

Wytyczne dotyczące definicji potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego w kontekście art. 29 ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE marzec 2006 r.

(2006/C 133/05)

1. Wprowadzenie

W oparciu o zmieniony art. 29 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE⁽¹⁾, zadaniem niniejszych wytycznych jest bardziej szczegółowe określenie, w jakich wyjątkowych przypadkach zainteresowane państwo członkowskie może, w ramach procedury wzajemnego uznania określonej w art. 28 ust. 2 lub procedury zdecentralizowanej określonej w art. 28 ust. 3, odmówić uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozytywnej oceny ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

W przypadku, gdy przynajmniej jedno zainteresowane państwo członkowskie⁽²⁾, które zostało wezwane do wzajemnego uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez inne państwo członkowskie, nie może zatwierdzić raportu oceniającego, charakterystyki produktu, etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, jak stanowi art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, przedstawia ono referencyjnemu państwu członkowskiemu, innym zainteresowanym państwom członkowskim oraz wnioskodawcy szczegółowe wyjaśnienia odnośnie do powodów przyjęcia takiego stanowiska.

Jako że prawodawstwo farmaceutyczne Wspólnoty w pełni harmonizuje normy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez jedno państwo członkowskie powinno na ogół być uznawane przez pozostałe państwa członkowskie.

Zgodnie z art. 28 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE, w ramach procedury wzajemnego uznania referencyjne państwo członkowskie ocenia dokumentację i wydaje krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem że stosunek ryzyka do korzyści jest uznany za pozytywny, a jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego zostały odpowiednio zapewnione i nie podano innych lub dalszych powodów odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE. W procesie wzajemnego uznania referencyjne państwo członkowskie przedstawia raport oceniający, który zawiera szczegółowe informacje umożliwiające wyjaśnienie zainteresowanemu państwu członkowskiemu, dlaczego stosunek ryzyka do korzyści uznaje się za pozytywny, jak również charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania. W przypadku procedury zdecentralizowanej, zgodnie z art. 28 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, nie przewiduje się wcześniejszej procedury krajowej oraz nie istnieje aktualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Po otrzymaniu ważnego wniosku referencyjne państwo członkowskie ma obowiązek opracować w ciągu 120 dni projekt raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania.

Artykuł 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE opisuje procedurę, której należy przestrzegać w przypadku, gdy zainteresowane państwo członkowskie nie może zatwierdzić raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie. Artykuł 29 ust. 1 odnosi się do art. 28 ust. 4, który z kolei odnosi się do art. 28 ust. 2 i 3. Artykuły te dotyczą procedury wzajemnego uznania i procedury zdecentralizowanej. W związku z powyższym, powody odmowy pozostają te same bez względu na to, czy zainteresowane państwo członkowskie dokonuje oceny raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie w ramach procedury wzajemnego uznania, czy też dokonuje oceny projektów raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie w ramach procedury zdecentralizowanej.

Określenie, w jakich wyjątkowych przypadkach zainteresowane państwo członkowskie może ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego odmówić uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury wzajemnego uznania, lub odmówić uznania projektów raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie w ramach procedury zdecentralizowanej, ograniczy jednocześnie rodzaj i liczbę zastrzeżeń zgłaszanych przez państwa członkowskie.

Zainteresowane państwo członkowskie, które zgłasza znaczące zastrzeżenia ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, przedstawia szczegółowe wyjaśnienie powodów zajęcia takiego stanowiska.

⁽¹⁾ Zmienioną dyrektywą 2004/27/WE, Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34.

⁽²⁾ W niniejszym kontekście, określenie „państwa członkowskie” odnosi się do wszystkich państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

W tym kontekście należy uznać, że państwo członkowskie odgrywa inną rolę w przypadku wezwania do zatwierdzenia raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania produktu leczniczego przekazanych mu przez referencyjne państwo członkowskie oraz w przypadku, kiedy jest ono jedynym państwem, które wydaje krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, co do którego nie sporządzono jeszcze wniosku o wydanie pozwolenia w innym państwie członkowskim Wspólnoty, lub kiedy jest ono referencyjnym państwem członkowskim.

W przypadku pozwolenia, które nie odnosi się do innego pozwolenia, państwo członkowskie jest w pełni upoważnione do określenia treści pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE; natomiast w przypadku uznania pierwszego pozwolenia lub oceny dokonanej przez referencyjne państwo członkowskie, zadaniem państw członkowskich poinformowanych o pozwoleniu lub ocenie nie jest zdecydowanie, czy można je poprawić, ale raczej stwierdzenie w jasny i uzasadniony sposób, dlaczego proponowane pozwolenie (lub odmowa uznania) stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

2. Definicja potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego

Dyrektywa 2001/83/WE nie zawiera definicji „potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego”. Jednak dyrektywa zawiera następujące definicje:

- Określenie „ryzyko odnoszące się do stosowania produktu leczniczego” jest zdefiniowane w art. 1 pkt 28 pierwsze tiret jako „jakiegokolwiek ryzyko odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego ze względu na zdrowie pacjentów lub zdrowie publiczne (lub jakiegokolwiek ryzyko niepożądanego wpływu na środowisko naturalne)”.
- Określenie „stosunek ryzyka do korzyści” jest zdefiniowane w art. 1 pkt 28a tej dyrektywy jako „ocena pozytywnych skutków terapeutycznych działania produktu leczniczego w związku z ryzykiem określonym w pkt 28 tiret pierwsze”

Do celów niniejszych wytycznych stosuje się następujące definicje:

- **„Zagrożenie”** definiuje się jako prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia
- **„Potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego”** definiuje się jako sytuację, gdzie istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że poważne zagrożenie spowodowane przez produkt leczniczy stosowany u ludzi biorąc pod uwagę jego planowane stosowanie, wywrze wpływ na zdrowie publiczne.
- **„Poważne”** w tym kontekście oznacza zagrożenie, które może spowodować zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie obecnej hospitalizacji, trwałe bądź znaczne inwalidztwo lub niesprawność, wadę wrodzoną/okołoporodową lub trwałe lub przedłużone objawy u ludzi.

Oceny „potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego” nie można dokonać w odizolowaniu, powinna ona bowiem uwzględniać pozytywne skutki terapeutyczne danego produktu leczniczego. W związku z powyższym, określenie „potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego” użyte w art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE należy rozumieć jako odnoszące się do całkowitej oceny ryzyka i korzyści produktu leczniczego, biorąc pod uwagę stosunek pozytywnych skutków terapeutycznych produktu leczniczego do ryzyka.

Dlatego należy uznać, że potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego w związku z określonym produktem leczniczym występuje głównie w następujących okolicznościach:

- **Skuteczność:** dane przedłożone na poparcie skuteczności terapeutycznej w proponowanych wskazaniach, grupie docelowej i dawkowaniu (określonych na proponowanej etykiecie) nie zapewniają wiarygodnego naukowego uzasadnienia twierdzeń o skuteczności; nie istnieją wystarczające dowody na równowagę biologiczną generycznych produktów leczniczych z referencyjnym produktem leczniczym.
- **Bezpieczeństwo:** ocena danych przedklinicznych w zakresie toksyczności i bezpieczeństwa farmakologii, danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu nie jest wystarczająca dla poparcia wniosku, że proponowana etykieta w odpowiedni i adekwatny sposób zajmuje się potencjalnymi kwestiami bezpieczeństwa grupy docelowej; lub bezwzględny poziom ryzyka produktu leczniczego, biorąc pod uwagę planowane stosowanie, uważa się za niedopuszczalny.

- Jakość: proponowane metody produkcji i kontroli jakości nie gwarantują, że nie wystąpi znaczący spadek jakości produktu.
- Całkowity stosunek ryzyka do korzyści: stosunek ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania produktu nie jest pozytywny, ze względu na charakter rozpoznanego ryzyka oraz potencjalne korzyści w proponowanych wskazaniach i grupie docelowej pacjentów.
- Informacje o produkcie: informacja jest myląca lub nieprawidłowa, w związku z tym nie można zapewnić bezpiecznego stosowania produktu leczniczego przez lekarzy lub pacjentów.

Wszelkie znaczące zastrzeżenia należy uzasadnić naukowo, biorąc pod uwagę charakter i stopień zagrożenia, jego zakres, korzyści wynikające ze stosowania produktu oraz możliwość i praktyczność podjęcia środków mających na celu zminimalizowanie zagrożenia. Państwo członkowskie, które zamierza odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, powinno być gotowe uzasadnić powody odmowy w ramach procedury grupy koordynacyjnej, a w przypadku niepowodzenia, zwracając się do komitetu ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Obejmuje to również wszelką wiedzę na temat substancji i określonych zagrożeń w zainteresowanym państwie członkowskim, nieujętej w dokumentacji produktu leczniczego lub raporcie oceniającym referencyjnego państwa członkowskiego ani w charakterystyce produktu podczas procedury wzajemnego uznania lub procedury zdecentralizowanej.

Państwa członkowskie przyjęły wspólne zasady i wytyczne dotyczące produkcji, kontroli jakości, oceny skuteczności produktu leczniczego, oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz zapewnienia jakości i etykietowania. Niniejsze wytyczne naukowe stanowią ogólną wskazówkę oceny wniosku, ale nie należy wykluczyć różnych interpretacji w przypadku określonego zestawu danych. Należy zauważyć, że w tych okolicznościach brak zgodności z wytycznymi naukowymi nie powoduje automatycznie powstania poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego, chyba że spełnione zostały warunki określone w sekcji 2 niniejszych wytycznych.

Wszelkie zastrzeżenia ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego nie mogą być uzasadnione różnicami w krajowych wymogach administracyjnych lub naukowych lub krajowej polityce wewnętrznej, chyba że spełniono warunki art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE.

Dyrekcja Generalna ds. Przedsiębiorstw i Przemysłu opublikuje odnoszący się do powyższych definicji wykaz przykładów kwestii, które zazwyczaj nie zostałyby uznane za „potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego”. Wykaz ten będzie uaktualniany w oparciu o doświadczenie zdobyte w ramach procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznania.
