

# Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution

H PA Scheepers,<sup>1</sup> J Langedijk,<sup>2</sup> V Neerup Handlos,<sup>3</sup> S Walser,<sup>4</sup> M H Schutjens,<sup>5</sup> C Neef<sup>6,7</sup>

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

H P A Scheepers, Ministry of Health, Welfare and Sport, Health Care Inspectorate, Stadsplateau 1, Utrecht 3521 AZ, The Netherlands; hp.scheepers@igz.nl

HPAS is Coordinating Specialist Senior Inspector at the Dutch Health Care Inspectorate. The views expressed in this article are the personal views of the authors and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the Dutch Health Care Inspectorate. After the completion of the study JL obtained a position at Brabers that provides strategic, legal and public affairs advice to (associations of) companies that operate in regulated markets including pharma. MHS is a consultant for several parties involved in the manufacturing, preparing and distributing of medicinal products, including pharmaceutical companies and preparing and distributing pharmacies.

Received 10 June 2016

Revised 18 July 2016

Accepted 12 August 2016

Published Online First

5 September 2016

EHP Statement 3:  
Production and  
Compounding



► <http://dx.doi.org/10.1136/ejhp-2016-001017>



CrossMark

**To cite:** Scheepers HPA, Langedijk J, Neerup Handlos V, et al. *Eur J Hosp Pharm* 2017;**24**:224–229.

## ABSTRACT

**Introduction** The rights of patients should be sufficiently protected even when an appropriate authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. The Resolution, which was adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2011, aims at harmonising quality and safety standards for pharmacy preparation of medicinal products in Europe.

## Two pillars of EU regulation and the exceptions to them

The system of regulation of medicinal products is built upon two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the licence for manufacturing and wholesale. This article provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice concerning the scope of European Union (EU) regulation of medicinal products and the circumstances in which the EU regulation does not apply: pharmacy preparations, specialties and the compassionate use of medicines, including manufacturing licence.

## EU regulation and the Resolution concerning pharmacy preparation

Pharmacy preparations are allowed under certain strict conditions according to EU regulations. However, pharmacies specialised in preparation and distributing medicinal products to local pharmacies do not fulfil these strict conditions in EU regulation. Apart from the legal context, relevant standards for safety and quality assurance are needed in Europe in order to protect patients' rights and to avoid risks from pharmacy preparations.

**Discussion and conclusions** The Council of Europe Resolution provides a means of establishing standards for safety and quality assurance for pharmacy preparations through Good Manufacturing Practice Guidelines. The Resolution is available to authorities and pharmacists in order to prevent incidents with medicines prepared in pharmacies which may threaten patients' safety. The authors conclude that pharmacy practices have changed over time in Europe and this may imply a reason for a reform of EU regulation on medicinal products.

## INTRODUCTION

The preparation of medicines in pharmacies is important in order to accommodate individual patients' needs in Europe. This is, in particular, the case if an appropriate authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. European Union (EU) regulation determines under which conditions a marketing authorisation is required in

order to place a medicinal product on the market and under which conditions a manufacturing and wholesale licence is required. However, it allows some exemptions such as for pharmacy preparations. Some aspects of pharmacy preparations, notably the standards for quality assurance and safety, are not harmonised throughout Europe and therefore fall under the competencies of individual member states.

The Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care, hereafter, the Committee of Experts, carried out a survey in 2008–2009 among the state parties to the *Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*. This was coordinated by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. The survey results showed a wide variety between the respondent countries in the quality assurance and standards for medicinal products made in pharmacies. In addition, it demonstrated a gap in standards for quality assurance between medicines prepared in pharmacies and those prepared by the pharmaceutical industry.<sup>1</sup> The results were discussed among experts from the health authorities and from the field at a workshop in 2009. They aimed to identify criteria and key elements of standards for pharmacy preparation in Europe.<sup>2</sup> Subsequently, the Committee of Experts proposed a draft resolution for harmonising quality and safety standards for pharmacy preparation of medicinal products in Europe. This led to the adoption of Resolution CM/Res AP(2011)1<sup>3</sup> (hereafter: the Resolution) by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2011 and the committee recommended that member states should amend their legislation in line with the provisions of the Resolution.<sup>3</sup> The Resolution was put at the disposal of the authorities and pharmacists in order to prevent incidents with medicines prepared in pharmacies which may threaten patients' safety. The Committee of Experts has evaluated the effect of the Resolution in 2013–2014.<sup>4</sup>

Here, we outline the pillars of EU regulation of medicinal products including the circumstances in which the EU regulation does not apply. It provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice (ECJ) concerning the scope of EU regulation of medicinal products and the exceptions to it. Moreover, the article emphasises that relevant standards for safety and quality assurance, such as the ones provided in the Resolution, are needed in Europe in order to protect patient rights and to

avoid risks to patients associated with pharmacy preparations. Finally, we assess whether change to pharmacy practice over time, as well as recent case law, provide reason for the reform of EU regulation on medicinal products.

## THE TWO PILLARS OF EU REGULATION AND THE EXCEPTIONS TO THEM

### The two pillars of regulation

The system of regulation of medicinal products is built upon two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the licence for manufacturing and wholesale.

In the EU, medicinal products are regulated by Directive 2001/83/EC<sup>5</sup> and Regulation (EC) No 726/2004.<sup>6</sup> The Directive establishes in article 6 (1) that no medicinal product may be placed on the market of a member state unless a marketing authorisation has been issued by the competent authorities of that member state or of the European Commission (EC). Regulation (EC) No 726/2004 lays down the procedure for obtaining a marketing authorisation for certain types of medicinal products (article 3 Regulation (EC) No 726/2004). Every marketing authorisation issued through this procedure is valid throughout the entire EU. In addition, Directive 2001/83/EC states the marketing authorisation procedures for medicinal products that are not addressed in Regulation (EC) No 726/2004. Those products may obtain national approval in one or more member states.<sup>7</sup>

The Directive also establishes that manufacturing of the medicinal products is subject to the holding of a licence issued by the member states (article 40 (1) Directive 2001/83/EC). Moreover, the Directive also states that the wholesale distribution and storage are covered by an authorisation granted by the member state in accordance with this Directive (article 77 (1) Directive 2001/83/EC).

The two pillars only apply in cases where the Directive 2001/83/EC itself is applicable. The Directive applies to any medicinal product that is prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process as determined by article 2 (1) of Directive 2001/83/EC. Products that do not fulfil the conditions of article 2 are not subject to the provisions of the Directive. The meaning of article 2 will be explained in more detail below on the basis of case law of the ECJ: *Abcur AB versus Apoteket*.

### Exceptions to the two pillars of directive 2001/83/EC

The current Directive 2001/83/EC contains a number of exceptions as regards the above-mentioned pillars. The most important exceptions, as far as they are relevant in relation to the Resolution are: pharmacy preparations, specialties, compassionate use programme and manufacturing licence exception. These are all referred to as exceptions although their scope and legal nature differs.

#### Pharmacy preparations

Article 3 of Directive 2001/83/EC states, among other things that the Directive shall not apply to:

Magistral Formula, that is any medicinal product prepared in a pharmacy in accordance with a prescription for an individual patient; and to,

Officinal Formula that is any medicinal product which is prepared in a pharmacy in accordance with the prescriptions of a pharmacopoeia and is intended to be supplied directly to the patients served by the pharmacy in question.

Both definitions contain multiple cumulative requirements. The exceptions only apply if all of the requirements are fulfilled. In that case, neither the marketing authorisation nor the manufacturing and wholesale licences, as established in the Directive, are required. The exception for these requirements is also applicable in the case of the preparation of a medicinal product for which an alternative medicinal product with a marketing authorisation is available on the market. A recent judgement of the ECJ elucidated the requirements.

#### *Abcur AB versus Apoteket*

In the case *Abcur AB versus Apoteket*,<sup>8</sup> Apoteket, a Swedish state-owned company which had the exclusive right to sell medicines to the public until July 2009, produced and sold two medicines (Noradrenalin APL and Metadon APL) without having marketing authorisations for those products. Abcur produced and sold two comparable medicines (Noradrenalin Abcur and Metadon Abcur) for which the company had obtained marketing authorisations. Abcur had put in a claim for compensation for economic loss against Apoteket, because of the promotion of unauthorised medicinal products by Apoteket. The Swedish court suspended the case in order to request a ruling from the ECJ on the meaning of specific provisions of Directive 2001/83/EC.

The ECJ first clarified the scope of Directive 2001/83/EC as determined in article 2. The Directive applies to medicinal products for human use intended to be placed on the market in member states and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process. According to the ECJ, a medicinal product manufactured by a method involving an industrial process is characterised through a sequence of operations. These can be either mechanical or chemical, and are intended for the production of large amounts of a standardised product. This implies that Directive 2001/83/EC may apply in the case of standardised production of large amounts of a medicinal product intended for storage or wholesale activities, and in the case of production on a large scale or in series of *magistral formulae* in batches.

The ECJ ruling then focused on the exceptions where Directive 2001/83/EC does not apply to preparations by pharmacies. For the exceptions in relation to *magistral formulae* as included in article 3 point 1, the ECJ identified three cumulative requirements in the provision. First, the medicinal product needs to be prepared in a pharmacy. Second, it needs to be prepared in accordance with a medical prescription. Finally, the prescription needs to be for an individual patient. According to the ECJ, the requirements should be interpreted strictly which means that the medicinal product should be prepared in accordance with a medical prescription that needs to be issued by a physician for a specific patient in advance, that is before the medicinal product is prepared for that patient.

The exception for *officinal formulae* in article 3 point 2 also contains three cumulative requirements. First, the medicinal products must be prepared in a pharmacy. Second, the medicinal products should be prepared in accordance with the prescriptions of a pharmacopoeia. Finally, the medicinal products should be intended to be supplied directly to the patients served by the pharmacy in question. The latter means, as the ECJ clarified, that a medicinal product must be supplied directly by the pharmacy which prepared it to the patients supplied by that same pharmacy. Consequently, the exception of article 3 point 2 does not allow pharmacies to supply *officinal formulae* to other pharmacies.

The ECJ provided a strict interpretation of the exceptions to the Directive 2001/83/EC, thereby limiting the opportunity for

pharmacy preparations, but it did not rule on the facts of the specific case before the Swedish court. Therefore, it was up to the Swedish court to ascertain whether the conditions for application of article 2 and article 3, points 1 or 2 of Directive 2001/83/EC were satisfied. Furthermore, it should be borne in mind that if Directive 2001/83/EC is not applicable, then this allows for member states to establish national regulations in the matter. These regulations may, for example, include that national authorisations are required for pharmacy preparations.

### *Novartis versus Apozyt*

Another interesting ECJ case in relation to pharmacy preparations is *Novartis versus Apozyt*.<sup>9</sup> Novartis holds the marketing authorisation for the medicinal product Lucentis (ranibizumab) for the treatment of the ‘wet’ type of age-related macular degeneration (ARMD), a common form of age-related loss of vision. The recommended dose for Lucentis is a single injection of 0.5 mg into the eye. The procedure should be carried out under aseptic conditions. The syringe and the vial are approved for single use only. However, the prefilled syringe contains more than the recommended dose. Therefore when preparing the injection, the physician must expel the excess volume. Meanwhile, Avastin (bevacizumab) is a cancer medicine available as a concentrate that is made up into a solution for infusion (drip into a vein) of Roche Pharma AG, which is not a party to the main proceedings. However, Avastin has been used to treat ARMD off-label already before the marketing authorisation of Lucentis. For reasons related to cost, the off-label use of Avastin has been continued thereafter.

Apozyt is a company that fills syringes with Lucentis and Avastin. These syringes, which contain the exact amount needed for one injection, are dispensed to pharmacies. Apozyt’s products are much cheaper because they can fill more syringes with the content of one vial of Lucentis or Avastin. In a court case between Novartis and Apozyt in Germany, the German court referred questions to the ECJ about the interpretation of EU regulations.

It is interesting that the ECJ did not assess, to what extent the products of Apozyt were allowed under the exceptions for pharmacies preparations. The ECJ considered that Apozyt did not need a marketing authorisation for filling syringes for injection with the medicines of Lucentis and Avastin as long as they met the following conditions: The filling of the syringes should not result in any modification of the medicinal product; the filling occurs only on the basis of individual prescriptions; and the injection is administered by the physician who prescribed the medicine. Under those circumstances, the activities could not be equated with a new placing on the market of a medicinal product as included in the first pillar of EU regulation described above.

This verdict of the ECJ clarified the need of a marketing authorisation. The case also related to the need for a manufacturing licence, but that will be discussed in Manufacturing licence.

### Specialties

Member states may, according to article 5 (1) of Directive 2001/83, exclude medicinal products from the provisions of the Directive. Medicinal products provided on the basis of article 5 (1) are also known as specialties. They may include medicinal products imported from other countries or medicinal products manufactured for a specific patient. However, article 5 (1) contains a number of requirements. First, the exception should be in accordance with the legislation in force in the member state.

Second, the exception should be intended to fulfil special needs. Moreover, the medicinal products should be supplied in response to a bona fide unsolicited order, formulated in accordance with the specifications of an authorised healthcare professional and for use by his or her individual patients under the professionals’ direct personal responsibility. Consequently, these specialties are medicines that are prescribed on a named-patient basis by a healthcare professional. The ECJ has once again clarified the meaning of the provision and also outlined the scope of the exception for specialties.

### *European Commission versus the Republic of Poland*

The medicines act in Poland stated that no marketing authorisation was required for medicinal products imported from other member states if those medicinal products contained the same active ingredient, the same concentration and the same dosage form but had a lower price than the medicinal products authorised in Poland. In the case the *European Commission versus the Republic of Poland*,<sup>10</sup> the EC held the position that the policy of Poland was contradictory to the requirement for a marketing authorisation in article 6 (1) of Directive 2001/83/EC, while Poland argued that the provision in their national law was based on the aforementioned exception provided in article 5 (1) of the Directive.

The verdict of the ECJ stated that the substantive rule was that a medicinal product may only be placed on the market if a marketing authorisation has been issued. The exceptions should be interpreted restrictively and the application must remain exceptional in order to preserve the practical effect of the marketing authorisation procedure.

The ECJ subsequently explained the meaning of a ‘special need’ and a ‘bona fide unsolicited order’ in article 5 (1). *Special needs* ‘applies only to individual situations justified by medical considerations and presupposes that the medicinal product is necessary to meet the needs of the patient’.<sup>11</sup> A ‘bona fide unsolicited order’ means ‘the medicinal product must have been prescribed by the doctor as a result of an actual examination of his patients and on the basis of purely therapeutic considerations’.<sup>12</sup>

Furthermore, as the ECJ reasoned, the exception for specialties ‘can only concern situations in which the doctor considers that the state of health of his individual patients requires that a medicinal product be administered for which there is no authorised equivalent on the national market or which is unavailable on that market’.<sup>13</sup> Special needs do not exist in cases where there are already authorised medicinal products available on the national market with the same active substances, the same dosage and the same form. It is interesting that financial considerations did not amount to a special need.

For pharmacy practice, it should be borne in mind that the exception for specialties does not apply to cases where an authorised medicinal product with the same active ingredient, the same concentration and the same presentation form, is available. The exception can only be justified by the special needs of the patient and not by financial considerations.

### Compassionate use programme

The third exception concerns the compassionate use programme, which is established in article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. It constitutes an exception from the prohibition to market medicinal products without a marketing authorisation as in article 6 of Directive 2001/83/EC. Member states may, for compassionate reasons, make a medicinal product available for human use to a group of patients with a chronic or seriously debilitating disease, or whose disease is considered to be life-

threatening, and who cannot be treated satisfactorily by an authorised medicinal product. The medicinal product should have access to the centralised marketing authorisation procedure in Regulation (EC) No 726/2004. This exemption can only apply to medicinal products that are the subject of an application for a centralised marketing authorisation at the European Medicines Agency or that are undergoing clinical trials. Member states are not obliged to implement the compassionate use option programme in their national laws. However, if they decide to do so, then they have to comply with the requirements of article 83 of Regulation (EC) No 726/2004.

### Manufacturing licence

The last exception concerns a manufacturing licence. Article 40 (2) Directive 2001/83/EC states that a manufacturing licence is not required for preparation, dividing up, changes in packaging or presentation where these processes are carried out, solely for retail supply, by pharmacists in dispensing pharmacies or by persons legally authorised in the member states to carry out such processes. This exception for pharmacies applies regardless of the availability of equivalent authorised medicinal products.

The case of *Novartis versus Apozyt* is also relevant here because, besides the need for a marketing authorisation discussed above there was also the question of whether a manufacturing licence was required for Apozyt. The German government argued that such an authorisation would not be required since it had established an exception under the aforementioned specialties provision. However, as discussed earlier, that exception only applies in cases where no equivalent product is available. This condition had not been fulfilled in the case of Apozyt's product based on Lucentis, while it may apply in regard to Avastin.

Neither is a manufacturing licence required for the preparation of syringes with Lucentis so long as these processes are carried out, solely for retail supply, by pharmacists in dispensing pharmacies. Whether those conditions are fulfilled is for the national courts to decide. Consequentially, the acceptability of the activities carried out by Apozyt is largely dependent upon national legislation relating to the profession of the pharmacist, the implementation of the specialties regulation and the requirements concerning pharmacy preparations in the practice of the member states.

### THE EU REGULATION ON MEDICINAL PRODUCTS AND THE RESOLUTION CONCERNING PHARMACY PREPARATION

In the EU, as explained above, medicinal products are regulated by Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. This EU legislation offers some space for pharmacy preparations, but only under certain strict conditions as defined in these regulations. Pharmacies specialised in preparation may not, however, always fulfil these strict conditions.

In the case that Directive 2001/83/EC does not require a marketing authorisation for the medicinal product, member states are allowed to establish national regulations for pharmacy preparations. These regulations may, for example, stipulate that national authorisations are required for pharmacy preparations. For pharmacy preparations, which are outside the scope of Directive 2001/83/EC, the Resolution provides guidance to the member states.

The Resolution, which is adopted by 36 member states, provides a means of establishing standards for safety and quality assurance for pharmacy preparations. The Resolution is not legally binding, but expresses the wish of the member states to have the option of centralised pharmacy preparation and to

standardise the safety and quality standards for pharmacy preparations. It helps pharmacists to determine what adequate standards of quality are. Before preparation, a risk assessment should always be carried out by the pharmacist in order to define the level of the quality assurance system which should be applied to the preparation process of the medicinal product. The Resolution recommends that the Good Manufacturing Practice Guidelines<sup>14 15</sup> are used as a reference for an appropriate quality system for 'high-risk preparations', and that the PIC/S GPP Guide<sup>16</sup> be used for 'low-risk preparations'. The Resolution also discusses multiple other elements that may be incorporated into a safety and quality assurance system for pharmacy preparations. These include: a product dossier containing product-specific quality properties and site-specific manufacturing conditions; criteria for a marketing authorisation; labelling; compliance with pharmacopoeial requirements; authorisation for pharmacies or licences for companies making preparations for pharmacies; transparency and safety; communication and information to patients; and distribution of pharmacy preparations.

The centralisation and specialisation of pharmacy preparation has occurred in multiple member states, whereas, at the same time, an increasing number of pharmacies lack the facilities and competence to fulfil the quality standards for the preparation of medicinal products. Some pharmacies may have discontinued the preparation of magistral and officinal medicinal products and, instead, use the services of pharmacies specialised in pharmacy preparation. Specialised pharmacies are usually in a better position than pharmacies that prepare medicinal products on a small scale. They are better able to invest in quality assurance and safety standards such as those related to personnel, premises and equipment. Member states have, indeed, established national regulations with regard to specialised pharmacies and have taken the safety and quality assurance elements of the Resolution into account. This is presented in a separate article.<sup>4</sup>

### DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The system of European regulation of medicinal products has two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the manufacturing licence. The EU legislation on medicinal products—Directive 2001/83/EC and Regulation No (EC) 726/2004—provides a number of exceptions through which the EU legislation or specific provisions, for example, the requirement for a marketing authorisation, do not apply. The ECJ has provided an interpretation of the legislation which established that a wide scope of products is subject to the EU legislation, while, in turn, restricting the products subject to the exceptions. Their interpretation of Directive 2001/83/EC limits the space for pharmacy preparations. It is questionable whether this interpretation takes into account the fact that the magistral formula and officinal formula are not available for multiple patients whose pharmacy has stopped pharmacy preparation. These non-preparing pharmacies subcontract this activity to pharmacies specialised in pharmacy preparation and dispensing.

The limited space for pharmacy preparations raises the question of whether the EU legislation Directive 2001/83/EC needs to be amended. Given that the ECJ restricts the products subject to the exceptions in the EU legislation, it is important to consider whether healthcare and the rights of patients are sufficiently guaranteed in cases where patient needs cannot be fulfilled by an authorised medicinal product manufactured by the pharmaceutical industry. Today, pharmacies may decide to make use of the services offered by pharmacies specialised in preparation to fulfil special patient needs. Pharmacies specialised

in pharmacy preparation also fulfil an important role in the supply of medicinal products, for example, when the availability of an industrial product with a marketing authorisation has been interrupted or stopped altogether. However, the supply of medicinal products by specialised pharmacies to local pharmacies is not allowed on the basis of article 3 of Directive 2001/83/EC as has been demonstrated in the *Abcur v Apoteket* case. The exception of article 5 of that Directive with regard to 'specialties' might be an option to allow pharmacies specialised in the preparation of medicinal products to dispense their products, but, this is only if the conditions of article 5 are fulfilled. Whether article 5 is a real option that fits in with EU legislation needs further evaluation. If none of these exceptions apply, then the two pillar system of Directive 2001/83/EC is fully applicable. That means that a marketing authorisation of the medicinal product and a manufacturing licence for the pharmacy are required.

If the conditions in the definition of pharmacies' preparations in Directive 2001/83/EC are fulfilled, then the Directive does not apply and member states may establish national regulations for pharmacy preparations. The national regulations may be based on the standards for safety and quality assurance referred to in the Resolution including the situation in which there is external supply of medicinal products by specialised pharmacies

to dispensing pharmacies. This may reduce the risk to patients associated with pharmacy preparation.

Previous research shows that there is large variation in the standards and policies regarding pharmacy preparations within Europe.<sup>1</sup> However, it is common practice throughout member states to allow pharmacy preparations for the treatment of patients for which no licensed medicinal product is available on the market.<sup>4</sup> Further evaluation is required to see whether the pharmacy preparations and the related national policies are in line with current EU legislation and the Resolution, and the consequences thereof.

If the practices concerning pharmacy preparation in European countries do not fit within current EU legislation, then there may be a real problem for individual patient care. We feel that there should be sufficient space for the preparation of medicines in pharmacies in order to accommodate individual patients' needs in Europe, provided that an authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. Pharmacy preparations should be able to fulfil all special patient needs, including the needs of patients belonging to a pharmacy that has stopped preparation and that has subcontracted the pharmacy preparation to a pharmacy specialised in preparation. However, this subcontracting is, in our opinion, only in the interest of the patient under the condition that the pharmacy specialised in preparation fulfils all the safety and quality assurance elements mentioned in the Resolution.

### What this paper adds?

#### What is already known on this subject?

- ▶ The European Union (EU) regulation determines under which conditions a marketing authorisation is required in order to place a medicinal product on the market and under which conditions a manufacturing and wholesale licence is required. However, EU regulation allows some exemptions such as for pharmacy preparations.
- ▶ It is common practice throughout member states to allow pharmacy preparations for the treatment of patients for which no licensed medicinal product is available on the market. Since 2011, the member states of the Council of Europe are recommended to use the Council of Europe Resolution on quality and safety standards for pharmacy preparations for the special needs of patients.

#### What this study adds?

- ▶ The article outlines the pillars of European Union (EU) regulation of medicinal products including the circumstances in which the EU regulation does not apply. It also provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice (ECJ) concerning the scope of EU regulation of medicinal products and the exceptions to it.
- ▶ Relevant standards for safety and quality assurance, such as the ones provided in the Resolution, are needed in Europe in order to protect patient rights and to avoid risks associated with pharmacy preparations.
- ▶ In the case *Abcur AB versus Apoteket*, the ECJ provided a strict interpretation of the exceptions to the Directive 2001/83/EC, thereby limiting the opportunity for pharmacy preparations. If the practices concerning pharmacy preparation in European countries do not fit within current EU legislation, then there may be a real problem for individual patient care.

#### Author affiliations

<sup>1</sup>Ministry of Health, Welfare and Sport, Health Care Inspectorate, Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>3</sup>Capital Region Pharmacy, Herlev, Denmark

<sup>4</sup>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

<sup>5</sup>Pharmaceutical law University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

<sup>6</sup>Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

<sup>7</sup>CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, The Netherlands

**Acknowledgements** The authors thank delegates of the countries of the Council of Europe.

**Contributors** HPAS prepared the manuscript. JL, VNH, SW, MHS and CN revised it critically. All authors gave final approval of the original manuscript and its revised version.

**Competing interests** None declared.

**Provenance and peer review** Not commissioned; internally peer reviewed.

#### REFERENCES

- 1 Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, *et al.* Abridged survey report on quality and safety assurance standards for the preparation of medicinal products in Pharmacies. *Pharmeuropa* 2010;22.
- 2 "Promoting Standards for the Quality and Safety Assurance of Pharmacy-Prepared Medicinal Products for the Needs of Patients", (24 September 2009 at the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, in Strasbourg). <http://www.edqm.eu/en/quality-and-safety-standards-1244.html> (accessed 17 Oct 2014).
- 3 Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe.
- 4 Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, *et al.* Impact of the Resolution on quality and safety Assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. doi:10.1136/ejhp-2016-001017
- 5 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 6 Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

- 7 Ebbers HC, Langedijk J, Bouvy JC, *et al.* An analysis of marketing authorisation applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1237–44.
- 8 Joint cases C-544/13 and C-545/13 *Abcur v Apoteket* [2015].
- 9 C-535/11 *Novartis v Apozyt* [2013].
- 10 C-185/10 *Commission v Poland* [2012].
- 11 C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 34.
- 12 C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 35.
- 13 C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 36.
- 14 Good manufacturing practices (GMP): practices as specified in European Commission Directive 2003/94/EC.
- 15 EudraLex, Volume 4, on guidelines for good manufacturing practices for medicines for human and veterinary use.
- 16 “Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments”, in Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide PE 010.

## ПРЕВОДНИ СТАТИИ TRANSLATED ARTICLES

*Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (ЕАНР)*

The original source of this article is: Scheepers H, et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution

Published by group.bmj.com  
Eur J Hosp Pharm 2017;24:224-229.  
doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001016

### ЗАКОНОДАТЕЛСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕВРОПЕЙСКИТЕ АПТЕКИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА НА СЪВЕТА НА ЕВРОПА

*Х. П. А. Шийпърс<sup>1</sup>, Дж. Лангедийк<sup>2</sup>, В. Нееруп Хандлос<sup>3</sup>, С. Уалсер<sup>4</sup>, М. Д. Б. Шутйенс<sup>5</sup>, К. Нийф<sup>6,7</sup>*

<sup>1</sup>Министерство на здравеопазването, благосъстоянието и спорта, Утрехт, Нидерландия

<sup>2</sup>Катедра по фармакоепидемиология и клинична фармакология, Утрехтски институт за фармацевтични науки (UIPS), Университет в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

<sup>3</sup>Capital Region Pharmacy, Херлев, Дания

<sup>4</sup>Европейски директорат за качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM), Съвет на Европа, Страсбург, Франция

<sup>5</sup>Университет по фармацевтично право в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

<sup>6</sup>Катедра по клинична фармация и токсикология, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Нидерландия

<sup>7</sup>CAPHRI Училище за обществено здраве и първични грижи, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Нидерландия

### LEGISLATION ON THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN EUROPEAN PHARMACIES AND THE COUNCIL OF EUROPE RESOLUTION

*H P A Scheepers<sup>1</sup>, J Langedijk<sup>2</sup>, V Neerup Handlos<sup>3</sup>, S Walser<sup>4</sup>, M H Schutjens<sup>5</sup>, C Neef<sup>6,7</sup>*

<sup>1</sup>Ministry of Health, Welfare and Sport, Health Care Inspectorate, Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>3</sup>Capital Region Pharmacy, Herlev, Denmark

<sup>4</sup>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

<sup>5</sup>Pharmaceutical law University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

<sup>6</sup>Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

<sup>7</sup>CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, The Netherlands

**РЕЗЮМЕ**

**Въведение:** Правата на пациентите трябва да бъдат достатъчно защитени, дори когато не съществува подходящо разрешено лекарство или то е недостъпно на пазара. Резолюция, приета от Съвета на Европейския съюз през 2011 г., има за цел хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа.

**Двата стълба на регулацията на ЕС и изключенията от тях**

Системата за регулиране на лекарствените продукти е изградена върху два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство и търговия на едро. Тази статия дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съд на Европейския съюз относно обхвата на регулирането на лекарствените продукти на Европейския съюз (ЕС) и обстоятелствата, при които Регламентът на ЕС не се прилага: аптечно приготвени продукти, специалитети и състрадателната употреба на лекарства, включваща и лиценз за производство.

**Регламентна на ЕС и Резолюцията относно аптечно приготвените продукти**

Аптечно приготвените продукти се разрешават при определени строги условия съгласно регламентите на ЕС. Въпреки това аптеките, специализирани в приготвянето и разпространението на лекарствени продукти за населението, не отговарят на тези строги условия в регламента на ЕС. Освен регулаторния контекст, в Европа са необходими съответни стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете от аптечно приготвените продукти.

**Дискусия и заключения:** Резолюцията на Съвета на ЕС предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на аптечно приготвените продукти чрез насоки за добра производствена практика. Тя е достъпна за регулаторните власти и фармацевтите с цел предотвратяване на инциденти с лекарства, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Авторите заключават, че аптечните практики са се променили с течение на времето в Европа и това може да бъде причина за реформиране на регулацията в ЕС относно лекарствените продукти.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The rights of patients should be sufficiently protected even when an appropriate authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. The Resolution, which was adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2011, aims at harmonising quality and safety standards for pharmacy preparation of medicinal products in Europe.

**Two pillars of EU regulation and the exceptions to them**

The system of regulation of medicinal products is built upon two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the licence for manufacturing and wholesale. This article provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice concerning the scope of European Union (EU) regulation of medicinal products and the circumstances in which the EU regulation does not apply: pharmacy preparations, specialties and the compassionate use of medicines, including manufacturing licence.

**EU regulation and the Resolution concerning pharmacy preparation**

Pharmacy preparations are allowed under certain strict conditions according to EU regulations. However, pharmacies specialised in preparation and distributing medicinal products to local pharmacies do not fulfil these strict conditions in EU regulation. Apart from the legal context, relevant standards for safety and quality assurance are needed in Europe in order to protect patients' rights and to avoid risks from pharmacy preparations.

**Discussion and conclusions:** The Council of Europe Resolution provides a means of establishing standards for safety and quality assurance for pharmacy preparations through Good Manufacturing Practice Guidelines. The Resolution is available to authorities and pharmacists in order to prevent incidents with medicines prepared in pharmacies which may threaten patients' safety. The authors conclude that pharmacy practices have changed over time in Europe and this may imply a reason for a reform of EU regulation on medicinal products.



## ВЪВЕДЕНИЕ

Приготвянето на лекарства в аптеките е важен подход за осигуряването на индивидуалните нужди на всеки пациент в Европа. Това по-специално е случаят, ако подходящо разрешено лекарство не съществува или е недостъпно на пазара. Регламент на Европейския съюз (ЕС) определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да достигне лекарствен продукт до пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Той обаче позволява някои облекчения (освобождаване от изисквания) – например аптечното приготвяне на лекарствени продукти. Някои техни аспекти, по-специално стандартите за осигуряване на качество и безопасност, не са хармонизирани в цяла Европа и следователно попадат в компетенциите на отделните държави-членки.

Комитетът на експертите по стандартите за качество и безопасност във фармацевтичните практики и фармацевтичните грижи, наричан по-нататък „Комитетът на експертите“, извърши проучване през 2008–2009 г. сред държавите – страни по Конвенцията за разработване на Европейската фармакопея. Това беше координирано от Европейския директорат за качество на лекарствата и здравеопазването към Съвета на Европа. Резултатите от проучването показват голямо разнообразие/разлики между страните респонденти в осигуряването на качеството и стандартите за лекарствени продукти, приготвени в аптеките. В допълнение, той показва пропуските в стандартите за осигуряване на качеството между лекарствата, приготвени в аптеките, и тези, приготвени от фармацевтичната индустрия (1). Резултатите бяха обсъдени сред експерти от здравните власти и от областта на семинар през 2009 г. Те имаха за цел идентифициране на критериите и ключовите елементи на стандартите за фармацевтична подготовка за приготвяне на лекарства в аптечни условия в Европа (2). Впоследствие експертният комитет предложи проект на резолюция за хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия в Европа. Това доведе до приемането на Резолюция CM/Res AP (2011)1 (3) (по-долу: Резолюцията) от Комитета на министрите на Съвета на Европа през 2011 г. и комитетът препоръча на държавите членки да изменят своето законодателство в съответствие с разпоредбите на Резолюцията (3). Тя беше предоставена на разположение на властите и фармацевтите, с цел предотвратяване на инциденти с лекарствени продукти, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Комитетът

на експертите направи оценка на ефекта от резолюцията през 2013–2014 г. (4).

Тук очертаваме стълбовете на регулация на ЕС на лекарствените продукти, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Той дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съда на европейските общности (СЕО) относно обхвата на регулирането от ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Освен това статията набляга на факта, че в Европа са необходими съответни стандарти за осигуряване на безопасността и качеството като тези, предвидени в Резолюцията, за да бъдат защитени правата на пациентите и да се избегнат рисковете за пациентите, свързани с аптечното приготвяне. И накрая, оценяваме дали промяната в аптечната практика с течение на времето, както и скорошната съдебна практика, дават основание за реформата на регламента на ЕС относно лекарствените продукти.

## ДВАТА СТЪЛБА НА РЕГУЛАЦИЯ В ЕС И ИЗКЛЮЧЕНИЯТА ЗА ТЯХ

### *Двата стълба на регулация*

Системата за регулиране на лекарствените продукти се основава на два стълба: разрешението за употреба на лекарствения продукт и лиценза за производство и търговия на едро. В ЕС лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО (5) и Регламент (ЕО) № 726/2004 (6). Директива установява в член 6, параграф 1, че нито един лекарствен продукт не може да бъде пускан на пазара на държава членка, освен ако разрешението за употреба не е издадено от компетентните органи на тази държава членка или на Европейската комисия (ЕО). Регламент (ЕО) № 726/2004 определя процедурата за получаване на разрешение за употреба с определени видове лекарствени продукти (член 3, Регламент (ЕО) № 726/2004). Всяко разрешение за употреба, издадено чрез тази процедура, е валидно в целия ЕС. Освен това Директива 2001/83/ЕО посочва процедурите за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти, които не са разгледани в Регламент (ЕО) № 726/2004. Тези продукти могат да получат национално одобрение в една или повече държави членки (7).

Директивата също така установява, че производството на лекарствени продукти е предмет на притежаването на лиценз, издаден от държавите членки (член 40, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО). Освен това директивата също така посочва, че търговия/дистрибуция на едро и съхранението са обхванати от разрешение, дадено от държавата

членка в съответствие с настоящата директива (член 77 (1) Директива 2001/83/ЕО).

Двата стълба се прилагат само в случаите, когато е приложима самата Директива 2001/83/ЕО. Директивата се прилага за всеки лекарствен продукт, който е приготвен промишлено или е произведен по метод, включващ промишлен процес, както е определено в член 2, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. Продуктите, които не отговарят на условията на член 2, не са предмет на разпоредбите на директивата. Значението на член 2 ще бъде обяснено по-подробно по-долу въз основа на съдебната практика на Съда на ЕС: *Abcur AB срещу Apoteket*.

#### **Изключения от двата стълба на Директива 2001/83 / ЕО**

Настоящата Директива 2001/83/ЕО съдържа редица изключения по отношение на гореспомнатите стълбове. Най-важните изключения, доколкото те са приложими по отношение на Резолюцията, са: аптечни препарати, специалитети, лекарствени продукти в програми за състрадателна употреба и изключение за лиценз за производство. Всички те се наричат изключения, въпреки че техният обхват и правна същност се различават.

#### **Аптечно приготвяне на лекарствени продукти**

Член 3 от Директива 2001/83/ЕО гласи, наред с други неща, че директивата не се прилага за:

- Магистрална рецептура, това е всеки лекарствен продукт, приготвен в аптека в съответствие с предписана рецепта за конкретен пациент; и към
- Фармакопейна рецептура, която е всеки лекарствен продукт, който е приготвен в аптека в съответствие с предписанията на а фармакопея и е предназначен да се доставя директно на пациенти, обслужвани от въпросната аптека.

И двете дефиниции съдържат множество кумулативни изисквания. Изключенията се прилагат само ако са изпълнени всички изисквания. В този случай не се изискват нито разрешение за употреба, нито лицензи за производство и търговия на едро, установени в директивата. Изключението за тези изисквания е приложимо и в случай на приготвяне на лекарствен продукт, за който на пазара се предлага алтернативен лекарствен продукт с разрешение за употреба. Неотдавнашно решение на Съда на ЕС изясни изискванията.

#### ***Abcur AB срещу Apoteket***

По делото *Abcur AB срещу Apoteket*, 8 *Apoteket*, шведска държавна компания, която имаше изключителното право да продава лекарства на населението до юли 2009 г., произвежда и продава две лекар-

ства (*Noradrenalin APL* и *Metadon APL*), без да има разрешения за употреба за съответните продукти. *Abcur* произвежда и продава две сравними лекарства (*Noradrenalin Abcur* и *Metadon Abcur*), за които компанията е получила разрешения за употреба. *Abcur* е подал иск за обезщетение за икономическа загуба срещу *Apoteket*, поради популяризирането на лекарствени продукти без разрешение за употреба от *Apoteket*. Шведският съд е спрял делото, за да поиска решение от Съда на ЕС относно значението на специфични разпоредби на Директива 2001/83/ЕО.

Съдът на ЕС първо изясни обхвата на Директива 2001/83/ЕО, както е определено в член 2. Директивата се прилага за лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени да бъдат пуснати на пазара в държавите членки и произведени промишлено или произведени по метод, включващ промишлен процес. Според Съда на ЕС лекарственият продукт, произведен по метод, включващ промишлен процес, се характеризира чрез последователност от операции. Те могат да бъдат както механични, така и химически и са предназначени за производство на големи количества стандартизиран продукт. Това предполага, че Директива 2001/83/ЕО може да се прилага в случай на стандартизирано производство на големи количества лекарствен продукт, предназначен за складиране или търговия на едро, и в случай на производство в голям мащаб или в серия магистрални рецептури по партиди.

Тогава решението на Съда на ЕС се фокусира върху изключенията, според които Директива 2001/83/ЕО не се прилага за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За изключенията по отношение на магистралните формули, включени в член 3, точка 1, СЕО определи три кумулативни изисквания в разпоредбата. Първо, лекарственият продукт трябва да бъде приготвен в аптека. Второ, трябва да се подготви в съответствие с медицинско предписание. И накрая, рецептата трябва да бъде за отделен пациент. Според СЕО изискванията трябва да се тълкуват стриктно, което означава, че лекарственият продукт трябва да се приготвя в съответствие с медицинско предписание, което трябва да бъде издадено от лекар за конкретен пациент предварително, т.е. преди лекарственият продукт да бъде приготвен за този пациент.

Изключението за официалните формули в член 3, точка 2 също съдържа три кумулативни изисквания. Първо, лекарствените продукти трябва да се приготвят в аптека. Второ, лекарствените продукти трябва да се приготвят в съответствие с предписанията на фармакопеята. И накрая, лекарствените про-

дукти трябва да бъдат предназначени да се доставят директно на пациентите, обслужвани от въпросната аптека. Последното означава, както разясни Съдът на ЕС, че лекарственият продукт трябва да се доставя директно от аптеката, която го е приготвила, на пациентите, обслужвани от същата аптека. Следователно изключението на член 3, точка 2 не позволява на аптеките да доставят официални формули на други аптеки.

Съдът на Европейските общности осигури строго тълкуване на изключенията от Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия, но не се произнесе относно фактите по конкретния случай пред шведския съд. Следователно шведският съд трябва да провери дали са изпълнени условията за прилагане на член 2 и член 3, точки 1 или 2 от Директива 2001/83/ЕО. Освен това трябва да се има предвид, че ако Директива 2001/83/ЕО не е приложима, това позволява на държавите членки да установят национални разпоредби по съответния въпрос. Тези разпоредби могат да включват например необходимост от национално разрешение за аптечно приготвяне на лекарствени продукти.

#### *Novartis срещу Arozyt*

Друг интересен случай на Съда на ЕС по отношение на аптечните препарати е Novartis срещу Arozyt. 9 Novartis притежава разрешение за употреба на лекарствения продукт Lucentis (ранибизумаб) за лечение на „мокър“ тип възрастово зависимата макулна дегенерация (ARMD), често срещана форма на загуба на зрение, свързана с възрастта. Препоръчителната доза за Lucentis е еднократна инжекция от 0,5 mg в окоето. Процедурата трябва да се извършва при асептични условия. Спринцовката и флаконът са одобрени само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка обаче съдържа повече от препоръчаната доза. Следователно, когато подготвя инжекцията, лекарят трябва да изхвърли излишния обем. Междувременно Avastin (бевацизумаб) е лекарство против рак, което се предлага като концентрат, приготвен за инфузионен разтвор (капково във вената) на Roche Pharma AG, който не е страна в главното производство. Avastin обаче е бил използван за лечение на ARMD извън етикета още преди разрешението за употреба на Lucentis. По финансови причини употребата на Avastin извън етикета е продължена и след това.

Arozyt е компания, която пълни спринцовки с Lucentis и Avastin. Тези спринцовки, които съдържат точното количество, необходимо за една инжекция, се раздават в аптеките. Продуктите на Arozyt

са много по-евтини, защото могат да напълнят повече спринцовки със съдържанието на един флакон Lucentis или Avastin. В съдебно дело между Novartis и Arozyt в Германия германският немски съд отправя въпроси до Съда на ЕС относно тълкуването на разпоредбите на ЕС.

Интересното е, че Съдът на ЕС не е направил оценка до каква степен са разрешени продуктите на Arozyt съгласно изключенията за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия. Съдът на Европейските общности счете, че Arozyt не се нуждае от разрешение за пускане на пазара за пълнене на спринцовки за инжекции с лекарствата на Lucentis и Avastin, стига да отговарят на следните условия: Пълненето на спринцовките не трябва да води до модификация на лекарствения продукт; пълненето става само въз основа на индивидуални предписания; и инжекцията се прилага от лекаря, предписал лекарството. При тези обстоятелства дейностите не могат да бъдат приравнени на ново пускане на пазара на лекарствен продукт, както е включено в първия стълб на регламента на ЕС, описан по-горе.

Тази присъда на Съда на ЕС изясни необходимостта от разрешение за употреба. Случаят също е свързан с необходимостта от лиценз за производство, но това ще бъде обсъдено в лиценз за производство.

#### *Специалитети*

Държавите членки могат, съгласно член 5, параграф 1 от Директива 2001/83, да изключат лекарствените продукти от разпоредбите на директивата. Лекарствените продукти, предоставени въз основа на член 5, параграф 1, са известни също като специалитети. Те могат да включват лекарствени продукти, внесени от други страни, или лекарствени продукти, произведени за конкретен пациент. Член 5, параграф 1 обаче съдържа редица изисквания. Първо, изключението трябва да бъде в съответствие с действащото законодателство в държавата членка. Второ, изключението трябва да бъде предназначено за удовлетворяване на специални нужди. Освен това лекарствените продукти трябва да се доставят в отговор на добросъвестна непоискана поръчка, формулирана в съответствие със спецификациите на оторизиран медицински специалист и за използване от неговите отделни пациенти под пряката лична отговорност на медицинските специалисти. Следователно тези специалитети са лекарства, които се предписват на определен пациент от медицински специалист. СЕО отново изясни значението на разпоредбата и също така очерта обхвата на изключението за специалности.

### *Европейска комисия срещу Република Полша*

Законът за лекарствата в Полша заяви, че не се изисква разрешение за употреба на лекарствени продукти, внесени от други държави членки, ако тези лекарствени продукти съдържат една и съща активна съставка, същата концентрация и една и съща лекарствена форма, но имат по-ниска цена, отколкото разрешените в Полша лекарствени продукти. В случая Европейската комисия срещу Република Полша (10) ЕК застъпи позицията, че политиката на Полша противоречи на изискването за разрешение за търговия в член 6, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, докато Полша твърди, че разпоредбата в националното им законодателство се основава на гореспоменатото изключение, предвидено в член 5, параграф 1 от директивата.

В присъдата на СЕО се посочва, че основното правило е, че лекарствен продукт може да бъде пуснат на пазара само ако е издадено разрешение за употреба. Изключенията трябва да се тълкуват ограничително, а заявлението трябва да остане в изключение, за да се запази практическият ефект от процедурата за разрешаване за употреба.

Впоследствие Съдът обясни значението на „специална нужда“ и „добросъвестна непоискана поръчка“ в член 5, параграф 1. Специални нужди „се прилагат само за отделни ситуации, обосновани от медицински съображения, и се предполага, че лекарственият продукт е необходим, за да отговори на нуждите на пациента“ (11). „Добросъвестна непоискана поръчка“ означава „лекарственият продукт трябва да е бил предписан от лекаря в резултат на действителен преглед на пациентите му и въз основа на чисто терапевтични съображения“ (12).

Освен това, както разисква СЕО, изключението за специалитети „може да се отнася само за ситуации, при които лекарят счита, че здравословното състояние на отделните му пациенти изисква да се прилага лекарствен продукт, за който няма одобрен еквивалент на националния пазар или е недостъпен на този пазар“ (13). Специални нужди не съществуват в случаите, когато на националния пазар вече има разрешени лекарствени продукти със същите активни вещества, една и съща дозировка и същата форма. Интересно е, че финансовите съображения не спадат към специална нужда.

За аптечната практика трябва да се има предвид, че изключението за специалитети не се прилага за случаите, когато е налице разрешен лекарствен продукт със същата активна съставка, същата концентрация и същата форма на представяне. Изключе-

нието може да бъде оправдано само от специалните нужди на пациента, а не от финансови съображения.

### *Програма за състрадателно използване*

Третото изключение се отнася до програмата за състрадателна употреба, която е установена в член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Това представлява изключение от забраната за пускане на пазара на лекарствени продукти без разрешение за употреба, както е посочено в член 6 от Директива 2001/83/ЕО. По състрадателни причини държавите членки могат да предоставят лекарствен продукт за хуманна употреба на група пациенти с хронично или сериозно инвалидизиращо заболяване или чисто заболяване се счита за животозастрашаващо и които не могат да бъдат лекувани задоволително от разрешен лекарствен продукт. Лекарственият продукт трябва да има достъп до централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Регламент (ЕО) № 726/2004. Това освобождаване може да се прилага само за лекарствени продукти, които са предмет на заявление за централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Европейската агенция по лекарствата или които са в процес на клинични изпитвания. Държавите членки не са задължени да прилагат програмата за състрадателна употреба в националните си закони. Ако обаче решат да го направят, те трябва да спазват изискванията на член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

### *Лиценз за производство*

Последното изключение се отнася до лиценз за производство. Член 40, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО гласи, че не се изисква лиценз за производство за приготвяне, разделяне, промени в опаковката или представянето, когато тези процеси се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки или от лица, законно упълномощени в държавите членки да извършват такива процеси. Това изключение за аптеките се прилага независимо от наличието на еквивалентни разрешени лекарствени продукти. Случаят Novartis срещу Arozut също е от значение тук, тъй като освен необходимостта от разрешение за употреба, обсъдено по-горе, имаше и въпрос дали за Arozut се изисква лиценз за производство. Германското правителство твърди, че такова разрешение няма да е необходимо, тъй като е установило изключение съгласно гореспоменатата разпоредба за специалитетите. Както беше обсъдено по-рано, това изключение се прилага само в случаите, когато няма наличен еквивалентен продукт. Това условие не е било изпълнено в случая на продукта на Arozut,

базиран на Lucentis, въпреки че може да се прилага по отношение на Avastin.

Не се изисква лиценз и за производство на спринцовки с Lucentis, стига тези процеси да се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки. Националните съдилища решават дали тези условия са изпълнени. Следователно приемливостта на дейностите, извършвани от Aprozut, до голяма степен зависи от националното законодателство, свързано с професията на фармацевта, прилагането на регламента за специалностите и изискванията относно аптечното приготвяне на лекарствени продукти в практиката на държавите членки.

### **РЕГЛАМЕНТЪТ НА ЕС ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА ОТНОСНО ПОДГОТОВКА НА АПТЕКА**

В ЕС, както е обяснено по-горе, лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Това законодателство на ЕС предлага известно пространство за аптечно приготвяне на лекарствени продукти, но само при определени строги условия, определени в тези регламенти. Аптеките, специализирани в приготвянето, обаче не винаги могат да изпълняват тези строги условия.

В случай, че Директива 2001/83/ЕО не изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт, държавите членки имат право да установят национални разпоредби за лекарствените продукти, приготвени в аптека. Тези разпоредби могат например да предвиждат необходимост от национални разрешения за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За аптечно приготвени продукти, които са извън обхвата на Директива 2001/83/ЕО, Резолюцията предоставя насоки за държавите членки.

Резолюцията, приета от 36 държави членки, предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Резолюцията не е правно обвързваща, но изразява желанието на държавите членки да имат възможност за централизирано аптечно приготвяне и да уеднаквят стандартите за безопасност и качество на аптечните препарати. Помага на фармацевтите да определят какви са адекватните стандарти за качество. Преди приготвяне фармацевтът винаги трябва да извършва оценка на риска, за да определи нивото на системата за осигуряване на качеството, което трябва да се приложи към процеса на приготвяне

на лекарствения продукт. Резолюцията препоръчва Насоките за добра производствена практика 14 15 да се използват като отправна точка за подходяща система за качество за „високорискови препарати“ и да се използва PIC/S GPP Guide 16 за „нискорискови препарати“. Резолюцията обсъжда и множество други елементи, които могат да бъдат включени в системата за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Те включват: продуктово досие, съдържащо специфични за продукта качествени свойства и специфични за обекта производствени условия; критерии за разрешение за употреба; етикетирание; спазване на фармакопейните изисквания; разрешение за аптеки или лицензи за компании, които правят препарати за аптеки; прозрачност и безопасност; комуникация и информация на пациентите и разпространение на аптечни препарати.

Централизацията и специализацията на фармацевтичното аптечно приготвяне са настъпили в множество държави членки, като в същото време все повече аптеки нямат необходимата апаратура и компетентност да изпълнят стандартите за качество на приготвянето на лекарствени продукти. Някои аптеки може да са преустановили приготвянето на магистрални и официални лекарствени продукти и вместо това да използват услугите на аптеки, специализирани в аптечното приготвяне. Специализираните аптеки обикновено са в по-добра позиция от аптеките, които приготвят лекарствени продукти в малък мащаб. Те са по-способни да инвестират в стандарти за осигуряване на качество и безопасност като тези, свързани с персонала, помещенията и оборудването. В действителност държавите членки са установили национални разпоредби по отношение на специализираните аптеки и са взели предвид елементите за безопасност и качество на резолюцията. Това е представено в отделна статия (4).

### **ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

Системата за европейско регулиране на лекарствените продукти има два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство. Законодателството на ЕС относно лекарствените продукти – Директива 2001/83 / ЕО и Регламент № (ЕО) 726/2004 – предвижда редица изключения, при които законодателството на ЕС или специфични разпоредби, например изискването за разрешение за употреба, не се прилагат. СЕО даде тълкуване на законодателството, в което установява, че множество продукти са предмет на регулиране, като от своя страна ограничава съществуването

им, и доста случаи, които са предмет на изключения. Тълкуването на Директива 2001/83/ЕО ограничава пространството за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. Не е сигурно дали това тълкуване отчита факта, че магистралните формули и официалните формули не са налични за множество пациенти, чиято аптека е преустановила аптечното приготвяне. Тези аптеки, които не приготвят лекарствени вещества, възлагат тази дейност на подизпълнители на аптеки, специализирани в приготвянето и отпускането на аптеки.

Ограниченото пространство за аптечно приготвени продукти повдига въпроса дали директивата на законодателството на ЕС 2001/83/ЕО трябва да бъде изменена. Като се има предвид, че СЕО ограничава продуктите, предмет на изключенията в законодателството на ЕС, е важно да се прецени дали здравеопазването и правата на пациентите са достатъчно гарантирани в случаите, когато нуждите на пациента не могат да бъдат удовлетворени от разрешен лекарствен продукт, произведен от фармацевтичната индустрия. Днес аптеките могат да решат да използват услугите, предлагани от аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, за да отговорят на специалните нужди на пациентите. Аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия, изпълняват важна роля и в осигуряването на лекарствени продукти, например когато наличността на индустриален продукт с разрешение за употреба е прекъсната или напълно спряна. Доставка на лекарствени продукти от специализирани аптеки до местните аптеки обаче не е разрешена въз основа на член 3 от Директива 2001/83/ЕО, както е доказано по делото *Abcur* срещу *Apoteket*. Изключението на член 5 от посочената директива по отношение на „специалитетите“ може да бъде опция за разрешаване на аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, да отпускат своите продукти, но това е само ако са изпълнени условията на член 5. Дали член 5 е реален вариант, който се вписва в законодателството на ЕС, се нуждае от допълнителна оценка. Ако нито едно от тези изключения не се прилага, тогава системата от два стълба на Директива 2001/83/ЕО е напълно приложима. Това означава, че се изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство на аптеката.

Ако условията в дефиницията на аптечното приготвяне в Директива 2001/83/ЕО са изпълнени, тогава Директивата не се прилага и държавите членки могат да установят национални разпоредби за ап-

течните препарати. Националните разпоредби могат да се основават на стандартите за безопасност и осигуряване на качеството, посочени в Резолюцията, включително ситуацията, при която има външни доставки на лекарствени продукти от специализирани аптеки до отпускащите аптеки. Това може да намали риска за пациентите, свързани с аптечното приготвяне.

Предишни изследвания показват, че има големи различия в стандартите и политиките по отношение на аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа (1). Въпреки това е обичайна практика във всички държави членки да разрешават аптечно приготвяне на лекарствени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара не се предлага лицензиран лекарствен продукт (4). Необходима е допълнителна оценка, за да се установи дали аптечното приготвяне и свързаните с него национални политики са в съответствие с действащото законодателство на ЕС и Резолюцията и последствията от тях.

Ако практиките по отношение на приготвянето на лекарствени продукти в аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите. Смятаме, че трябва да има достатъчно място за приготвяне на лекарства в аптеките, за да се отговори на нуждите на отделните пациенти в Европа, при условие че не съществува разрешено лекарство или е недостъпно на пазара. Аптечните препарати трябва да могат да задоволят всички специални нужди на пациента, включително нуждите на пациентите, принадлежащи към аптека, която е спряла приготвянето на лекарствени продукти и го е възложила на подизпълнител – аптека, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти. Според нас обаче това подизпълнение е само в интерес на пациента при условие, че аптеката, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти, изпълнява всички елементи за безопасност и качество, посочени в Резолюцията.

**Какъв е приносът на настоящото изследване?**

*Какво е вече известно по тази тема?*

- Регламентът на ЕС определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да се пусне лекарствен продукт на пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Регламентът на ЕС обаче допуска някои изключения, като например за аптечно приготвените продукти.

● Честа практика в държавите членки е да разрешават аптечно приготвени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара няма наличен лицензиран лекарствен продукт. От 2011 г. на държавите членки на ЕС се препоръчва да използват Резолюция на Съвета на Европа относно стандартите за качество и безопасност на аптечно приготвените продукти за специалните нужди на пациентите.

*Какъв е приносът на настоящото изследване?*

● Статията очертава стълбовете на регулация на лекарствените продукти в ЕС, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Тя също така дава представа за неотдавнашното тълкуване на СЕО относно обхвата на регулирането на ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Съответните стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, като тези, предвидени в Резолюцията, са необходими в Европа, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете, свързани с аптечно приготвените продукти.

● По делото *Abcur AB срещу Apoteket* СЕО предостави стриктно тълкуване на изключенията, описани в Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за аптечни препарати. Ако практиките по отношение на подготовката на аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите.

**Благодарности:** Авторите благодарят на делегатите от страните от Съвета на Европа.

Сътрудници НРАС подготви ръкописа. JL, VNH, SW, MHS и CN го преразгледаха критично. Всички автори дадоха окончателно одобрение за оригиналния ръкопис и неговата преработена версия.

**Конфликти на интереси:** Няма декларирани.

**Произход и партньорска проверка:** Не е поръчано; вътрешна партньорска проверка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, et al. Abridged survey report on quality and safety assurance standards for the preparation of medicinal products in Pharmacies. *Pharmeuropa* 2010;22.
2. "Promoting Standards for the Quality and Safety Assurance of Pharmacy-Prepared Medicinal Products for the Needs of Patients", (24 September 2009 at the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, in Strasbourg). <http://www.edqm.eu/en/quality-and-safety-standards-1244.html> (accessed 17 Oct 2014).
3. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe.
4. Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, et al. Impact of the Resolution on quality and safety Assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. doi:10.1136/ejpharm-2016-001017
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
7. Ebbens HC, Langedijk J, Bouvy JC, et al. An analysis of marketing authorization applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1237-44.
8. Joint cases C-544/13 and C-545/13 *Abcur v Apoteket* [2015].
9. C-535/11 *Novartis v Apozyt* [2013].
10. C-185/10 *Commission v Poland* [2012].
11. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 34.
12. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 35.
13. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 36.
14. Good manufacturing practices (GMP): practices as specified in European Commission Directive 2003/94/EC.
15. *EudraLex*, Volume 4, on guidelines for good manufacturing practices for medicines for human and veterinary use.
16. "Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments", in *Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide PE 010*.