



Брюксел, 8.8.2016 г.
COM(2016) 498 final

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА

**Дейности на държавите членки и на Европейската агенция по лекарствата,
свързани с фармакологична бдителност, по отношение на лекарствени продукти
за хуманна употреба (2012—2014 г.)**

{SWD(2016) 284 final}

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА

**Дейности на държавите членки и на Европейската агенция по лекарствата,
свързани с фармакологична бдителност, по отношение на лекарствени продукти
за хуманна употреба (2012—2014 г.)**

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В Европейския съюз (ЕС) лекарствените продукти за хуманна употреба подлежат на стриктно изпитване и оценка на качеството, ефикасността и безопасността преди разрешаването им както в държавата членка, така и на равнище ЕС. След като бъдат пуснати на пазара, те продължават да бъдат наблюдавани чрез дейности в рамките на фармакологичната бдителност.

Фармакологичната бдителност, както е определена от Световната здравна организация (СЗО), е „науката и дейностите, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани ефекти или други проблеми, произтичащи от употребата на лекарства“.

Някои странични ефекти или „нежелани реакции“ може и да не се наблюдават, преди голям брой хора реално да са употребили лекарството. Следователно е от изключително значение безопасността на всички лекарства да бъде наблюдавана през периода на цялата им употреба в здравната практика.

Нормативната уредба на ЕС относно фармакологичната бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба за хуманна употреба е предвидена в Регламент (ЕО) № 726/2004¹ и в Директива 2001/83/ЕО². Законодателството беше изменено през 2010 г.³ и 2012 г.⁴.

С член 29 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 108б от Директива 2001/83/ЕО се изисква редовно докладване относно изпълнението на задачите, свързани с фармакологичната бдителност, съответно от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и държавите членки.

¹ Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата, ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

² Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба, ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

³ Регламент (ЕС) №1235/2010 на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 г. за изменение по отношение на фармакологичната бдителност за лекарствените продукти за хуманна употреба на Регламент (ЕО) № 726/2004 за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата, и на Регламент (ЕО) № 1394/2007 относно лекарствените продукти за модерна терапия, ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 1 и Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 г. за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба, ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 74.

⁴ Регламент (ЕС) № 1027/2012 на Европейския парламент и на Съвета от 25 октомври 2012 г. за изменение на Регламент (ЕО) № 726/2004 по отношение на фармакологичната бдителност, ОВ L 316, 14.11.2012 г., стр. 38 и Директива 2012/26/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 25 октомври 2012 г. за изменение на Директива 2001/83/ЕО по отношение на фармакологичната бдителност, ОВ L 299, 27.10.2012 г., стр. 1.

В настоящия доклад и в придружаващия работен документ⁵ се описват дейностите на мрежовата и съвместна система на ЕС за наблюдение и контрол на безопасността на лекарствата за хуманна употреба и акцентът в него е върху дейностите от началото на функционирането на новото законодателство през 2012 г. до края на 2014 г., но включва също така информация относно някои задачи и процеси, започнати към юли 2015 г.

2. ТЯСНО СЪТРУДНИЧЕСТВО МЕЖДУ ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕГУЛАТОРНИ ОРГАНИ

Гарантирането, че регулаторите могат да реагират на нововъзникващи или неотложни здравни въпроси по бърз и ефективен начин, е резултат с ключово значение, постигнат благодарение на новото законодателство в областта на фармакологичната бдителност. За тази цел регулаторните органи по лекарствата в 31 държава от Европейското икономическо пространство (ЕИП), ЕМА и Европейската комисия си сътрудничат тясно и работят в партньорство като мрежа, за да обсъждат и да се справят бързо с всеки нововъзникващ проблем, в интерес на достъпа на пациентите до безопасни и ефикасни лекарства⁶. Способността за предприемане на бързи и решителни мерки беше подсилена от законодателството чрез: създаването на Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност; укрепването на Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба, и въвеждането на нови процедури за ускорено вземане на решения, когато съществува опасност за общественото здраве.

2.1. Ролята на държавите членки

Отделните държави — членки на ЕИП, привеждат в действие цялата система за фармакологична бдителност. Те осигуряват голяма част от ресурса и знанието за оценяване на сигналите за възможни новопоявили се странични ефекти и имат водеща роля в оценяването и анализирането на данни, когато проблем с безопасността се оценява на европейско равнище. Те поддържат инспекторатите, които гарантират, че лекарствата, които се предлагат на пазара в ЕС, са произведени по подходящия начин и са с подходящо качество и че системите за фармакологична бдителност на промишлеността функционират по правилния начин.

Законодателството предоставя на Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh)⁷ (представителен орган на националните регулатори от ЕИП) мандата да взема решения, когато не става въпрос за лекарства, разрешени на централно равнище.

⁵ SWD (2016) 284 final

⁶ Европейска агенция по лекарствата, Европейска регулаторна система за лекарства и Европейската агенция по лекарствата, ЕМА/437313/2014 г.

⁷ Повече информация за ролята и дейността на CMDh има на следната уебстраница: <http://www.hma.eu/cmdh.html>.

2.2. Ролята на Европейската агенция по лекарствата

ЕМА има централна роля в системата на ЕС, като координира нейната дейност и осигурява техническа, регулаторна и научна подкрепа на държавите членки и промишлеността.

Новият научен комитет — Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC), беше създаден през юли 2012 г. Мандатът на PRAC обхваща всички аспекти на управлението на риска на лекарствените продукти за хуманна употреба. Сред членовете на PRAC са експерти в областта на фармакологичната бдителност и регулирането от държавите — членки на ЕС, както и научни експерти и здравни специалисти и пациентски организации, определени от Европейската комисия. Фигура 1 в приложението представя относителната честота на основните дейности, свързани с фармакологичната бдителност, в дневния ред на PRAC в периода юли 2012—декември 2014 г.

2.3. Ролята на Комисията

Европейската комисия е компетентният орган за лекарствата, разрешени на централно равнище, и осигурява законовите правомощия, които са в основата на системата на ЕС за фармакологична бдителност.

3. ОСНОВНИ ЗАДАЧИ И ДЕЙНОСТИ, СВЪРЗАНИ С ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ

Целият процес на фармакологична бдителност — от системите, с които се следят и откриват възможни нежелани ефекти, през регулаторните действия до намаляването на рисковете — е изключително добре координиран в регулаторната мрежа, във фармацевтичната промишленост и в системите за здравеопазване. Системата получава широк набор от информация, включително и от регулатори извън ЕС, академични институции, здравни специалисти и пациенти.

Процесът на фармакологична бдителност може да бъде разделен на следните основни задачи:

- **Планиране на управлението на риска** — оценяване на рисковете за всяко ново лекарство и разработване на планове за събиране на данни и за свеждане до минимум на тези рискове. PRAC е прегледал 48 плана за управление на риска (RMP) в периода юли—декември 2012 г., 637 през 2013 г. и 597 през 2014 г. Държавите членки общо получиха около 3500 (2012 г.), 7500 (2013 г.), и 9000 (2014 г.) RMP за лекарства, разрешени на национално равнище.
- **Събиране и обработване на доклади за възможни странични ефекти (нежелани лекарствени реакции (ADR)).** Фигура 2 в приложението представя докладите за сериозни неблагоприятни събития за периода 2011—2014 г.
- **Приемане и управление на сигнали** — анализиране на доклади за предполагаеми странични ефекти с цел идентифициране на сигнали. Около 193 уникални сигнала са били оценени от PRAC в периода септември 2012—

декември 2014 г. Фигура 3 в приложението представя броя на обсъжданията в PRAC както във връзка с нови сигнали, така и във връзка с последващи обсъждания, а фигура 4 представя преглед на регулаторните действия след оценка на сигнала.

- Рутинно наблюдение на рисковете и ползите от лекарства чрез **периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)** и поддържане на списък (списък с референтни дати на ЕС) с графици за предаване на ПАДБ. Броят на ПАДБ, разгледани от PRAC, е бил 20 (юли—декември 2012 г.), 436 (2013 г.) и 471 (2014 г.). Фигура 5 в приложението представя преглед на регулаторните действия след оценка на ПАДБ. Освен това броят на ПАДБ, подадени до компетентните национални органи в държавите членки за изцяло национални оценки, е бил около 5000 през 2012 г., 3500 през 2013 г. и 3000 през 2014 г. и е имало допълнително 62, 151 и 116 процедури за поделение на работата по ПАДБ за лекарства, разрешени изцяло на национално равнище, през същите периоди.
- **Сезирания** — общоевропейски преглед на важните въпроси, свързани с безопасността и с рисковете и ползите. В периода юли 2012—декември 2014 г. към PRAC са отправени 31 сезирания във връзка с безопасността. Девет от тези сезирания се отнасят до лекарства, разрешени на централно равнище, останалата част е свързана единствено с продукти, разрешени на национално равнище. (Вж. фигура 6 в приложението). Някои допълнителни опасения на национално равнище също бяха обсъдени от CMDh, за да се реши дали е необходима оценка на равнище ЕС, но в крайна сметка не е предприето сезиране. Такива обсъждания в рамките на CMDh се състояха на два пъти през 2013 г. и 6 пъти през 2014 г.
- Управление на информацията за продукти, обект на **допълнително наблюдение**, и за продукти, които са били **изтеглени**. В края на 2014 г. списъкът с лекарства, обект на допълнително наблюдение, включваше 193 лекарства, разрешени на централно равнище, и 8 вещества в 1269 продукта, разрешени на национално равнище. През 2014 г. ЕМА получи 132 уведомления за изтегляне на продукти.
- Оценяване и координиране на проучвания след предлагане на пазара посредством **проучвания за безопасност след получаване на разрешение за търговия и проучвания за ефикасност след получаване на разрешение за търговия**. В периода юли 2012—декември 2014 г. PRAC прегледа протоколи за 38 изискани неинтервенционални проучвания за безопасност след получаване на разрешение за търговия (PASS). Държавите членки оцениха допълнително 17 протокола за PASS за лекарства, разрешени на национално равнище.
- Извършване на **проверки**, за да се гарантира, че системите за фармакологична бдителност на дружествата отговарят на добрата практика в областта на фармакологичната бдителност. Броят на извършените проверки беше 207 (2012 г.), 195 (2013 г.) и 167 (2014 г.), съответно 26, 37 и 48 за лекарства, разрешени на централно равнище.

- **Съобщаване на свързани с безопасността въпроси** и взаимодействие със и ангажиране на съответните заинтересовани страни. Дневният ред, основните моменти и протоколите от заседанията на PRAC се публикуват, както и съобщенията за обществена безопасност по съответните въпроси. Издадени са 14 съобщения за обществена безопасност през втората половина на 2012 г., 78 — през 2013 г. и 57 — през 2014 г.
- **Разработване на системи и насоки** и насърчаване на изследванията с цел преодоляване на пропуските в знанията.
- **Наблюдение на работата на системата**, включително спазването на правните задължения и стандарти.
- **Обучение и изграждане на капацитет.**

4. ПОДОБРЯВАНЕ НА СИСТЕМИТЕ И УСЛУГИТЕ

Ролята на ЕМА включва предоставянето на някои от системите и услугите, необходими за функционирането на мрежата за фармакологична бдителност. Новото законодателство изисква разработването на някои нови системи и услуги и усъвършенстването или опростяването на други. Държавите членки и ключовите заинтересовани страни, включително фармацевтичната промишленост, имат важен принос за проектирането и разработването на тези системи. Разработването включва:

- **Базата данни, предвидена в член 57⁸**, на всички лекарства, разрешени за употреба в ЕС (лекарствата, разрешени на централно равнище, и лекарствата, разрешени на национално равнище), съдържаща информация за над 580 000 лекарства от близо 4 300 титуляря на разрешения за търговия.
- **Услуга за наблюдение на литература** — от ЕМА се изисква да наблюдава подбрана медицинска литература за доклади за предполагаеми странични ефекти от някои активни вещества и да ги въвежда в базата данни EudraVigilance като доклади за безопасност относно отделни случаи. Услугата беше стартирана през юни 2015 г.
- **Регистърът на периодичните актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)** беше разработен и предоставен по време периода на докладване, като неговата функционалност премина през успешен одит през 2015 г.
- Законодателството изисква усъвършенстване на **базата данни EudraVigilance** с цел да се подкрепи опростеното докладване, по-доброто търсене, функциите за анализ и проследяване и подобреното качество на данните. Постигнат е напредък по отношение на усъвършенстванията в периода на докладване, включително създаването на уебсайта на ADR и подпомагането на дейности по

⁸ Член 57, параграф 1, буква л) от Регламент (ЕО) № 726/2004.

приемане на сигнали. Окончателният одит на актуализираната система се очаква да завърши в началото на 2018 г.⁹.

5. СЪТРУДНИЧЕСТВО И КООРДИНИРАНЕ

Подобно на координирането в рамките на мрежата от над 30 компетентни национални органа, Комисията и ЕМА работят в тясно сътрудничество с други международни регулатори чрез двустранни споразумения и чрез многостранни форуми, като Асоциацията на Международния съвет за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH), с цел насърчаване на общи подходи и стандартизирани изисквания за разрешаването на лекарства.

Добрата фармакологична бдителност се основава на сътрудничество между заинтересованите страни и това се насърчава от законодателството. Приносът на пациентите и на здравните специалисти в рамките на разрешаването на лекарства и фармакологичната бдителност е от съществено значение. Това се осигурява чрез представители на гражданското общество, които са членове на PRAC и на които конкретно беше потърсено мнението за някои видове сезиране.

6. ПОДДЪРЖАНЕ И БЪДЕЩО РАЗВИТИЕ НА МРЕЖАТА

В периода на доклада и след това мрежата за фармакологична бдителност насочи своето внимание към обучение за поясняване на понятието за фармакологична бдителност и регулаторна наука, за да се даде възможност за споделяне на най-добри практики, подобряване на ефикасността и ефективността на процесите и изграждане на капацитет.

Държавите членки и ЕМА предлагат пространно обучение за регулаторния персонал и за съответните външни заинтересовани страни. Ефикасността и ефективността на фармакологичните процеси са се подобрили. Започнати са проекти за подобряване на науката и практиката, свързани с фармакологичната бдителност, включително: съвместни действия за укрепване на сътрудничеството по оперативна фармакологичната бдителност в Европа (SCOPE); Европейска мрежа от центрове за фармакоепидемиология и фармакологична бдителност (ENCePP); и проекта PROTECT¹⁰. С резултатите от работата по тези инициативи вече започва да се осигурява информация за по-нататъшното развитие на процесите и актуализациите на насоките.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Европейската мрежа за фармакологичната бдителност представлява пример за успешно сътрудничество на европейско равнище в полза на гражданите на ЕС. Мрежовата

⁹ Повече информация за базата данни на EudraVigilance има в годишния доклад, предвиден в член 24, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/03/WC500203705.pdf).

¹⁰ Фармакоепидемиологично изследване относно резултати от методи на лечение от европейски консорциум, проект с публично-частно финансиране за инициатива за иновативни лекарства.

система позволява на участниците да споделят най-добрите налични експертни познания и доказателства и да координират регулаторните действия, като се постигат по-ефективни и съгласувани помежду си резултати за всички. Регулаторните инструменти, които се осигуряват съгласно преразгледаното законодателство, включително плановете за управление на риска, проучванията след получаване на разрешение за търговия, приемането и управлението на сигнали на равнище ЕС, оценката на периодичните актуализирани доклади за безопасност и прегледа на лекарства чрез сезирания, представляват все по-проактивен подход към безопасността на лекарствата, като това е допълнено от подобрения в регулаторните действия и комуникацията, когато са налице опасения, свързани с безопасността.

Системата функционира с голяма степен на прозрачност, необходима за изграждането на доверие в обществото, на което тя служи. Въведени са механизми, които да гарантират, че точната информация във връзка с безопасността достига своевременно до гражданите на ЕС. Участието на ключови заинтересовани лица, като например пациенти и здравни специалисти, е интегрирано в системата, включително чрез докладване на предполагаеми странични ефекти от страна на пациентите. В бъдеще се предвижда активизиране на участието, включително провеждането на публични изслушвания по въпроси от критично значение по отношение на безопасността.

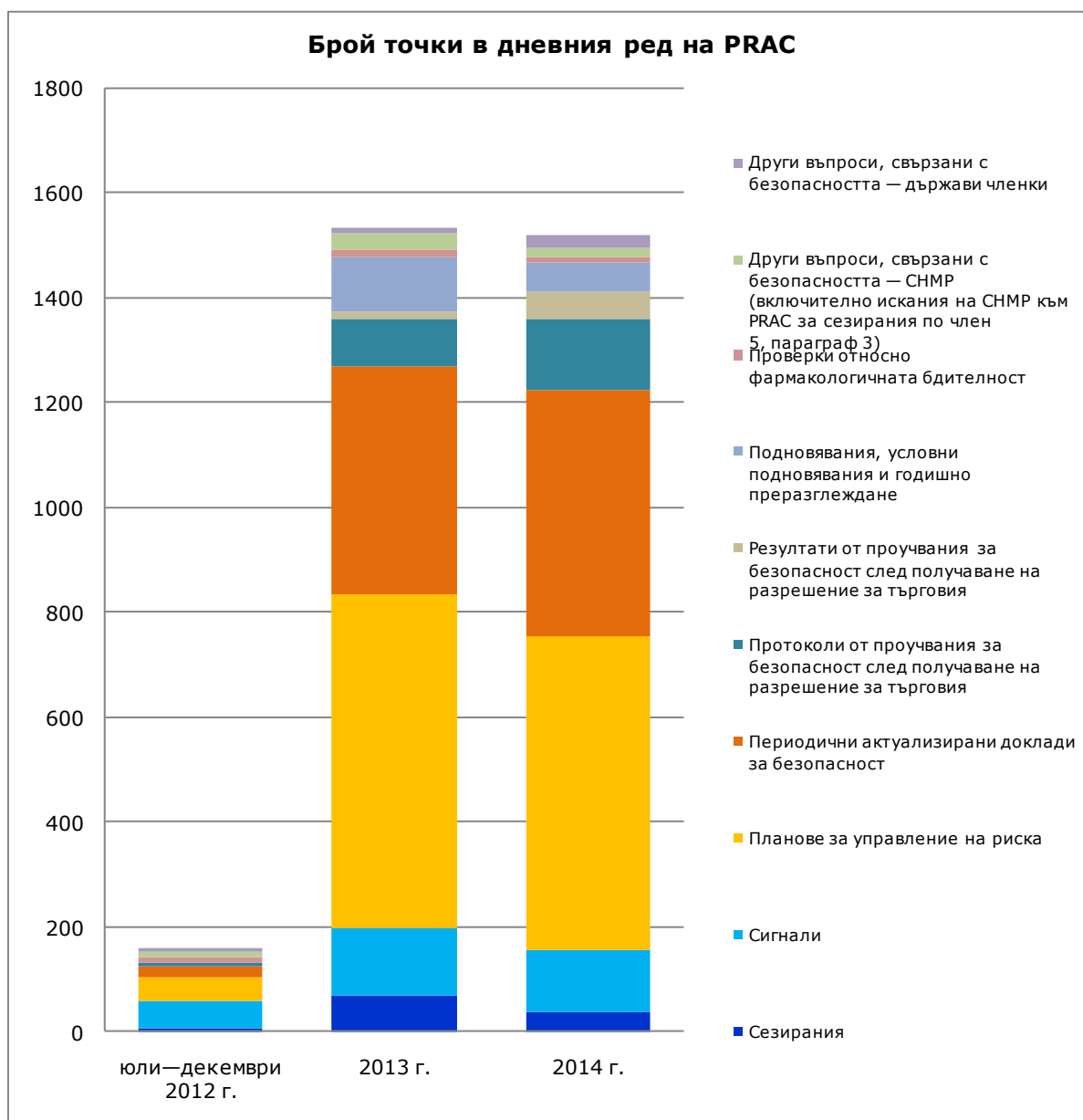
Продължава работата по необходимата инфраструктура, която да подпомогне бъдещото развитие на системата и която да опрости и оптимизира съществуващите процеси, когато това е възможно, така че регулаторната тежест за всички заинтересовани страни да бъде сведена до минимум. С предоставянето на услугата за преглед на медицинска литература, на новата система EudraVigilance, на регистъра на ПАДБ и пълното използване на продуктовата база данни на ЕС по член 57 ще се повиши ефективността и ще се осигури опростяване за заинтересованите страни. Продължава работата по завършване на разработването и въвеждането на други системи, като например централизираното докладване на ADR чрез базата данни EudraVigilance. Текущите изследвания в областта на регулаторната наука, като например изследването, подкрепяно от рамковите програми за научни изследвания на ЕС, също ще подпомогнат бъдещите подобрения.

Съкращения

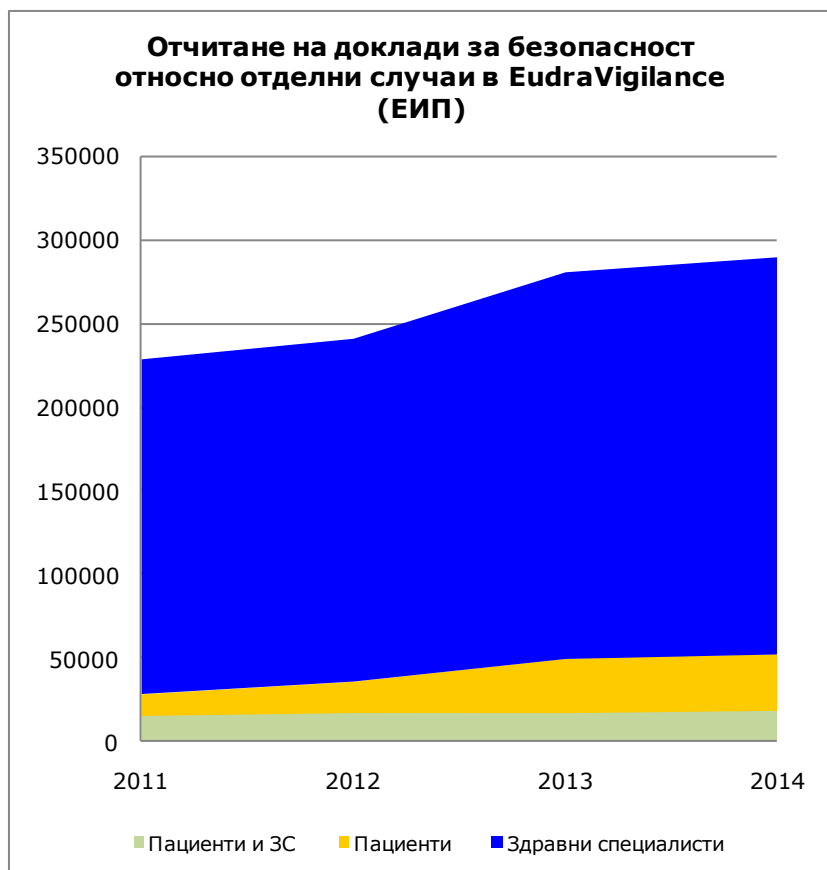
ADR	нежелана лекарствена реакция
CHMP	Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба
CMDh	Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба
ЕИП	Европейско икономическо пространство
EMA	Европейска агенция по лекарствата
ЕС	Европейски съюз
EURD	списък с референтни дати на Европейския съюз и честота на предаване на периодични актуализирани доклади за безопасност
ICSR	доклад за безопасност относно отделни случаи
PASS	проучване за безопасност след получаване на разрешение за търговия
PRAC	Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност
ПАДБ	периодичен актуализиран доклад за безопасност
RMP	план за управление на риска

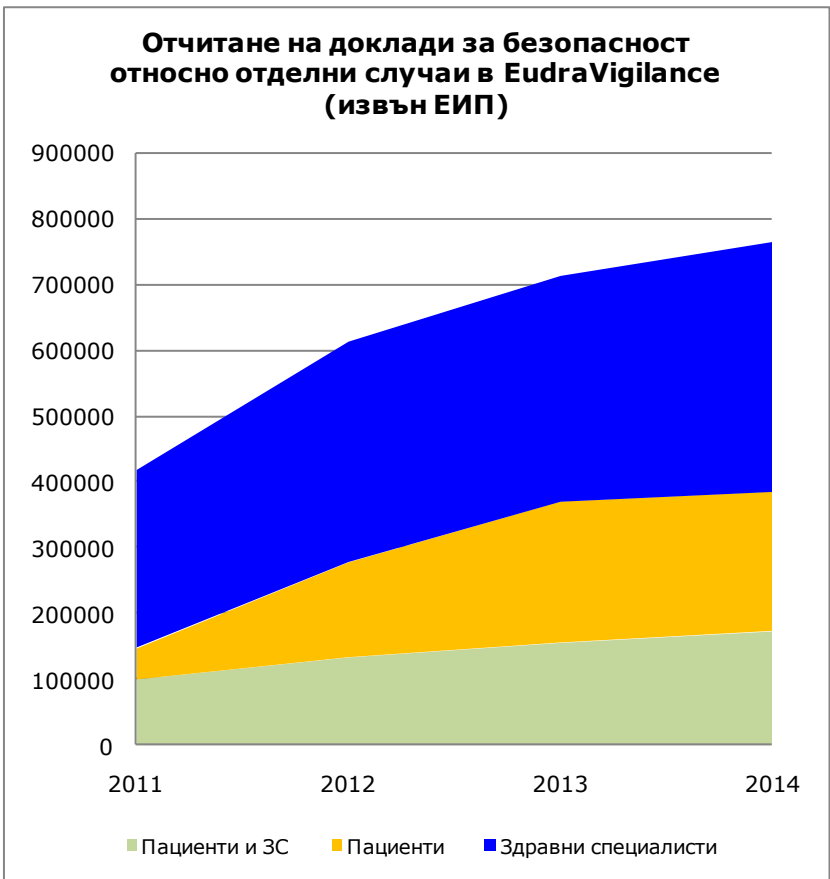
ПРИЛОЖЕНИЕ — Данни и таблици

Фигура 1: Брой точки в дневния ред на PRAC в периода юли—декември 2012 г., януари—декември 2013 г. и януари—декември 2014 г.



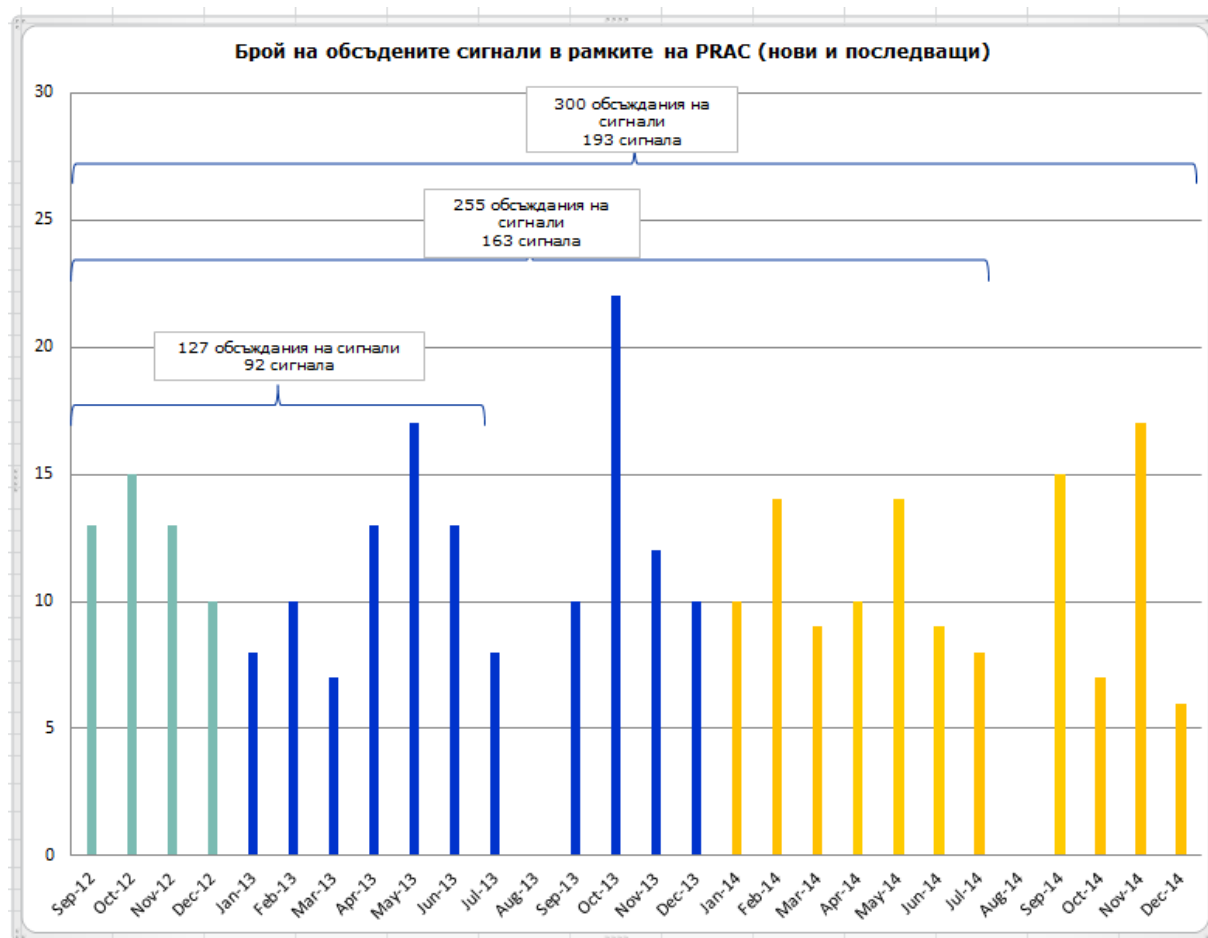
Фигура 2: Отчитане на доклади за безопасност относно отделни случаи в базата данни EudraVigilance от държавите — членки на Европейското икономическо пространство, или от държави извън Европейското икономическо пространство в периода 2011—2014 г.



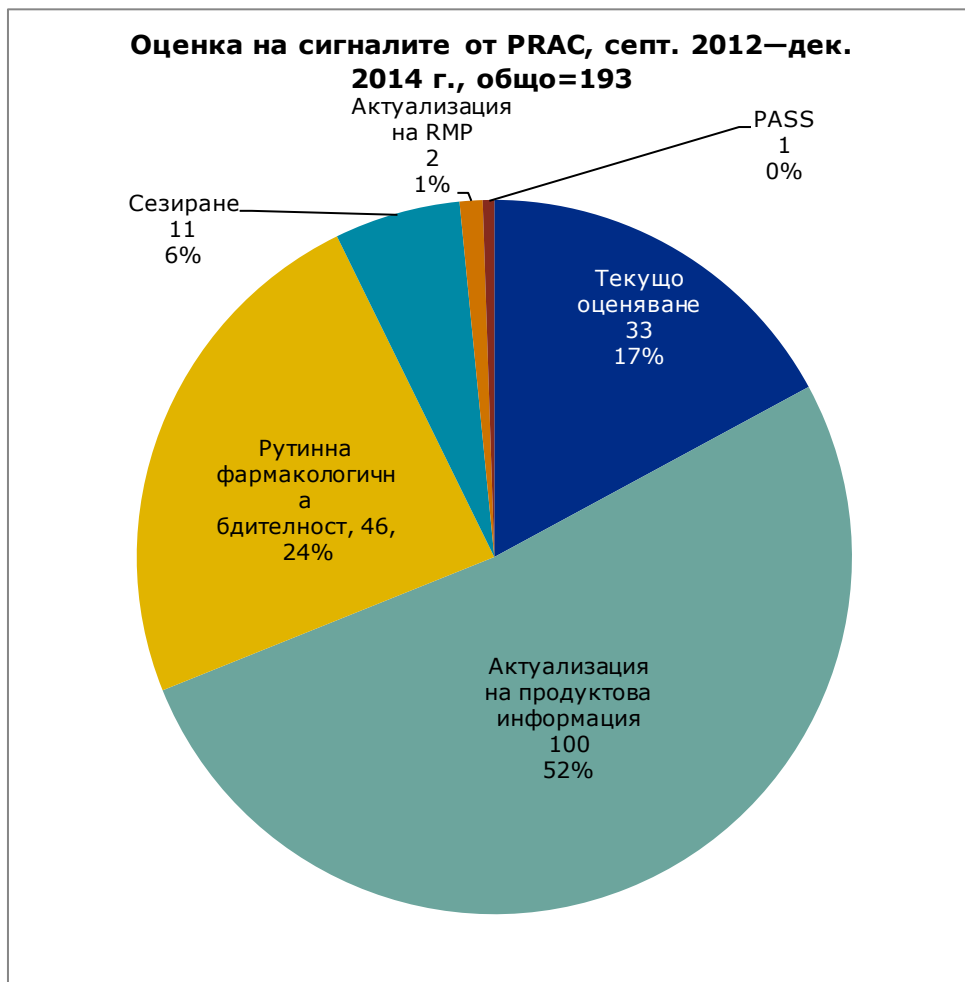


ЗС — здравни специалисти

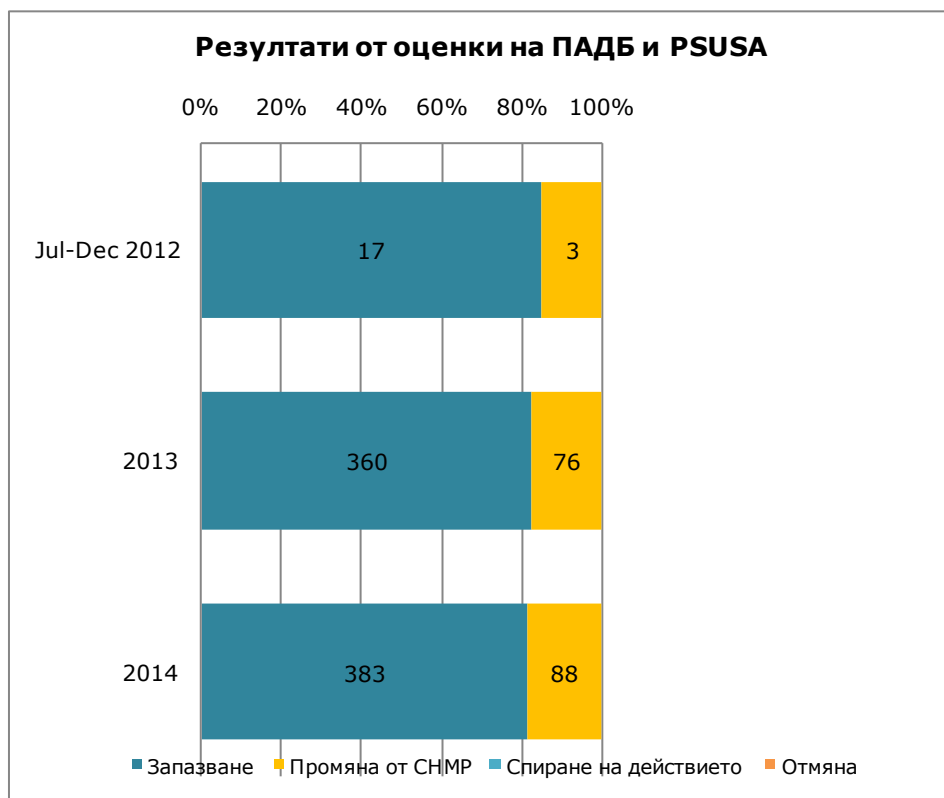
Фигура 3: Брой на обсъжданията, свързани със сигнали, първоначални и последващи, в рамките на PRAC в периода септември 2012—декември 2014 г.



Фигура 4: Вид на регулаторните действия, последващи оценката на сигнала от PRAC, за периода септември 2012—2014 г.



Фигура 5: Резултат от оценяването на периодичните актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) от PRAC в периода септември 2012—декември 2014 г.



PSUSA — периодичен актуализиран доклад за безопасност — единична оценка

Фигура 6: Сезиране, свързано с фармакологичната бдителност, направено през 2012 г., 2013 г. и 2014 г.

Процедура	Член	Започната	Резултат
2012 г.			
Кодеин	31	октомври 2012 г.	V
Диклофенак	31	октомври 2012 г.	V
SABA (бета агонисти с краткотрайно действие)	31	ноември 2012 г.	V,R
HES (хидроксиетилови разтвори на скорбяла)	31	ноември 2012 г.	V
Алмитрин	31	ноември 2012 г.	R
Диацереин	31	ноември 2012 г.	V
2013 г.			
Tredaptive, Trevaclyn, Pelzont (никотинова киселина/лароипрант)	20	януари 2013 г.	S
Тетразепам	107и	януари 2013 г.	S
Ципротерон, етинилестрадиол- DIANE 35 и други лекарства, съдържащи ципротерон ацетат 2 мг и етинилестрадиол 35 микрограма	107и	февруари 2013 г.	V
Комбинирани хормонални контрацептиви	31	февруари 2013 г.	V
Флупиртин	107и	март 2013 г.	V
Домперидон	31	март 2013 г.	V, R
Никотинова киселина и подобни вещества — аципимокс, ксантинол никотинат	31	март 2013 г.	V
Kogenate Bayer/HelixateNexGen (октокогалфа)	20	март 2013 г.	V
Медикаменти, въздействащи върху ренин-ангиотензиновата система (RAS)	31	май 2013 г.	V
Protelos/Osseor (стронциев панелат)	20	май 2013 г.	V

Процедура	Член	Започната	Резултат
NUMETA G13% E, NUMETA G16%E инфузионна емулсия и свързани наименования (глюкоза, липиди, аминокиселини и електролити)	107и	юни 2013 г.	V,S
Медицински продукти, съдържащи золпидем	31	юли 2013 г.	V
Медицински продукти, съдържащи хидроксиетилова скорбяла (HES)	107и	юли 2013 г.	V
Лекарства, съдържащи бромокриптин	31	септември 2013 г.	V
Вещества, свързани с валпроат	31	октомври 2013 г.	V
Iclusig (понатиниб)	20	декември 2013 г.	V

2014 г.			
Тестостерон	31	април 2014 г.	V
Кодеин за кашлица за употреба от детското население	31	април 2014 г.	V,R
Амброксол/Бромхексин	31	април 2014 г.	V
Метадон	107и	април 2014 г.	V,S
Хидроксицин	31	май 2014 г.	V
Corlantor и Procoralan (ивабрадин)	20	май 2014 г.	V
Ибупрофен и дексипрофен	31	юни 2014 г.	V

Означения:

Сезирания по член 20 — отнасят се единствено до лекарства, разрешени на централно равнище

Сезирания по член 107 — спешни сезирания във връзка с безопасността от интерес за Съюза

Сезирания по член 31 — сезирания от интерес за Съюза

V — изменение на разрешението за търговия

R — промяна на разрешението за търговия

S — спиране на действието на разрешението за търговия