

Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica a norma dell'articolo 29, paragrafi 1 e 2 della direttiva 2001/83/CE — marzo 2006

(2006/C 133/05)

1. Introduzione

In conformità dell'articolo 29, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE, quale modificata ⁽¹⁾, l'obiettivo dei presenti orientamenti è definire in modo più preciso i casi eccezionali in cui uno Stato membro nel corso di una procedura di mutuo riconoscimento a norma dell'articolo 28, paragrafo 2 o di una procedura decentrata di cui all'articolo 28, paragrafo 3 può rifiutare di riconoscere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una valutazione positiva a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica.

Se almeno uno degli Stati membri ⁽²⁾ interessati dalla richiesta di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un altro Stato membro non può approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica di cui all'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE, tale Stato membro fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente.

Poiché la legislazione farmaceutica comunitaria armonizza interamente le norme di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali, l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro in linea di principio dovrebbe poter essere riconosciuta da altri Stati membri.

Nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento di cui all'articolo 28, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE lo Stato membro di riferimento valuta i dati contenuti nel fascicolo e rilascia un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio, purché il rapporto rischi/benefici relativo al prodotto sia considerato favorevole, la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale siano sufficientemente garantite e non sussistano altre ragioni per rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 26 della direttiva citata. Nella procedura di mutuo riconoscimento lo Stato membro di riferimento deve presentare una relazione di valutazione sufficientemente dettagliata per spiegare allo Stato membro interessato la ragione per cui il rapporto rischi/benefici è considerato favorevole, assieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati. Nell'ambito della procedura decentrata di cui all'articolo 28, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE al momento della domanda non viene presupposta alcuna precedente procedura nazionale né il rilascio di alcuna autorizzazione all'immissione in commercio. Dopo aver ricevuto una domanda valida lo Stato membro di riferimento è tenuto ad elaborare entro 120 giorni un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo.

All'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE viene descritta la procedura da seguire se uno degli Stati membri interessati non può approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo elaborati dallo Stato membro di riferimento. L'articolo 29, paragrafo 1 contiene un riferimento all'articolo 28, paragrafo 4, che a sua volta rimanda ai paragrafi 2 e 3 dell'articolo 28. Tali articoli riguardano sia la procedura di mutuo riconoscimento sia la procedura decentrata. Le ragioni di rifiuto sono quindi identiche, indipendentemente dal fatto che lo Stato membro esamini una relazione di valutazione, un riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo elaborati dallo Stato membro di riferimento nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento oppure un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo redatti dallo Stato membro di riferimento nell'ambito di una procedura decentrata.

La definizione dei casi eccezionali in cui lo Stato membro interessato, a causa di un potenziale rischio grave per la salute pubblica, può rifiutare di riconoscere un'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto di una procedura di mutuo riconoscimento, oppure un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo redatti dallo Stato membro di riferimento nell'ambito di una procedura decentrata, contribuisce anche a limitare il tipo e il numero di obiezioni sollevate dagli Stati membri.

Uno Stato membro interessato che sollevi obiezioni di rilievo a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica è tenuto a fornire una motivazione approfondita della propria posizione.

⁽¹⁾ Modificata dalla direttiva 2004/27/CE (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 34).

⁽²⁾ Ai fini della presente comunicazione per Stati membri si intendono tutti i paesi dello Spazio economico europeo.

A tale proposito occorre considerare che uno Stato membro chiamato ad approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo di un medicinale, presentati dallo Stato membro di riferimento, svolge un ruolo diverso rispetto a quando è l'unico paese a rilasciare un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio relativa a un medicinale per il quale non è ancora stata presentata una domanda di autorizzazione in un altro Stato membro della Comunità, ossia rispetto al ruolo dello Stato membro di riferimento.

Se un'autorizzazione non fa riferimento a un'altra autorizzazione, spetta interamente allo Stato membro determinare il contenuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in conformità della direttiva 2001/83/CE, mentre nella procedura di riconoscimento della prima autorizzazione o valutazione effettuata dallo Stato membro di riferimento gli Stati membri informati al riguardo non devono decidere se sia possibile migliorarle, ma piuttosto definire in modo chiaro e circostanziato perché l'autorizzazione proposta (o il rifiuto) presenta un rischio potenziale grave per la salute pubblica.

2. Definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica

Nella direttiva 2001/83/CE non figura una definizione di «rischio potenziale grave per la salute pubblica». La direttiva contiene tuttavia le seguenti definizioni:

- l'espressione «rischi connessi all'utilizzazione del medicinale» è definita all'articolo 1, punto 28), primo trattino della direttiva 2001/83/CE come «ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica» (oppure «ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente»);
- il termine «rapporto rischio/beneficio» è definito all'articolo 1, punto 28) bis della direttiva come «una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino».

Ai fini dell'applicazione dei presenti orientamenti valgono le seguenti definizioni:

- per «**rischio**» s'intende la probabilità che un evento si verifichi;
- per «**rischio potenziale grave per la salute pubblica**» s'intende una situazione in cui sussiste una notevole probabilità che un medicinale per uso umano, nell'ambito dell'impiego proposto, costituisca un grave pericolo per la salute pubblica;
- In questo contesto per «grave» s'intende una situazione che provoca il decesso del paziente, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, comporta un'invalidità o un'incapacità prolungata o significativa, un'anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi.

La valutazione di un «rischio potenziale grave per la salute pubblica» non può essere effettuata isolatamente, ma deve tener conto degli effetti terapeutici positivi del medicinale in questione. L'espressione «rischio potenziale grave per la salute pubblica» quale figura nell'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE va quindi intesa in connessione con la valutazione globale dei rischi/benefici del medicinale, considerando gli effetti terapeutici positivi del medicinale in rapporto ai rischi.

Si può pertanto ritenere che un medicinale presenti un rischio potenziale grave per la salute pubblica nei seguenti casi:

- efficacia: i dati presentati a sostegno dell'efficacia terapeutica nelle indicazioni relative ai gruppi di pazienti interessati e nella posologia proposte (definite nell'etichettatura proposta) non costituiscono una solida giustificazione scientifica dell'efficacia dichiarata; mancano prove adeguate della bioequivalenza di medicinali generici con il medicinale di riferimento;
- sicurezza: la valutazione della farmacologia preclinica di sicurezza o tossicità, dei dati di sicurezza clinica e dei dati successivi all'immissione in commercio non fornisce un sostegno adeguato alla conclusione secondo cui tutti i potenziali aspetti di sicurezza relativi ai pazienti interessati sono stati illustrati in modo appropriato e opportuno nell'etichettatura proposta, oppure il livello di rischio assoluto del medicinale è ritenuto inaccettabile per l'uso proposto;

- qualità: i metodi di produzione e di controllo della qualità proposti non possono escludere il manifestarsi di una rilevante insufficienza qualitativa del prodotto;
- rapporto globale rischi/benefici: il rapporto rischi/benefici relativo al prodotto non è ritenuto favorevole, tenendo conto della natura dei rischi individuati e dei potenziali benefici descritti nelle indicazioni proposte per i gruppi di pazienti interessati;
- informazioni sul prodotto: le informazioni per gli operatori sanitari che redigono le prescrizioni o per i pazienti sono fuorvianti o scorrette e non garantiscono un impiego sicuro del medicinale.

Ogni obiezione significativa deve essere giustificata scientificamente e prendere in considerazione la natura e il grado del pericolo, l'entità dei rischi, i benefici connessi all'uso del prodotto nonché la fattibilità e l'applicabilità di misure volte ad attenuare i rischi. Lo Stato membro che intende respingere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve essere pronto a motivare le ragioni del rifiuto nell'ambito della procedura del gruppo di coordinamento e se tale procedura non ha successo, in una notifica al comitato permanente dei medicinali per uso umano. La giustificazione deve inoltre riguardare le conoscenze attuali relative alla sostanza e i rischi specifici nello Stato membro interessato che non sono stati descritti nel fascicolo del medicinale o nella relazione di valutazione dello Stato membro di riferimento né figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto nel corso della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata.

Gli Stati membri hanno accettato norme e orientamenti comuni sulla fabbricazione, sul controllo della qualità, sulla valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della qualità del medicinale e sull'etichettatura. Tali orientamenti scientifici costituiscono una guida per la valutazione di una domanda nel suo insieme, tuttavia non si possono escludere interpretazioni divergenti relative a un gruppo specifico di dati. Va riconosciuto che in simili casi la mancata conformità agli orientamenti scientifici può non comportare automaticamente un grave rischio per la salute pubblica, a meno che non siano soddisfatte le condizioni di cui alla sezione 2 dei presenti orientamenti.

Ogni obiezione basata su un rischio potenziale grave per la salute pubblica non può essere giustificata da differenze rispetto a prescrizioni amministrative o scientifiche nazionali o prassi nazionali interne, a meno che non siano soddisfatte le condizioni di cui all'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE.

La DG Imprese e industria pubblicherà un elenco di esempi connessi alle definizioni di cui sopra e relativi a questioni che di norma non verrebbero considerate cause di un «rischio potenziale grave per la salute pubblica». L'elenco sarà aggiornato sulla base dell'esperienza acquisita nell'applicazione della procedura di mutuo riconoscimento e di quella decentrata.
