

Pokyny pro definici potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví v rámci čl. 29 odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES — Březen 2006

(2006/C 133/05)

1. Úvod

Účelem těchto pokynů, které vycházejí z čl. 29 odst. 2 směrnice 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů⁽¹⁾, je podrobněji stanovit, v kterých výjimečných případech členský stát zapojený do postupu vzájemného uznávání podle čl. 28 odst. 2 nebo do decentralizovaného postupu podle čl. 28 odst. 3 může na základě potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví odmítnout uznat registraci nebo kladné hodnocení.

Jestliže alespoň jeden z členských států⁽²⁾, kterých se žádost týká, nemůže v případě žádosti o vzájemné uznání registrace udělené jiným členským státem schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci z důvodů potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, jak je stanoveno v čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, předá podrobné odůvodnění svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli.

Vzhledem k tomu, že standardy jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku jsou plně harmonizovány farmaceutickými právními předpisy Společenství, měla by být registrace udělena jedním členským státem obecně uznatelná i ostatními členskými státy.

V rámci postupu vzájemného uznávání podle čl. 28 odst. 2 směrnice 2001/83/ES zhodnotí referenční členský stát údaje v dokumentaci a vydá vnitrostátní registraci za předpokladu, že je poměr rizika a prospěšnosti považován za příznivý, že je dostatečně zaručena jakost, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku a že neexistují žádné jiné ani další důvody pro zamítnutí registrace podle článku 26 směrnice 2001/83/ES. Pro účely postupu vzájemného uznávání musí referenční členský stát předložit zprávu o hodnocení, která je dostatečně podrobná, aby z ní dotčený členský stát vyrozuměl, proč je poměr rizika a prospěšnosti považován za příznivý, a přiložit k ní schválený souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci. V rámci decentralizovaného postupu podle čl. 28 odst. 3 směrnice 2001/83/ES se nepočítá s předchozím vnitrostátním postupem a v okamžiku podání žádosti není k dispozici žádná existující registrace. Po obdržení platné žádosti je povinností referenčního členského státu připravit do 120 dnů návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace.

V čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES je popsán postup, který se použije v případě, že dotčený členský stát nemůže schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci, které vypracoval referenční členský stát. V čl. 29 odst. 1 se odkazuje na čl. 28 odst. 4, který zase odkazuje na čl. 28 odst. 2 a 3. Tyto články se týkají postupu vzájemného uznávání i decentralizovaného postupu. Proto jsou důvody pro zamítnutí stejné bez ohledu na to, zda dotčený členský stát posuzuje zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci od referenčního členského státu v rámci postupu vzájemného uznávání, nebo zda posuzuje návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace od referenčního členského státu v rámci decentralizovaného postupu.

Vymezením výjimečných případů, v nichž může dotčený členský stát na základě potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví odmítnout uznat registraci v rámci postupu vzájemného uznávání, nebo návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace od referenčního členského státu v rámci decentralizovaného postupu, se zároveň sníží šíře a počet námitek vznášených členskými státy.

Dotčený členský stát, který na základě potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví vznesl zásadní námítky, musí svůj postoj podrobně odůvodnit.

⁽¹⁾ Změněna směrnicí 2004/27/ES (Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 34).

⁽²⁾ Členskými státy se zde rozumí všechny země Evropského hospodářského prostoru.

V této souvislosti je zapotřebí vzít v úvahu, že členský stát hraje jinou úlohu v případě, kdy má schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci k léčivému přípravku, které mu předložil referenční členský stát, a jinou v případě, kdy pouze on má vydat vnitrostátní registraci léčivého přípravku, který doposud nebyl předmětem žádosti o registraci v jiném členském státě Společenství, nebo kdy je sám referenčním členským státem.

V případě registrace, která neodkazuje na jinou registraci, je členský stát plně příslušný ke stanovení obsahu registrace léčivého přípravku podle směrnice 2001/83/ES, zatímco při uznávání první registrace nebo hodnocení provedených referenčním členským státem pak členské státy, které jsou o registraci či hodnocení informovány, nemají rozhodovat, zda je možné je dále zlepšit, ale mají jasně a odůvodněně stanovit, proč navrhovaná registrace (nebo zamítnutí) představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

2. Definice potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví

Směrnice 2001/83/ES neobsahuje definici „potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví“. V uvedené směrnici jsou však stanoveny tyto definice:

- Termín „riziko související s použitím léčivého přípravku“ je v čl. 1 bodě 28 definován jako „jakékoliv riziko pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku“ (nebo jakékoliv riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí).
- Termín „poměr rizika a prospěšnosti“ je v čl. 1 bodě 28a uvedené směrnice definován jako „hodnocení kladných terapeutických účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným v bodě 28 první odrážce“.

Pro uplatňování těchto pokynů se použijí tyto definice:

- **„Riziko“** je pravděpodobnost, že nastane určitá událost.
- **„Potenciálním závažným rizikem pro veřejné zdraví“** je situace, kdy existuje významná pravděpodobnost, že závažné nebezpečí vyplývající z humánního léčivého přípravku v souvislosti s jeho navrženým použitím ovlivní veřejné zdraví.
- **„Závažný“** v této souvislosti znamená nebezpečí, které by mohlo mít za následek smrt, mohlo by ohrožovat život, vést k hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace pacienta, k trvalému nebo významnému poškození zdraví či invaliditě nebo by se mohlo projevovat vrozenou anomálií či vrozenou vadou u potomků či trvalými nebo prodlouženými příznaky u exponovaných osob.

Hodnocení „potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví“ nelze provádět izolovaně, nýbrž se při něm musí zohlednit kladné terapeutické účinky daného léčivého přípravku. Termín „potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví“, jak je použit v čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, je proto třeba chápat tak, že se týká celkového hodnocení rizika a prospěšnosti léčivého přípravku při zohlednění kladných terapeutických účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům.

Lze tudíž předpokládat, že potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví ve vztahu k určitému léčivému přípravku existuje především za těchto okolností:

- Účinnost: údaje předložené k doložení léčebné účinnosti u navrhované indikace či indikací, cílové populace či populací a u navrhovaných schémat dávkování (definovaných navrhovaným označením na obalech) neposkytují solidní vědecké zdůvodnění pro udávanou účinnost; chybí dostatečný důkaz o prokázání bioekvivalence generik s referenčním léčivým přípravkem.
- Bezpečnost: hodnocení preklinické farmakologie vztahující se k toxicitě/bezpečnosti, údajů o klinické bezpečnosti a údajů získaných po uvedení na trh neposkytuje dostatečnou oporu pro závěr, že všechny potenciální otázky bezpečnosti pro cílovou populaci byly vhodně a dostatečně zohledněny v navrhovaném označení na obalech, nebo absolutní úroveň rizika léčivého přípravku je v souvislosti s jeho navrhovaným použitím považována za nepřijatelnou.

- Jakost: navrhované metody pro kontrolu výroby a jakosti nemohou zaručit, že se nevyskytne zásadní vada jakosti přípravku.
- Celkový poměr rizika a prospěšnosti: poměr rizika a prospěšnosti přípravku není s ohledem na povahu identifikovaného rizika nebo rizik a potenciální prospěšnost u navrhované indikace nebo indikací a cílové populace nebo populací pacientů považován za příznivý.
- Informace o přípravku: informace jsou zavádějící nebo nesprávné, a předepisující osoby nebo pacienti proto nemohou zajistit bezpečné použití léčivého přípravku.

Jakákoli zásadní námitka musí být vědecky opodstatněna, přičemž se zohlední povaha a míra veškerých nebezpečí, rozsah příslušných rizik, prospěšnost spojená s používáním daného přípravku, jakož i proveditelnost a praktičnost realizace případných opatření ke zmírnění rizik. Členský stát, který má v úmyslu žádost o registraci léčivého přípravku zamítnout, by měl být připraven doložit své důvody pro zamítnutí v rámci postupu v koordinační skupině, a pokud tento postup selže, pak při předložení záležitosti Výboru pro humánní léčivé přípravky. To by se vztahovalo také na jakékoli existující znalosti o látce a specifických rizicích v dotčeném členském státě, které nejsou uvedeny v dokumentaci léčivého přípravku nebo ve zprávě o hodnocení od referenčního členského státu a které nejsou obsaženy v souhrnu údajů o přípravku během postupu vzájemného uznávání či decentralizovaného postupu.

Členské státy přijaly společná pravidla a pokyny týkající se výroby, kontroly jakosti, hodnocení účinnosti léčivých přípravků, hodnocení bezpečnosti léčivých přípravků, jakož i zabezpečení jakosti a označení na obalech. Tyto vědecké pokyny obsahují návod k obecnému hodnocení žádosti, avšak u konkrétního souboru údajů nelze vyloučit odlišné interpretace. Je nutné uznat, že za těchto okolností nemusí nedostatečné dodržování těchto vědeckých pokynů automaticky vést k závažnému riziku pro veřejné zdraví, pokud nejsou splněny podmínky popsané v oddíle 2 těchto pokynů.

Námítka z důvodu potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví nelze odůvodňovat rozdíly vnitrostátních správních nebo vnitrostátních vědeckých požadavků či interních vnitrostátních politik, pokud nejsou splněny podmínky čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES.

Generální ředitelství pro podniky a průmysl zveřejní seznam příkladů souvisejících s uvedenými definicemi záležitostí, které by nebyly běžně považovány za důvody pro „potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví“. Tento seznam bude aktualizován na základě zkušeností s decentralizovaným postupem a postupem vzájemného uznávání.