

# НОВИ РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Т. Бенишева-Димитрова, В. Нинов

## NEW REGULATORY ISSUES FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS IN THE EUROPEAN COMMUNITY

T. Benisheva-Dimitrova, V. Ninov

**Резюме:** В света са идентифицирани над 8 000 различни редки разстройства и в Европейския Съюз при голямото разнообразие на етнически групи редки заболявания имат 27-36 милиона пациенти, а в САЩ засегнатите са между 10 и 20 милиона души.

Редките заболявания биват животозастрашаващи или хронично-инвалидизиращи състояния, които засягат около петима на 10 000 души в ЕС, което според последните статистически данни отговаря на 246 000 души в 27-те държави-членки. Повечето, от представените в тази статистика хора, страдат от заболявания с дори по-ниска честота като един на 100 000, дори още по-ниска. Симптомите на редките заболявания, могат да се появят при раждане или в детството като тук попадат детска гръбначно-мускулна атрофия, фамилна аденоматозна полипоза, кистозна фиброза, лизозомни разстройства и др. Независимо от това 50% от редките заболявания се проявяват в детството, като глиом, миелоидна левкемия и др.

В ЕС законодателството за лекарствата за редки заболявания беше въведено през 2000 г. и то предоставя значителен брой стимули за разработването на лекарства за редки заболявания и показва съществено нарастване на броя на тези лекарства, пуснати на пазара на ЕС. Поради това Седмата рамкова програма на ЕС за изследвания и технологично развитие (FP7, 2007-2013 г.) е предназначена да инвестира в изследванията на редките заболявания и ще включва и разработване на човешки фенотипове.

Между април 2000 - 2006 г. от 718 заявления за определяне на лекарствени продукти за редки заболявания (orphan drugs) от ЕМЕА, 342 (47.35%) лекарства са получили разрешение за употреба в страните-членки. През последните три последователни години от 2004 до 2006 г. са били внесени общо 330 заявления за лекарствени продукти за редки заболявания, измежду които 74% от всички подадени заявления са определени за редки заболявания от Комитета (COMP) към Европейската агенция за оценка на лекарства (ЕМЕА). Сравнено с 2000 г., когато този резултат е бил 19% от общо получените заявления, като тези числа доказват сериозно нарастване на броя на разработените лекарства за редки заболявания в ЕО за този кратък период от време.

**Ключови думи:** законодателство за лекарствата, редки заболявания.

**Summary:** Over 8000 different rare disorders have been identified worldwide and in the European Union, with great variety of population groups, 27 - 36 million patients have rare diseases, while in the US 10 to 20 million patients are affected. Rare diseases are life-threatening or chronically debilitating conditions affecting in the range five in 10 000 people in European Union, which according to the last statistics corresponds to 246 000 persons in the 27 EU Member States. Most of the people represented by these statistics suffer from even less frequently occurring diseases affecting one in 100 000 people or fewer. Medical and scientific knowledge about (orphan drugs) is lacking. Less than 1,000 diseases - essentially those that occur more frequently - benefit from a minimum of scientific knowledge.

The European Union orphan medicines legislation was introduced in 2000 and provides a number of incentives for the development of medicines for rare diseases. Therefore, the European Union's Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7, 2007-2013) is intended to invest into research into rare diseases and will also include development of human phenotypes and has introduced many incentives for them since year 2000.

Between April 2000 - 2006, the medicinal product applications for orphan drug designation by EMEA were 718 and out of them 342 (47.35%) applications had received marketing authorisation in the Member States. For the last three consecutive years, 2004 - 2006, 330 orphan drug applications were submitted EMEA altogether, where, out of all provided applications for rare diseases, 74% were designated as orphan drugs by the Committee (COMP) at EMEA. Compared to year 2000 when that result was only 19% of all received applications, these figures evidenced a serious increase in the number of developed orphan products in the EU over that short period of time.

**Key words:** orphan drugs, rare diseases.



### 1. Въведение

В ЕС законодателството за лекарствата за редки заболявания беше въведено през 2000 г. и то предоставя значителен брой стимули за разработването на лекарства за редки заболявания. По-малко от 1 000 заболявания – в основата си такива, които настъпват често, се облагодетелстват от минимално научно знание.

Поради това Седмата рамкова програма на Европейския съюз за изследвания и технологично развитие (FP7, 2007-2013 г.) е предназначена да инвестира в изследванията на редките заболявания и ще включва и разработване на човешки фенотипове (1).

В настоящата статия е направен анализ на нормативните аспекти в областта на разрешителните режими на лекарствата сираци (orphan drugs) в ЕС, като са посочени редица предимства за фармацевтичната индустрия, при разработването и разрешаване на тези лекарствата в Общността и е проследена хронологията на подадените лекарствени заявления в Европейската агенция за оценка на лекарства.

Целта на настоящата разработка е да се проследи хронологията в нормативните аспекти при лекарствата за редки заболявания от тяхното въвеждане в Общността и да се анализира, дали съществуват предимства и стимули за разработването и разрешаването на тези лекарствени продукти, които покриват

много ниска честота на заболяемост в страните-членки на ЕС.

### 2. Методите, използвани в разработката са:

- Преглед на нормативни документи, като регламенти, директиви и ръководства, публикувани за лекарства, предназначени за редки заболявания в ЕС.
- Преглед на отчетни доклади в областта на редките заболявания, публикувани от Европейската агенция за оценка на лекарства и Общността 2000 – 2007 г.

### 3. Законодателството и разрешителни режими в областта на редките заболявания в Европейския Съюз.

#### 3.1. Законодателството в областта на редките заболявания в ЕС.

Законодателството на ЕС в областта на редките заболявания беше въведено през 2000 г. и осигурява известен брой стимули за разработване на лекарствени продукти за редки заболявания. Базирано на американския опит, където законодателството за лекарствата за редки заболявания бе въведено през 1983 г. или 17 год. преди Общността да го въведе, голям брой заявления са били предвиджани за ЕС. В много от отделните страни-членки, такива инициативи са били въведени на национално равнище още от началото на 90-те години, за да бъдат осигурени макар и малко на брой пациентите, страдащи от такива заболявания.

Процедурата на определяне идентифицира приемливостта на лекарствата за редки заболявания, включващи стимули от 10-годишен пазарен ексклузивитет, в определеното показание след разрешаването за употреба. Над 50% от определените към днешна дата лекарства са предназначени за редки заболявания в онкологията, а над 65% от всички определени са за болести при децата (2, 3).

Регламент (ЕО) 141/2000 от 16 декември 1999 г. урежда процедурата и критериите за определяне на лекарствени продукти като такива за редки заболявания. Законодателството на ЕС за лекарствените продукти за редки заболявания влезе в сила през април 2000 г. През март 2000 г. в състава на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) беше учреден Комитет

за лекарствените продукти за редки заболявания (COMP - Committee for Orphan Medicinal Products), който играе важна роля за стимулиране разработването на лекарствени продукти за редки заболявания (ЛПРЗ) и въвеждането на законодателството (4, 5).

Докладът, отразяващ над 5-годишния опит, придобит в резултат на прилагането на законодателството за лекарствата, предназначени за редки заболявания, обобщава ползите за общественото здравеопазване, вследствие законодателството за тези лекарствени продукти. Той беше публикуван в помощ на финализирането на общия доклад на Европейската комисия преди 22 януари 2006 г. По силата на приложението към новия Регламент (ЕО) 726/2004 централизираната процедура вече стана задължителна за всички заявления за разрешаване за употреба, отнасящи се до определяне на лекарствени продукти за редки заболявания.

Между април 2000 г. и април 2006 г. в ЕМЕА са подадени 718 заявления за определяне на лекарствени продукти за редки заболявания, като от тях повече от 342 (47%) лекарства са били определени за редки заболявания и са получили разрешение за употреба. Само за 2006 г., над 260 продукта, отнасящи се за над 200 различни редки състояния са подадени до ЕМЕА, за определянето им като лекарства за редки заболявания. През последните три последователни години от 2004 - до 2006 г. са били внесени общо 330 заявления за лекарствени продукти за редки заболявания, измежду които COMP е приел 244 положителни мнения или 74% от всички подадени заявления за лекарствени продукти, определени за редки заболявания, като през 2000 г. този резултат бил само 19% от общо подадените заявления (6, 7).

ЕМЕА и нейният **Комитет по лекарствени продукти за редки заболявания (COMP)** са поели важната роля за стимулиране разработването на лекарствени продукти за редки заболяване и приложението на законодателството. Комитетът, заедно с Европейската Комисията и след консултации със заинтересуваните страни, разработиха подходящи основни насоки и правилници за създаване на добре обоснован процес за определяне на лекар-

ствени продукти, отговарящи на условията за предвидените в законодателството стимули. За целите на определянето и в подкрепа на обосновката на разработването на продукти за едно и също предложено състояние се изискват някои предварителни предклинични и/или клинични данни. Фармакологична концепция, неподкрепена с обективни данни или резултати, се обсъжда и разглежда от COMP като задоволително обоснована (4, 5, 8).

Терапевтичното показание, регистрирано съгласно разрешението за употреба, трябва да е включено в обхвата на определеното рядко заболяване. На основание чл. 7 (3) от Регламент (ЕО) 141/2000 издаденото разрешение за употреба на лекарствен продукт за рядко заболяване трябва да покрива само **тези терапевтични показания**, които отговарят на критериите на чл. 3 за определяне на лекарство за рядко състояние (4):

- животозастрашаващо или инвалидизиращо естество на състоянието;
- медицинска правдоподобност на предлаганото показание за рядко заболяване;
- преобладаване на състоянието в Общността не повече от пет на 10 000 или малка вероятност за пускането на пазара на лекарствения продукт в Общността без стимули да генерира достатъчно възвращаемост, която да оправдае необходимата инвестиция;
- липса на задоволителен метод за диагностициране, профилактика или лечение или ако има такъв метод, лекарственият продукт ще осигури значима полза за засегнатите пациенти.

За заболявания с преобладаване повече от 5:10000 и за състояния, които не са от животозастрашаващо или инвалидизиращо естество, или не отговарят на други изисквания за редки заболявания, не се прилага принципът за лекарствен продукт за редки заболявания. Когато за едно и също заболяване (състояние) може да се въведе приложение в субпопулация при хора, удовлетворяваща упоменатите по-горе критерии за определяне съгласно Регламент (ЕО) 141/2000, възложителят може да разработва продукта (3, 8).

Искане за определяне на дадено заболяване като рядко може да се направи за вече разрешен за употреба лекарствен продукт,

ако това искане се отнася до ново показание за рядко заболяване, което все още не е разрешено и което отговаря на изискванията за лекарствен продукт за рядко заболяване (orphan drug). Притежателят на разрешението за употреба трябва да поиска отделно разрешение за употреба за показание за рядко заболяване. Показанията за редки и нередки заболявания може да не се покриват от едно и също разрешение за употреба (9).

Възложителят трябва да отговаря или на критериите за преобладаване на състоянието в Общността или на критериите за потенциала за възвращаемостта от инвестицията чл. 3 (1) (а). Също така, възложителят трябва да отговаря на критериите за съществуващите методи за диагностициране, профилактика или лечение чл. 3 (1) (b). Когато разрешението за употреба за лекарствения продукт, предназначен за редки заболявания (ЛПРЗ) е издадено по централизираната процедура (ЦП), се прилага 10-годишният срок на пазарен ексклузивитет. Този срок може да бъде намален на шест години, ако в края на петата година се установи, че продуктът вече не отговаря на критериите за редки заболявания съгласно чл. 3 от Регламент 141/2000 и Регламент 847/2000 (4, 8).

Относно чл. 3 от Регламент 141/2000, определянето за редки заболявания може да бъде дадено за едно и също терапевтично показание за подобен лекарствен продукт, ако притежателят на ПУ за оригиналния ЛПРЗ:

- е дал съгласие на втория заявител;
- няма възможност да доставя достатъчни количества от ЛПРЗ.

Ако нов лекарствен продукт предназначен за лечение на рядко заболяване, подобен на вече разрешен ЛПРЗ, е по-безопасен или по-ефикасен, или клинично превъзхождащ, този лекарствен продукт може да бъде разрешен за употреба като ЛПРЗ (4).

Думата „състояние“ в законодателството на редките заболявания на Общността се използва вместо „заболяване“, за да се осигури приложимостта на разпоредбата и за лечения на състояния, които не са класически заболявания, по-специално генетични разстройства. Терминът „състояние“ (condition) е дефиниран в Ръководството - ENTR/6283/00, последна версия от октомври 2006 г., относно формата и съдържанието на заявленията за опреде-

ляне на лекарствени продукти за редки заболявания като „отклонения от нормалната структура или функция на организма, манифестирана чрез характерен набор от признаци и симптоми (типично разпознавани като отчетливо заболяване или синдром)“. „Рядко състояние“ е състояние, което отговаря на критериите, дефинирани в чл. 3 от Регламент 141/2000. „Показание на рядко заболяване“ е предложено показание за целите на определяне на лекарствен продукт за рядко заболяване (9).

### 3.2. Разрешителни режими за редки заболявания в Общността

Заявлението за разрешаване за употреба трябва да включва доклад относно критериите, водещи до определянето на продукта като лекарствен продукт за редки заболявания и актуализирана информация за текущото удовлетворение на тези критерии. Тази информация се оценява успоредно със заявлението за разрешаване за употреба. До 20 ноември 2005 г. лекарствените продукти за редки заболявания бяха разрешавани по централизирана процедура (ЦП), процедура по взаимно признаване (ПМП) или национална процедура. След ноември 2005 г., съгласно Регламент (ЕО) 726/2004, Приложение 1, възможността за ЛПРЗ е само ЦП и за лекарствените продукти за редки заболявания да не може да се прибягва до разрешителни режими, извън тези в Общността, като национална, взаимнопризнаване и децентрализирана процедура (10).

Заявителите могат да избират или да подават нови заявления за разрешаване за употреба (ЗРУ) от текуща национална процедура или процедура по взаимно признаване към централизирана процедура, или да оттеглят ЗРУ. Както подаването на ново заявление по ЦП, така и оттеглянето на ЗРУ от текуща процедура трябва да се извършват по прозрачен начин и всички участващи страни, включително и заявителите съответно да се информират от регулаторните органи, какъв път да следват след 20 ноември 2005 г., когато Регламент 726/2004 на Общността влезе в сила (10).

Текущите оценки на заявления за разрешаване за употреба на определени лекарствени продукти за редки заболявания по национал-

ната процедура или процедурата за взаимно признаване трябва да се подават след 20 ноември 2005 г. по ЦП, освен ако заявителят не желае да заличи определянето на лекарствен продукт като такъв за редки заболявания от регистъра на Общността.

След подаване на досието в ЕМЕА процесът на оценяване от Комитета за лекарствени продукти за хуманната медицина (CHMP) продължаваше по текущата централизирана процедура (NTA- 2A, раздел 1 и ЕМЕА/354611/2005). На определените лекарствени продукти за редки заболявания, вече одобрени по националната процедура (НП) или по процедурата за взаимно признаване (ПВП) преди 20 ноември 2005 г., не се позволи те да продължат да търсят национално разрешение по процедурата за взаимно признаване или допълнителна повторна процедура, с включване на нови страни, към същата процедура или така "repeat-use" процедура (11, 12, 13).

Списък на насърчителните мерки на Общността и държавите-членки в помощ на изследванията, маркетинга, разработването и достъпността на лекарствени продукти за редки заболявания е даден в ръководството на Общността; това са регулаторни стимули за лекарствени продукти за редки заболявания и законовите изисквания за определените продукти в 25-те държави-членки без Румъния и България (7, 13, 14).

Лекарствени продукти, съдържащи лекарствени вещества за редки заболявания, които са били разрешени за употреба по националната процедура или по процедурата за взаимно признаване преди 20 ноември 2005 г., не могат да продължават да получават по-нататъшни национални разрешения за употреба по ПВП или repeat-use MRP и за тях трябва да се подават нови заявления по централизираната процедура. Заявителите и в двете ситуации трябва да се обръщат към съответните национални компетентни органи и ЕМЕА (ЕМЕА/2432800/2005). Съгласно ревизия 2005г. на европейското лекарствено законодателство, **лекарствените продукти за редки заболявания** следва да се разрешават само по централизираната процедура (Приложение (4) към Регламент (ЕО) 726/2004) (10, 12, 13).

Поради недостига на продукти за пациенти с редки заболявания, лекарствените продук-

ти за редки заболявания често ще получават разрешения за употреба „поради извънредни обстоятелства“ (marketing authorisation under exceptional circumstances), която е отново процедура на ЕС и по този начин ще подлежат на ежегодни преоценки и определени специфични задължения (follow-up measures) от страна на заявителите (Чл. 14(8) от Регламент 726/2004). Централизираният принцип на разрешаване способства за бърз достъп на лекарствата за редки заболявания до пазарите на 27-те страни членки, както и възможността от едновременното им и пускане на пазара (10, 11).

Съгласно новото фармацевтично законодателство определените лекарствени продукти за редки заболявания могат да кандидатстват за "Условно разрешение за употреба" - "Conditional marketing authorisation", чл. 14 (7) на Регламент 726/2004. и ръководството на ЕМЕА/509951/2006. Заявленията по централизираната процедура може също така да поемат по ускорената процедура и да получават оценка от CHMP в срок от 150 дни и решение на Комисията за 217 дни, когато лекарственият продукт е класифициран по отношение на "сериозен интерес от гледна точка на общественото здраве" чл.14 (8) на Регламент 726/2004 (10, 11, 14).

### 3.3. Стимули за производителите на лекарства за редки заболявания

Компаниите, производители на лекарствени продукти за редки заболявания съгласно Регламент (ЕО) No 141/2000 се облагодетелстват от стимули като:

- съдействие в подготовката на протокола (научни съвети по време на фазата на разработване на продукта) – чл. 6;
- 10-годишен пазарен ексклузивитет – чл. 8;
- финансови стимули (намалени такси или изключения) - чл. 9;
- национални стимули, подробно описани в списъка на Европейската комисия – чл. 9;
- От 1 януари 2007 г. лекарствените продукти за редки заболявания отговарят на условията за следните нива на намаление на таксите ЕМЕА: (ЕМЕА 4042-01-Rev 7, от 18 декември 2006 г.);
  - 100% намаление за помощ при подготовката на протокола и проследяването;
  - 50% намаление за ново заявление за разрешаване за употреба;
  - 100% намаление за предрегистрационни инспекции;
  - 50% намаление за следрегистрационни

(постмаркетингови) дейности, включително годишни такси (важи само за малки и средни предприятия в съответствие с Регламент 726/2004 и Регламент на Комисията (ЕО) No. 2049/2005), през първата година след получаване на разрешение за употреба (10, 16).

Насърчителните мерки са насочени и към малките предприятия, на които често пъти не достигат регулаторни ресурси и финансова стабилност, за да се справят с обичайното фармацевтично законодателство на ЕС и поради това бяха въведени в действие такива специални разпоредби с цел мотивиране на тяхната научна, финансова и регулаторна дейност. За малки и средни предприятия (МСП) и компании да следват централизираната процедура и да плащат на ЕМЕА такси за заявления за разрешаване на лекарствени продукти за редки заболявания, независимо от всички въведени намаления и преференции е изключително трудно. Съгласно Регламент на Комисията (ЕО) No. 2049/2005 от 15 декември 2005 г. малките и средните предприятия получават и разширена възможност да работят с различни специализирани експертни групи, работни групи и научни комитети и възможността дори да използват експерти извън ЕС, при условие че имат определени гаранции за интензивна работа по научните подходи и намаления на дължимите такси (15, 16).

#### 4. Българското лекарствено законодателство в областта на редките заболявания

В България лекарствата за редки заболявания се пускат на пазара, в резултат на централизирана процедура и по силата на Приложение 1 на Регламент 726/2004 не могат да бъдат обект на друга процедура.

Независимо, че в новото законодателство от 2007 г., в Закона за лекарствените продукти в хуманната употреба, чл. 27 (1) т. 17, заявителят, подава документи за разрешаване на даден продукт в България, следва да прилага и документ в Изпълнителната Агенция за лекарства, че продуктът е определен за лечение, профилактика или диагностика на редки заболявания, придружен с копие от становището на Европейската Агенция. В Наредба 27 на МЗ от юли 2007, в приложение 2, в т. 1.7

фигурират подробни текстове към заявителите за лекарства, предназначени за редки заболявания, независимо, че тази наредба е предназначена само за разрешителни режими на национално равнище.

Последните текстове от Приложение 2 в Наредба 27, отнасящи се до редките заболявания и в лекарствения закон - чл. 27 (1) т. 17, не е ясно, защо фигурират и какво произтича от тях и как заявителят може да ги спазва.

За да бъдат включени такива текстове в националното ни законодателство, които са в противоречие с регламентите на Общността и със самия лекарствен закон, чл. 25 и чл. 1 (2) на Наредба 27 на МЗ, остава открит въпросът, дали законодателят все пак е разполагал с екип от необходимите опитни експерти, преди този закон и тази наредба да бъдат приети (17, 18)?

#### 5. Заключение

Намерението е новите и иновативните лекарствени продукти да се пускат по-бързо на пазара в Общността и в полза на пациента. Всички стимули, въведени за лекарствата за редки заболявания, са да мотивират индустрията в тази насока, тъй като финансовите стимули за нея са водещи и тя не вижда възвращаемостта на средствата за развитие и внедряване на тези лекарства, поради оскъдения брой пациенти.

Ако повечето компании, разработващи лекарствени продукти за редки заболявания, не могат да поддържат всички пазари на държавите-членки на ЕС, трябва да се преразгледа въпросът дали законодателното превключване на лекарствените продукти за редки заболявания, спадащи в задължителния обхват на централизирана процедура, ще бъде действително ползотворно и по-ефикасно от предходната опция, базирана на децентрализиран принцип.

Внедряването на законодателството на ЕС за лекарствените продукти за редки заболявания се създаде навреме, за да отговори на непокритите медицински нужди на пациентите в Общността, страдащи от редки заболявания, тъй като те заслужават същото качество на лечение, както останалите пациенти. Законодателните процедури за лекарствата за

редки заболявания е част от една по-широка лекарствена политика на Общността за идентифициране на редките заболявания като приоритетна област на действие в сферата на общественото здравеопазване.

#### Използвана литература

1. Orphan drugs and rare disease at a glance, London, Doc. Ref. EMEA/290072/2007, 3 July 2007,
2. Cabri P. et al. Orphan medicinal products: A challenge from an industry point of view. Pharmaceutical Policy and law ISBN 1586 145 1 (IOS press) 3, 2001, p 47-54.
3. Press release. EMEA publishes first Summaries of Opinion for designated orphan medicines. Doc. Ref: EMEA/d/7426/02. London, 21 March 2002. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/742602en.pdf>
4. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products Official Journal L 18, 22/1/2000 p. 1
5. COMP Report to the Commission in Relation to Article 10 of Regulation 141/2000 on orphan medicinal products Doc. Ref. (Final) EMEA/35218/2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/3521805en.pdf>
6. Annual Report of European Medicines Agency- 2006 EMEA/MB/24167/2007EN/FINAL  
<http://www.emea.europa.eu/htms/general/direct/ar.htm>
7. Inventory of Community and Member State incentives measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal product, Revision 2005 [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory\\_2006\\_08.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory_2006_08.pdf)
8. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 (Official Journal L 103, 28/4/2000 p. 5 - 8).
9. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products. ENTR/6283/00., October 2006 <http://www.emea.eu.int/docs/human/comp/628300an.doc>
10. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March Official Journal L 136, 30/4/2004p.1 - 33. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev1.htm>

11. EMEA Implementation of the new EU pharmaceutical Legislation. Publication and consultation of EMEA guidance documents implementing the new pharmaceutical legislation.

<http://www.emea.eu.int/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm>

12. NTA –Volume 2a, Procedures for MA, Chapter 1 to 6 <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/>

13. Practical consideration on the impact of the pharmaceutical legislation on Marketing Authorisation Applications via the Centralised Procedure and Centrally Authorised medicinal products for Human use. EMEA/243280/2005. Rev. 2 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/24328005en.pdf>

14. EMEA Implementation of the new EU pharmaceutical Legislation. Publication and consultation of EMEA guidance documents implementing the new pharmaceutical legislation.

<http://www.emea.eu.int/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm>

15. EMEA Public Statement for fee reduction for Designated Medicinal Products, London 18 December, EMEA 4042-01-Rev 7, from 18 December 2006 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/404201en.pdf>

16. Commission Regulation (EC) No 2049/2005, of 15 December 2005, laying down, pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, (Official Journal L 329, 16/12/2005 p. 4 - 7

17. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, ДВ 31 от 13 Април 2007

18. Наредба 27 на МЗ от 3, ДВ 71 юли 2007 г.

#### Адрес за кореспонденция:

Татяна Бенишева  
Факултет по обществено здраве, МУ-София  
[benicheva\\_tb@yahoo.com](mailto:benicheva_tb@yahoo.com),  
Владислав Нинов  
[vsninov\\_ent@abv.bg](mailto:vsninov_ent@abv.bg)