

Retningslinje for definition af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden i forbindelse med artikel 29, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF — Marts 2006

(2006/C 133/05)

1. Indledning

Formålet med nærværende retningslinje er på grundlag af direktiv 2001/83/EF, artikel 29, stk. 2, med ændringer ⁽¹⁾ mere detaljeret at fastlægge, i hvilke særlige tilfælde en medlemsstat, som berøres af den procedure for gensidig anerkendelse, der er anført i artikel 28, stk. 2, eller den decentraliserede procedure, der er anført i artikel 28, stk. 3, kan nægte at godkende en markedsføringstilladelse eller en positiv evaluering under henvisning til en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

I tilfælde af at mindst én af de medlemsstater ⁽²⁾, som berøres af ansøgningen, ikke kan godkende evalueringsrapporten, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen på grund af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, jf. artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, når der anmodes om en gensidig anerkendelse af en markedsføringstilladelse, som udstedes af en anden medlemsstat, skal medlemsstaten sende en detaljeret begrundelse herfor til henholdsvis referencemedlemsstaten, de øvrige berørte medlemsstater og ansøgeren.

Eftersom standarderne for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning fuldt ud er harmoniseret i fællesskabslovgivningen om lægemidler, bør en markedsføringstilladelse, som er givet af en medlemsstat, generelt kunne anerkendes af andre medlemsstater.

I proceduren for gensidig anerkendelse, jf. artikel 28, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, evaluerer medlemsstaten oplysningerne i sagen og udsteder en national markedsføringstilladelse, forudsat at forholdet mellem fordele og risici ved produktet kan betragtes som gunstigt, og forudsat at lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning er tilstrækkeligt garanteret, og at der ikke foreligger andre eller yderligere grunde til at nægte at udstede en markedsføringstilladelse i henhold til artikel 26 i direktiv 2001/83/EF. I proceduren for gensidig anerkendelse skal referencemedlemsstaten fremlægge en evalueringsrapport, der er så detaljeret udarbejdet, at det over for den berørte medlemsstat fremgår, hvorfor forholdet mellem fordele og risici kan betragtes som gunstigt, og endvidere vedlægges godkendt produktresumé, etikettering og indlægsseddel. I den decentraliserede procedure, jf. artikel 28, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, er der ikke fastlagt en forudgående national procedure, og på dette tidspunkt er der ikke udstedt en markedsføringstilladelse. Efter at have modtaget en gyldig anmodning herom er det referencemedlemsstatens pligt inden 120 dage at udarbejde et udkast til en evalueringsrapport samt udkast til produktresumé, etikettering og indlægsseddel.

I artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF beskrives den procedure, der skal følges, hvis en berørt medlemsstat ikke kan godkende den evalueringsrapport, det produktresumé, den etikettering og den indlægsseddel, som er udarbejdet af referencemedlemsstaten. I artikel 29, stk. 1, henvises der til artikel 28, stk. 4, hvor der igen henvises til artikel 28, stk. 2 og 3. Disse artikler vedrører både proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure. Dette indebærer, at uanset om den berørte medlemsstat vurderer en evalueringsrapport, et produktresumé, en etikettering eller en indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en procedure for gensidig anerkendelse eller udkast til evalueringsrapport, produktresumé, etikettering og indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en decentraliseret procedure, er begrundelserne for et afslag de samme.

Ved at definere i hvilke særlige tilfælde, den berørte medlemsstat på grundlag af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden kan nægte at godkende en markedsføringstilladelse i en procedure for gensidig anerkendelse eller udkast til evalueringsrapport, produktresumé, etikettering og indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en decentraliseret procedure, begrænser man samtidig antallet af og variationerne i de indvendinger, som fremføres af medlemsstaterne.

En berørt medlemsstat, som fremsætter alvorlige indvendinger på grundlag af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, skal fremlægge en detaljeret redegørelse for grundene til denne holdning.

⁽¹⁾ Ændret ved direktiv 2004/27/EF (EUT L 136 af 30.4.2004, s. 34).

⁽²⁾ I denne sammenhæng forstås ved medlemsstater alle landene i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde.

I den forbindelse skal man være opmærksom på, at en medlemsstat spiller en anden rolle, når den anmodes om at godkende en evalueringsrapport, et projektresumé, en etikettering og en indlægsseddel for et lægemiddel, som fremlægges af referencemedlemsstaten, end når den alene udsteder en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel, som endnu ikke har været genstand for en ansøgning om tilladelse i en anden EU-medlemsstat, eller når medlemsstaten selv er referencemedlemsstat.

I tilfælde af en tilladelse, hvor der ikke henvises til en anden tilladelse, er medlemsstaten fuldt ud bemyndiget til at fastsætte indholdet i markedsføringstilladelsen for lægemidlet i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, men ved anerkendelse af en første tilladelse eller en evaluering, som er udført af referencemedlemsstaten, kan medlemsstaterne, som underrettes om tilladelsen eller evalueringen, ikke afgøre, om denne kan forbedres eller ej, men de kan klart og med velunderbyggede argumenter fastslå, hvorfor den foreslåede tilladelse (eller afslaget) udgør en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

2. Definition af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden

Der er i direktiv 2001/83/EF ikke fastlagt en definition af »en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden«. Men der gives følgende definitioner i direktivet:

- Udtrykket »risiko ved lægemidlets anvendelse« defineres i direktiv 2001/83/EF, artikel 1, nr. 28), første led, som »enhver risiko forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for patientens helbred eller folkesundheden« (eller enhver risiko for uønskede virkninger på miljøet)
- Udtrykket »forholdet mellem fordele og risici« defineres i direktivets artikel 1, nr. 28a), som »En vurdering af lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til de risici, der er beskrevet i nr. 28), første led«.

Ved anvendelsen af denne retningslinje anvendes følgende definitioner:

- ved en »**risiko**« forstås sandsynligheden for, at der indtræffer en hændelse
- ved en »**potentiel alvorlig risiko for folkesundheden**« forstås en situation, hvor det er meget sandsynligt, at en alvorlig risiko vil påvirke folkesundheden i forbindelse med forskriftsmæssig brug af et humanmedicinsk lægemiddel
- »alvorlig« betyder i denne sammenhæng en risiko, som kan være dødelig, livstruende, kræve hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, resultere i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som kan medføre en medfødt anomali eller fødselsskade eller resultere i vedvarende eller langvarige symptomer hos de eksponerede personer.

Man kan ikke gennemføre en isoleret evaluering af en »potentiel alvorlig risiko for folkesundheden« uden at tage hensyn til de positive terapeutiske virkninger af det pågældende lægemiddel. Derfor skal udtrykket »potentiel alvorlig risiko for folkesundheden«, jf. direktiv 2001/83/EF, artikel 29, stk. 1, forstås som en henvisning til den overordnede evaluering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, samtidig med at der tages hensyn til de positive terapeutiske virkninger af lægemidlet i forhold til risiciene.

En potentiel alvorlig risiko for folkesundheden i forbindelse med et særligt lægemiddel kan derfor først og fremmest anses for at være til stede i følgende tilfælde:

- virkning: de oplysninger, der er fremlagt til påvisning af den terapeutiske virkning i de(n) foreslåede indikation(er), målgruppe(r), og den anbefalede dosering (som angivet på den foreslåede etikettering), giver ikke et tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for den hævdede virkning; der mangler tilstrækkelig dokumentation for generiske lægemidlers bioækvivalens med referencelægemidlet
- sikkerhed: evalueringen af prækliniske undersøgelser af toksicitet/sikkerhedsfarmakologi, de kliniske sikkerhedsdata og dataene efter markedsføringen giver ikke tilstrækkelig dokumentation for konklusionen om, at alle potentielle sikkerhedsspørgsmål for målgruppen er blevet behandlet rigtigt og i tilstrækkeligt omfang på den foreslåede etikettering, eller lægemidlets absolutte risikoniveau anses for at være ikke-acceptabelt i forbindelse med forskriftsmæssig brug

- kvalitet: med de foreslåede metoder til produktions- og kvalitetskontrol kan der ikke gives garanti for, at der ikke vil forekomme større mangler med hensyn til produktets kvalitet.
- det overordnede forhold mellem risici og fordele: forholdet mellem fordele og risici ved produktet anses ikke for at være gunstigt under hensyntagen til karakteren af de udpegede risici og den potentielle nytte ved de(n) foreslåede indikation(er) og patientmålgruppe(r)
- produktinformation: informationen er vildledende eller ukorrekt enten for læge eller patient og sikrer ikke en sikker anvendelse af lægemidlet.

Enhver mere alvorlig indvending skal begrundes videnskabeligt under hensyntagen til alle risicienes karakter og omfang, omfanget af de involverede risici, fordelene i forbindelse med anvendelsen af lægemidlet og muligheden for en praktisk gennemførelse af enhver foranstaltning til mindskelse af risiciene. En medlemsstat, der ønsker at afvise en ansøgning om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, skal kunne dokumentere begrundelsen for afslaget over for koordinationsgruppen, og hvis denne procedure ikke giver et resultat, videregives sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler. Dette gælder også for ethvert eksisterende kendskab til lægemidlet og de specifikke risici i den berørte medlemsstat, som ikke er omtalt i sagen om lægemidlet eller i referencemedlemsstatens evalueringsrapport, og som ikke er medtaget i produktresuméet i forbindelse med proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentraliserede procedure.

Medlemsstaterne har accepteret fælles bestemmelser og retningslinjer for fremstilling, kvalitetskontrol, evaluering af lægemidlers virkning, kvalitetssikring samt etikettering. Disse videnskabelige retningslinjer fungerer som en generel vejledning for evalueringen af en ansøgning, men forskellige fortolkninger kan ikke udelukkes vedrørende en specifik række data. Man må erkende, at i disse tilfælde behøver manglende overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer ikke automatisk at føre til en alvorlig risiko for folkesundheden, medmindre disse omstændigheder opfylder de betingelser, der er beskrevet i afsnit 2 i nærværende retningslinje.

Ingen indvending på grundlag af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden kan begrundes med forskelle i nationale administrative krav, nationale videnskabelige krav eller den nationale indenrigspolitik, medmindre betingelserne i direktiv 2001/83/EF, artikel 29, stk. 1, er opfyldt.

Generaldirektoratet for Erhvervs politik offentliggør en liste over eksempler vedrørende ovennævnte definitioner for spørgsmål, der normalt ikke ville blive anset for at være grund til »en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden«. Denne liste vil blive ajourført på grundlag af de indhøstede erfaringer med den decentraliserede procedure og proceduren for gensidig anerkendelse.