

**Smernice za opredelitev možnega resnega tveganja za javno zdravje v skladu s členom 29(1) in (2)
Direktive 2001/83/ES — Marec 2006**

(2006/C 133/05)

1. Uvod

Na podlagi člena 29(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena ⁽¹⁾, je namen teh smernic podrobneje določiti, v katerih izjemnih primernih lahko zadevna država članica v postopku medsebojnega priznavanja iz člena 28(2) ali v decentraliziranem postopku iz člena 28(3) zavrne priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom ali pozitivno oceno zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje.

Če vsaj ena država članica ⁽²⁾, ki jo zadeva vloga, ne more odobriti poročila o oceni zdravila, povzetka glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodila za uporabo zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje, kot določa člen 29(1) Direktive 2001/83/ES, na zahtevo po medsebojnem priznavanju dovoljenja za promet, ki ga je izdala druga država članica, navede podrobne razloge za svoje stališče in o tem obvesti referenčno državo članico, druge zadevne države članice in predlagatelja.

Ker farmacevtska zakonodaja Skupnosti popolnoma usklajuje standarde kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, naj bi se dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga je izdala država članica, na splošno lahko priznavalo tudi v drugih državah članicah.

V postopku medsebojnega priznavanja po členu 28(2) Direktive 2001/83/ES bo referenčna država članica ocenila podatke v dosjeu in izdala nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom, če se razmerje med tveganji in koristmi zdravila šteje za ugodno ter so kakovost, varnost in učinkovitost zdravila zadostno zagotovljene in ne obstajajo nobeni drugi ali dodatni razlogi za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 26 Direktive 2001/83/ES. Referenčna država članica mora za postopek medsebojnega priznavanja pripraviti poročilo o oceni, ki je dovolj podrobno, da razloži zadevni državi članici, zakaj se razmerje med tveganji in koristmi šteje za ugodno, skupaj z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodila za uporabo. V decentraliziranem postopku po členu 28(3) Direktive 2001/83/ES pri vlogi ni predviden noben predhoden nacionalni postopek in zdravilo ni pridobilo nobenega dovoljenja za promet. Po prejemu popolne vloge referenčna država članica mora v 120 dneh pripraviti osnutek poročila o oceni, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek ovojnine in navodil za uporabo.

Člen 29(1) Direktive 2001/83/ES opisuje postopek, ki se uporablja, če zadevna država članica ne more odobriti poročila o oceni, povzetka glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodil za uporabo, kot jih je pripravila referenčna država članica. Člen 29(1) se sklicuje na člen 28(4), ta pa se sklicuje na člen 28(2) in (3). Ti členi obravnavajo tako postopek medsebojnega priznavanja kot decentralizirani postopek. Razlogi za zavrnitev so zato isti, ne glede na to, ali zadevna država članica ovrednoti poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodila za uporabo referenčne države članice v postopku medsebojnega priznavanja ali osnutek poročila o oceni, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek ovojnine in navodil za uporabo referenčne države članice v decentraliziranem postopku.

Z opredelitvijo, v katerih izjemnih primerih lahko zadevna država članica zavrne priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom v postopku medsebojnega priznavanja ali osnutek poročila o oceni, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek ovojnine in navodil za uporabo referenčne države članice v decentraliziranem postopku zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje, se hkrati omeji tudi raznovrstnost in število ugovorov držav članic.

Zadevna država članica, ki izrazi večje ugovore zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje, navede podrobne razloge za svoje stališče.

⁽¹⁾ Spremenjena z Direktivo 2004/27/ES UL L 136, 30.4.2004, str. 34.

⁽²⁾ Države članice se v tej zvezi nanaša na vse države Evropskega gospodarskega prostora.

Pri tem je treba upoštevati drugačno vlogo države članice, ko naj bi odobrila poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnino in navodila za uporabo za zdravilo, ki ji jih predloži referenčna država članica, od vloge države članice, ko je edina izdala nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom, ki še ni bilo predmet vloge za pridobitev dovoljenja v drugi državi članici Skupnosti, ali ko je sama referenčna država članica.

Pri dovoljenju, ki se ne sklicuje na drugo dovoljenje, ima država članica polno pristojnost, da določi vsebino dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z Direktivo 2001/83/ES, medtem ko pri priznavanju prvega dovoljenja ali ovrednotenja referenčne države članice ni v pristojnosti držav članic, ki so obveščene o dovoljenju ali ovrednotenju, da odločajo, ali se lahko zboljša ali ne, temveč da jasno in prepričljivo utemeljijo, zakaj predlagano dovoljenje (ali zavrnitev) pomeni možno resno tveganje za javno zdravje.

2. Opredelitev možnega resnega tveganja za javno zdravje

Direktiva 2001/83/ES ne opredeli „možnega resnega tveganja za javno zdravje“. Vendar navedena direktiva vsebuje naslednje opredelitve:

- Izraz „tveganje, povezano z uporabo zdravila“ je določen v prvi alineji člena 1(28) Direktive 2001/83/ES kot *„vsako tveganje za zdravje bolnika ali javno zdravje, ki je povezano s kakovostjo, varnostjo ali učinkovitostjo zdravila“ (ali vsako tveganje neželenih vplivov na okolje).*
- Izraz „razmerje med tveganji in koristmi“ je določen v členu 1(28a) navedene direktive kot „ocena pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila glede na tveganje iz prve alineje točke 28“.

Posamezni izrazi v teh smernicah imajo naslednji pomen:

- „tveganje“ pomeni verjetnost, da se bo zgodil dogodek;
- „možno resno tveganje za javno zdravje“ pomeni razmere, v katerih obstaja velika verjetnost, da bo resna nevarnost zaradi zdravila za uporabo v humani medicini pri predlagani uporabi vplivala na javno zdravje.
- „Resno“ v tej zvezi pomeni nevarnost, ki lahko povzroči smrt, ogrozi življenje, zahteva hospitalizacijo bolnika ali podaljša obstoječo hospitalizacijo, povzroči znatno prizadetost ali nezmožnost, prirojeno anomalijo oziroma napako pri rojstvu ali pusti trajna ali dolgotrajna znamenja pri izpostavljenih ljudeh.

„Možnega resnega tveganja za javno zdravje“ ni mogoče oceniti ločeno, ampak je treba upoštevati pozitivne terapevtske učinke zadevnega zdravila. Izraz „možno resno tveganje za javno zdravje“, kot je uporabljen v členu 29(1) Direktive 2001/83/ES, je zato treba razumeti v zvezi s celotno oceno razmerja med tveganji in koristmi zdravila ob upoštevanju pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila glede na tveganje.

Zato se večinoma lahko šteje, da gre za možno resno tveganje za javno zdravje v zvezi s posameznim zdravilom v naslednjih okoliščinah:

- Učinkovitost: predloženi podatki, ki podpirajo terapevtsko učinkovitost v predlagani(-h) indikaciji(-ah), ciljni(-h) populaciji(-ah) in predlaganem odmerjanju (kot določa predlagana ovojnina), ne zagotavljajo zanesljive znanstvene utemeljitve za prijavljeno učinkovitost; manjka ustrezen dokaz za bioekvivalenco generičnih zdravil z referenčnim zdravilom.
- Varnost: ocena farmakološke predklinične toksičnosti/varnosti, klinični podatki o varnosti in podatki o zdravilu po dajanju v promet ne podpirajo ustrezno ugotovitve, da so bila vsa možna vprašanja o varnosti za ciljno populacijo primerno in ustrezno obravnavana v predlagani ovojnini, oziroma se absolutna stopnja tveganja zaradi zdravila pri predlagani uporabi šteje za nesprejemljivo.

- Kakovost: predlagane metode nadzora proizvodnje in kakovosti ne morejo zagotoviti, da ne bo prišlo do večjih pomanjkljivosti v kakovosti zdravila.
- Celotno tveganje in koristi: razmerje med tveganji in koristmi pri zdravlilu se ne šteje za ugodno ob upoštevanju narave ugotovljenega(-ih) tveganj(-a) ter možne koristi v predlagani(-h) indikaciji(-ah) in ciljne(-ih) populacij(-e) bolnikov.
- Informacije o zdravlilu: informacije so zavajajoče ali nepravilne in ne predpisovalcu ne bolniku ne zagotovijo varne uporabe zdravila.

Vsak večji ugovor je treba znanstveno utemeljiti ob upoštevanju narave in stopnje vsakršnih nevarnosti, obseg povezanih tveganj, koristi v zvezi z uporabo zdravila ter izvedljivosti in možnosti izvajanja kakršnih koli ukrepov za ublažitev tveganja. Država članica, ki namerava zavrniti vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, mora biti pripravljena obrazložiti zavrnitev v postopku s skupino za usklajevanje, in če ta postopek ne uspe, pri predložitvi zadeve Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini. Obrazložitev zajema tudi vse obstoječe znanje o snovi in posebnih tveganjih v zadevni državi članici, ki ni opisano v dosjeju zdravila ali v poročilu o oceni referenčne države članice in ni vključeno v povzetek glavnih značilnosti zdravila med postopkom medsebojnega priznavanja ali decentraliziranim postopkom.

Države članice so sprejele skupna pravila in smernice za proizvodnjo, nadzor kakovosti, ovrednotenje učinkovitosti zdravila, ovrednotenje varnosti zdravila ter zagotavljanje kakovosti in označevanje. Te znanstvene smernice vsebujejo navodila za ovrednotenje vloge na splošno, vendar ni mogoče izključiti različnih razlag pri posameznih sklopih podatkov. Zavedati se je treba, da v teh okoliščinah neizpolnjevanje znanstvenih smernic samo na sebi ne pomeni resnega tveganja za javno zdravje, razen če so izpolnjeni pogoji iz oddelka 2 teh smernic.

Ugovora zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje ni mogoče utemeljiti z razlikami v nacionalnih upravnih ali znanstvenih zahtevah ali notranjih nacionalnih politikah, razen če so izpolnjeni pogoji člena 29(1) Direktive 2001/83/ES.

Generalni direktorat za podjetništvo in industrijo bo objavil seznam primerov v zvezi z zgornjimi opredelitvami, ki običajno ne veljajo za razlog za „možno resno tveganje za javno zdravje“. Ta seznam se bo dopolnjeval z izkušnjami, pridobljenimi z decentraliziranim postopkom in postopkom medsebojnega priznavanja.
