

Ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique dans le cadre de l'article 29, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE — Mars 2006

(2006/C 133/05)

1. Introduction

En vertu de l'article 29, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE ⁽¹⁾, la présente ligne directrice a pour objet de définir plus en détail les cas exceptionnels où, au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle telle que mentionnée à l'article 28, paragraphe 2, ou d'une procédure décentralisée telle qu'indiquée à l'article 28, paragraphe 3, un État membre concerné peut refuser de reconnaître une autorisation de mise sur le marché ou une évaluation positive sur la base d'un risque potentiel grave pour la santé publique.

Au cas où l'un au moins des États membres ⁽²⁾ concernés par la demande ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, comme indiqué à l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, lorsqu'il est invité à reconnaître une autorisation de mise sur le marché octroyée par un autre État membre, il motive de façon détaillée son avis à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur.

Comme la législation pharmaceutique communautaire harmonise entièrement les normes de qualité, de sécurité et d'efficacité d'un médicament, une autorisation de mise sur le marché accordée par un État membre devrait normalement pouvoir être reconnue par les autres États membres.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle telle que mentionnée à l'article 28, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, l'État membre de référence évalue les données figurant dans le dossier et accorde une autorisation nationale de mise sur le marché, dans la mesure où le rapport bénéfice/risque du médicament est jugé favorable, où la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sont suffisamment garanties et où il n'existe pas d'autre raison de refuser l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'article 26 de la directive 2001/83/CE. Pour la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit remettre un rapport d'évaluation suffisamment détaillé expliquant à l'État membre concerné pourquoi le bilan bénéfice/risque est jugé favorable, accompagné du résumé des caractéristiques du produit, de son étiquetage et de sa notice approuvés. En cas de procédure décentralisée, en vertu de l'article 28, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, aucune procédure nationale préalable n'est entamée et il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché à ce moment-là. À compter de la réception d'une demande valide, il incombe à l'État membre de référence de préparer, dans un délai de 120 jours, un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice.

L'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE décrit la procédure à suivre si un État membre concerné ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage établis par l'État membre de référence. L'article 29, paragraphe 1, renvoie à l'article 28, paragraphe 4, qui fait lui-même référence à l'article 28, paragraphes 2 et 3. Ces articles concernent à la fois la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée. Par conséquent, les motifs de refus sont les mêmes, que l'État membre concerné examine un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice de l'État membre de référence au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice de l'État membre de référence au cours d'une procédure décentralisée.

En définissant les cas exceptionnels où, sur la base d'un risque potentiel grave pour la santé publique, l'État membre concerné peut refuser de reconnaître une autorisation de mise sur le marché au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice de l'État membre de référence au cours d'une procédure décentralisée, on limite aussi simultanément la diversité et le nombre des objections soulevées par les États membres.

Un État membre concerné qui soulève des objections importantes du fait d'un risque potentiel grave pour la santé publique doit justifier sa position de manière détaillée.

⁽¹⁾ Modifiée par la directive 2004/27/CE (JO L 136 du 30.4.2004, p. 34).

⁽²⁾ Dans ce contexte, «États membres» signifie tous les pays de l'Espace économique européen.

Dans ce contexte, on devrait considérer qu'un État membre joue un rôle différent lorsqu'il est invité à approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice d'un médicament qui lui sont transmis par l'État membre de référence, du rôle qu'il joue lorsqu'il est le seul à octroyer une autorisation nationale de mise sur le marché pour un médicament qui n'a pas encore fait l'objet d'une demande d'autorisation dans un autre État membre de la Communauté ou lorsqu'il est lui-même l'État membre de référence.

Dans le cas d'une autorisation ne renvoyant pas à une autre autorisation, l'État membre est pleinement compétent pour déterminer le contenu de l'autorisation de mise sur le marché du médicament en vertu de la directive 2001/83/CE, tandis que lors de la reconnaissance de la première autorisation ou évaluation réalisée par l'État membre de référence, il incombe alors aux États membres qui sont informés d'une autorisation ou d'une évaluation, non de décider si elles peuvent être améliorées ou non, mais d'établir clairement et de manière correctement argumentée pourquoi l'autorisation proposée (ou le refus) présente un risque potentiel grave pour la santé publique.

2. Définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique

La directive 2001/83/CE ne définit pas la notion de «risque potentiel grave pour la santé publique». Les définitions suivantes figurent cependant dans cette directive:

- le terme «risque lié à l'utilisation du médicament» est défini à l'article 1^{er}, point 28), premier tiret, de la directive 2001/83/CE comme «*tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament*» (ou *tout risque d'effets indésirables sur l'environnement*);
- le terme «rapport bénéfice/risque» est défini à l'article 1^{er}, point 28) a), de cette directive, comme «l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28), premier tiret».

Pour l'application de la présente ligne directrice, on entend par:

- «risque»: la probabilité qu'un événement se produise;
- «risque potentiel grave pour la santé publique»: une situation dans laquelle il existe une forte probabilité pour qu'un danger grave provoqué par un médicament à usage humain, dans le cadre de l'utilisation qui en est proposée, affecte la santé publique;
- «grave» dans ce contexte signifie un danger qui pourrait entraîner la mort, mettre en danger la vie du patient, nécessiter une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîner une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ou se traduire par une anomalie/malformation congénitale ou des signes permanents ou prolongés chez les personnes exposées.

Un «risque potentiel grave pour la santé publique» ne peut être évalué isolément: il faut tenir compte des effets thérapeutiques positifs du médicament en question. Le terme «risque potentiel grave pour la santé publique» tel qu'il est utilisé à l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE doit donc être compris comme se rapportant à l'évaluation globale des bénéfices/risques du médicament, en tenant compte des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques.

On peut donc généralement considérer qu'il existe un risque potentiel grave pour la santé publique lié à un médicament donné, dans les circonstances suivantes:

- efficacité: les données fournies pour attester de l'efficacité thérapeutique pour la ou les indications proposées, la ou les populations cibles et le dosage proposé (tel que défini par l'étiquetage proposé) ne justifient pas de manière scientifiquement solide l'efficacité alléguée; les preuves adéquates de la bioéquivalence démontrée par les médicaments génériques par rapport au médicament de référence font défaut;
- sécurité: l'évaluation de la pharmacologie préclinique de toxicologie et de sécurité, les données de sécurité clinique et de postcommercialisation ne démontrent pas de façon satisfaisante que toutes les questions potentielles de sécurité pour la population cible aient été abordées de manière appropriée et adéquate dans l'étiquetage proposé ou le niveau absolu de risque du médicament, dans le cadre de l'utilisation qui en est proposée, est jugé inacceptable;

- qualité: les méthodes proposées pour contrôler la production et la qualité ne permettent pas de garantir l'absence de déficience grave dans la qualité du médicament;
- rapport global bénéfice/risque: le rapport bénéfice/risque du produit n'est pas jugé favorable, compte tenu de la nature du ou des risques repérés et du bénéfice potentiel pour la ou les indications proposées et la ou les populations cibles de patients;
- informations relatives aux produits: les informations sont trompeuses ou incorrectes et ne permettent pas aux prescripteurs ou aux patients une utilisation sans risque du médicament.

Toute objection majeure doit être scientifiquement justifiée en tenant compte de la nature et du niveau des éventuels dangers, de l'ampleur des risques encourus, des bénéfices associés à l'utilisation du produit et de la faisabilité et praticabilité de la mise en œuvre de toute mesure visant à atténuer les risques. L'État membre qui entend refuser l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament en question devrait se tenir prêt à motiver son refus lors de la procédure du groupe de coordination et, en cas d'échec, lors de la saisine du comité des médicaments à usage humain. Cela couvre également toutes les connaissances relatives à la substance et aux risques spécifiques dans l'État membre concerné qui ne sont pas décrites dans le dossier du médicament ou dans le rapport d'évaluation de l'État membre de référence et qui ne figurent pas dans le résumé des caractéristiques du produit lors de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée.

Les États membres ont accepté des règles et des lignes directrices communes pour la fabrication, le contrôle de la qualité des médicaments, l'évaluation de leur efficacité et de leur sécurité ainsi que pour leur assurance qualité et leur étiquetage. Ces lignes directrices scientifiques fournissent des orientations pour l'évaluation générale d'une demande, mais il n'est pas possible d'exclure des interprétations différentes d'un ensemble spécifique de données. Il convient de reconnaître que, dans ces circonstances, un manque de conformité avec les lignes directrices scientifiques n'entraîne pas automatiquement un risque grave pour la santé publique sauf si les circonstances correspondent aux conditions décrites à la section 2 de la présente ligne directrice.

Toute objection en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique ne peut se justifier par des écarts entre les exigences administratives ou scientifiques nationales ou les politiques nationales internes, sauf si les conditions de l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE sont remplies.

La DG Entreprises et industrie publiera une liste d'exemples liés aux définitions susmentionnées des problèmes qui ne seront normalement pas considérés comme des motifs de «risque potentiel grave pour la santé publique». Cette liste sera mise à jour au fur et à mesure de l'expérience accumulée par le biais des procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle.
