширяване на обхвата на схемата за сертифициране с цел да се обхванат специалистите, разработващи ЛПМТ;
- обмисляне на възможни стимули, свързани с таксите, с цел намаляване на финансовото въздействие на задълженията след пускането на пазара.