

## Riktlinjer för definitionen av en potentiell allvarlig folkhälsorisk enligt artikel 29.1 och 29.2 i direktiv 2001/83/EG — Mars 2006

(2006/C 133/05)

### 1. Inledning

Syftet med dessa riktlinjer är att mot bakgrund av artikel 29.2 i direktiv 2001/83/EG i gällande lydelse <sup>(1)</sup> närmare fastställa i vilka exceptionella fall en medlemsstat, som är inbegripen i ett förfarande för ömsesidigt erkännande enligt artikel 28.2 eller i ett decentraliserat förfarande enligt artikel 28.3, på grundval av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan kan vägra att erkänna ett godkännande för försäljning eller en positiv bedömning.

Enligt artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG skall en medlemsstat <sup>(2)</sup>, som berörs av ansökan och som på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk inte kan godkänna utredningsprotokollet, produktresumén, märkningen och bipacksedeln i samband med ett ömsesidigt erkännande av ett godkännande för försäljning som beviljats av en annan medlemsstat, utförligt motivera sitt ställningstagande för referensmedlemsstaten, övriga berörda medlemsstater och sökanden.

Eftersom normerna för ett läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt är helt harmoniserade genom gemenskapens läkemedelslagstiftning bör ett godkännande för försäljning som beviljas av en medlemsstat i allmänhet också kunna erkännas av övriga medlemsstater.

I förfarandet för ömsesidigt erkännande skall referensmedlemsstaten i enlighet med artikel 28.2 i direktiv 2001/83/EG bedöma uppgifterna i dossiern och utfärda ett nationellt godkännande för försäljning, förutsatt att risk/nyttaförhållandet för produkten anses gynnsamt och att läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt garanteras i tillräcklig utsträckning samt att inga andra skäl för att vägra godkännandet för försäljning enligt artikel 26 i direktiv 2001/83/EG anges. Referensmedlemsstaten måste tillsammans med den godkända produktresumén, märkningen och bipacksedeln tillhandahålla ett utredningsprotokoll, som är tillräckligt detaljerat för att det ska framgå för den berörda medlemsstaten varför risk/nyttaförhållandet anses gynnsamt. För det decentraliserade förfarandet enligt artikel 28.3 i direktiv 2001/83/EG finns det inget tidigare nationellt förfarande och inte heller något befintligt godkännande för försäljning. Efter mottagandet av en giltig ansökan är referensmedlemsstaten skyldig att inom 120 dagar utarbeta förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel.

I artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG beskrivs det förfarande som skall följas om en berörd medlemsstat inte kan godkänna det utredningsprotokoll, den produktresumé, bipacksedel och märkning som referensmedlemsstaten utarbetat. I artikel 29.1 hänvisas till artikel 28.4, där det i sin tur hänvisas till artikel 28.2 och 28.3. Dessa artiklar gäller både förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet. Följaktligen är grunderna för avslag de samma, oavsett om den berörda medlemsstaten utvärderar ett utredningsprotokoll, en produktresumé, märkning eller bipacksedel från referensmedlemsstaten i ett förfarande för ömsesidigt erkännande, eller de förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel som utarbetats av referensmedlemsstaten i ett decentraliserat förfarande.

Genom att man anger i vilka exceptionella fall den berörda medlemsstaten på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk kan vägra att erkänna ett godkännande för försäljning i ett förfarande för ömsesidigt erkännande, eller de förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel som utarbetats av referensmedlemsstaten i ett decentraliserat förfarande, begränsar man samtidigt medlemsstaternas invändningar till både antal och typ.

En medlemsstat som har betydande invändningar på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk skall utförligt motivera sitt ställningstagande.

<sup>(1)</sup> Ändrat genom direktiv 2004/27/EG (EUT L 136, 30.4.2004, s. 34).

<sup>(2)</sup> Med medlemsstater menas i detta sammanhang alla EES-länder.

I detta sammanhang bör man tänka på att en medlemsstat har olika roller beroende på om den anmodas att godkänna det utredningsprotokoll, den produktresumé, märkning och bipacksedel för ett läkemedel som referensmedlemsstaten skickat ut, om den som enda medlemsstat utfärdar ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel som ännu inte blivit föremål för en ansökan om godkännande i en annan medlemsstat i gemenskapen, eller om den utsetts till referensmedlemsstat.

Om det gäller ett godkännande där det inte hänvisas till ett befintligt godkännande är medlemsstaten fullt behörig att fastställa innehållet i försäljningsgodkännandet för läkemedlet i enlighet med direktiv 2001/83/EG. När det däremot gäller erkännande av det första godkännandet eller den första bedömning som gjorts av referensmedlemsstaten bör de medlemsstater som underrättas om godkännandet eller bedömningen inte besluta om eventuella förbättringar av texten, utan snarare på ett tydligt och välunderbyggt sätt ange varför det föreslagna godkännandet (eller avslaget) utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk.

## 2. Definition av begreppet potentiell allvarlig folkhälsorisk

I direktiv 2001/83/EG ges ingen definition av "potentiell allvarlig folkhälsorisk". Däremot anges följande definitioner:

- "Risk i samband med användning av ett läkemedel" definieras i artikel 1.28 första strecksatsen i direktiv 2001/83/EG som "varje risk som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på användarens hälsa eller folkhälsan" (eller varje risk för oönskade miljöeffekter).
- Termen "risk/nyttaförhållande" definieras i artikel 1.28a i samma direktiv som "en utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till risken enligt definitionen i punkt 28, första strecksatsen".

Vid tillämpningen av dessa riktlinjer gäller följande definitioner:

- **risk**: sannolikheten för att en händelse skall inträffa.
- **potentiell allvarlig folkhälsorisk**: en situation där det finns en betydande sannolikhet för att ett humanläkemedel när det används för avsett ändamål kommer att få allvarliga följder för folkhälsan.
- **allvarlig**: följderna kan vara dödliga eller livshotande, medföra behov av sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leda till bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, medfödd anomali eller defekt eller permanenta eller långvariga symtom hos de behandlade personerna.

Bedömningen av en "potentiell allvarlig folkhälsorisk" kan inte göras isolerat utan endast med hänsyn till läkemedlets positiva terapeutiska effekter. Följaktligen måste begreppet "potentiell allvarlig folkhälsorisk" i artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG tolkas mot bakgrund av en sammantagen bedömning av läkemedlet med avseende på risk/nyttaförhållandet, där man beaktar läkemedlets positiva terapeutiska effekter i förhållande till riskerna.

En potentiell allvarlig folkhälsorisk för ett visst läkemedel kan därför i första hand anses föreligga under följande omständigheter:

- Effekt: De uppgifter som lämnats in till stöd för den terapeutiska effekten för den eller de föreslagna indikationerna och målgrupperna samt den föreslagna doseringen (enligt förslag till märkning) utgör inte en hållbar vetenskaplig grund för påståendena om effekt. Tillräckliga bevis för bioekvivalens mellan generiska läkemedel och referensläkemedlet saknas.
- Säkerhet: Utvärderingen av de prekliniska studierna av toxicitet och säkerhetsfarmakologi, uppgifterna om klinisk säkerhet samt uppgifterna om produkten efter det att den släppts ut på marknaden ger inte tillräckligt stöd för slutsatsen att alla eventuella säkerhetsaspekter för målgruppen har beaktats på ett korrekt sätt i den föreslagna märkningen, eller så bedöms den absoluta risknivån för läkemedlet när det gäller den föreslagna användningen vara oacceptabel.

- Kvalitet: De föreslagna metoderna för produktion och kvalitetskontroll utgör ingen garanti för att det inte förekommer allvarigare brister i produktens kvalitet.
- Sammantagen risk/nytta: Risk/nyttaförhållandet för produkten anses inte gynnsamt med tanke på typen av de risker som identifierats och den möjliga nyttan för den eller de föreslagna indikationerna och målgrupperna.
- Produktinformation: Informationen är missvisande eller felaktig för förskrivare eller patienter vilket innebär att en säker användning av läkemedlet inte kan garanteras.

Alla betydande invändningar måste vara vetenskapligt motiverade och beakta typ och grad av eventuella allvarliga följder, omfattningen av de föreliggande riskerna, produktens positiva effekter och möjligheten till eventuella riskreducerande åtgärder. Den medlemsstat som har för avsikt att vägra en ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet bör kunna bestyrka skälen till vägran när ärendet tas upp i samordningsgruppen, och, om det förfarandet misslyckas, när ärendet hänskjuts till kommittén för humanläkemedel. Detta skulle också omfatta all befintlig kunskap om substansen och specifika risker i den berörda medlemsstaten som inte behandlas i dokumentationen av läkemedlet eller i referensmedlemsstatens utredningsprotokoll, och som inte anges i produktresumén i samband med förfarandet för ömsesidigt erkännandet eller det decentraliserade förfarandet.

Medlemsstaterna har enats om gemensamma regler och riktlinjer för tillverkning, kvalitetskontroll, utvärdering av läkemedelseffekt och läkemedelssäkerhet samt för kvalitetssäkring och märkning. Dessa vetenskapliga riktlinjer ger vägledning för den allmänna bedömningen av en ansökan, men olika tolkningar kan inte uteslutas utifrån vissa givna uppgifter. Bristande överensstämmelse med de vetenskapliga riktlinjerna under dessa omständigheter behöver dock inte automatiskt medföra en allvarlig folkhälsorisk, utom om villkoren i avsnitt 2 i dessa riktlinjer är uppfyllda.

Invändningar på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk kan inte rättfärdigas genom skillnader i nationella administrativa eller vetenskapliga krav, eller nationell praxis, såvida inte villkoren i artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG uppfylls.

GD Näringsliv kommer att offentliggöra en förteckning över exempel när det gäller ovanstående definitioner av situationer som normalt sett inte borde betraktas som grund för en "potentiell allvarlig folkhälsorisk". Förteckningen kommer att uppdateras mot bakgrund av erfarenheter från det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande.