

Leitlinien zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von Artikel 29 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG — März 2006

(2006/C 133/05)

1. Einführung

In dieser Leitlinie, die auf Artikel 29 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG⁽¹⁾ beruht, soll ausführlicher dargelegt werden, in welchen Ausnahmefällen ein Mitgliedstaat, der von einem gegenseitigen Anerkennungsverfahren nach Artikel 28 Absatz 2 oder einem dezentralisierten Verfahren nach Artikel 28 Absatz 3 betroffen ist, die Anerkennung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen oder eine positive Beurteilung auf der Grundlage einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit ablehnen kann.

Falls mindestens einer der von dem Antrag betroffenen Mitgliedstaaten⁽²⁾ den Beurteilungsbericht, die Zusammenfassung der Produktmerkmale, die Etikettierung und die Packungsbeilage aus Gründen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit nach Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG nicht genehmigen kann, so übermittelt er dem Referenzmitgliedstaat, den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller eine ausführliche Begründung.

Da in den Arzneimittelvorschriften der Gemeinschaft die Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels vollständig harmonisiert werden, sollte eine von einem Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen generell von den übrigen Mitgliedstaaten anerkannt werden können.

Beim gegenseitigen Anerkennungsverfahren nach Artikel 28 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG beurteilt der Referenzmitgliedstaat die im Dossier enthaltenen Daten und erteilt eine nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen, sofern das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts als günstig erachtet wird und Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts ausreichend gewährleistet sind und keine anderen oder weiteren Gründe für die Ablehnung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 26 der Richtlinie 2001/83/EG angegeben werden. Für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung muss der Referenzmitgliedstaat einen Beurteilungsbericht vorlegen, der so ausführlich ist, dass der betroffene Mitgliedstaat versteht, warum dieses Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig bewertet wird und die genehmigte Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage beifügen. Im dezentralisierten Verfahren nach Artikel 28 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG ist kein vorheriges nationales Verfahren vorgesehen, und zum Zeitpunkt der Antragstellung liegt keine Genehmigung für das Inverkehrbringen vor. Nach Erhalt eines gültigen Antrags ist der Referenzmitgliedstaat verpflichtet, innerhalb von 120 Tagen den Entwurf eines Beurteilungsberichts, den Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale und einen Entwurf der Etikettierung und der Packungsbeilage vorzulegen.

In Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG wird beschrieben, welches Verfahren angewandt werden muss, wenn ein betroffener Mitgliedstaat die vom Referenzmitgliedstaat erstellten Unterlagen (Beurteilungsbericht, Zusammenfassung der Produktmerkmale, Packungsbeilage und Etikettierung) nicht genehmigen kann. In Artikel 29 Absatz 1 wird auf Artikel 28 Absatz 4 Bezug genommen, der wiederum auf Artikel 28 Absätze 2 und 3 Bezug nimmt. Diese Artikel betreffen sowohl das Verfahren für die gegenseitige Anerkennung als auch das dezentralisierte Verfahren. Die Ablehnungsgründe sind infolgedessen gleich, unabhängig davon, ob der betroffene Mitgliedstaat einen Beurteilungsbericht, eine Zusammenfassung der Produktmerkmale, die Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem Verfahren für die gegenseitige Anerkennung evaluiert oder einen Entwurf eines Beurteilungsberichts, einen Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale und einen Entwurf der Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem dezentralisierten Verfahren.

Durch Festlegung der Ausnahmefälle, in denen der betroffene Mitgliedstaat die Anerkennung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem Verfahren für die gegenseitige Anerkennung oder eines Entwurfs eines Beurteilungsberichts, eines Entwurfs einer Zusammenfassung der Produktmerkmale und eines Entwurfs der Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem dezentralisierten Verfahren wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit ablehnen kann, wird gleichzeitig auch die Vielfalt und Zahl der von den Mitgliedstaaten vorgebrachten Einwände begrenzt.

Ein betroffener Mitgliedstaat, der gewichtige Einwände wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit erhebt, muss seinen Standpunkt ausführlich begründen.

⁽¹⁾ Geändert durch Richtlinie 2004/27/EG (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 34).

⁽²⁾ Mitgliedstaaten sind in diesem Zusammenhang alle Länder des Europäischen Wirtschaftsraumes.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass ein Mitgliedstaat bei der Genehmigung des Beurteilungsberichts, der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage für ein Arzneimittel, die vom Referenzmitgliedstaat vorgelegt werden, eine andere Rolle spielt als bei der Erteilung einer nationalen Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, das noch nicht Gegenstand eines Genehmigungsantrags in einem anderen Mitgliedstaat der Gemeinschaft war oder wenn er selbst der Referenzmitgliedstaat ist.

Im Falle einer Genehmigung ohne Bezug auf eine andere Genehmigung ist der Mitgliedstaat dafür zuständig, den Inhalt der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels nach Richtlinie 2001/83/EG festzulegen, während folglich bei der Anerkennung der ersten Genehmigung oder Beurteilung durch den Referenzmitgliedstaat die Mitgliedstaaten, die über eine Genehmigung oder Beurteilung unterrichtet werden, nicht entscheiden dürfen, ob sie verbessert werden kann, sondern klar und gut begründet darlegen müssen, warum die vorgeschlagene Genehmigung (oder Ablehnung) eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.

2. Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit

Die Richtlinie 2001/83/EG enthält keine Definition einer „potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit“. Die Richtlinie enthält jedoch folgende Begriffsbestimmungen:

- Der Begriff „mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko“ wird in Artikel 1 Nummer 28 erster Gedankenstrich der Richtlinie 2001/83/EG wie folgt definiert: *„jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit“ (oder jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt).*
- Der Begriff „Nutzen-Risiko-Verhältnis“ wird in Artikel 1 Nummer 28a dieser Richtlinie definiert als *„eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Nummer 28 erster Gedankenstrich“.*

Für die Anwendung dieser Leitlinie gelten folgende Begriffsbestimmungen:

- Ein **„Risiko“** ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintreten wird.
- Eine **„potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit“** ist eine Situation, in der es sehr wahrscheinlich ist, dass im Zusammenhang mit der vorgeschlagenen Verwendung eines Humanarzneimittels eine schwerwiegende Gefahr entsteht, die sich auf die öffentliche Gesundheit auswirkt.
- „Schwerwiegend“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine Gefahr tödlich oder lebensbedrohend sein, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler sein oder ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome bei exponierten Personen hervorrufen könnte.

Die Beurteilung einer „potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit“ kann nicht isoliert erfolgen, sondern muss die positiven therapeutischen Wirkungen des betreffenden Arzneimittels berücksichtigen. Der Begriff „potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit“, wie er in Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG benutzt wird, ist folglich so zu verstehen, dass er sich auf das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels bezieht und die positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu den Risiken berücksichtigt.

Daher ist davon auszugehen, dass eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Zusammenhang mit einem bestimmten Arzneimittel hauptsächlich unter den folgenden Gegebenheiten besteht:

- **Wirksamkeit:** die Daten zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der vorgeschlagenen Indikation(en), Zielgruppe(n) und vorgeschlagenen Dosierungen (in der Definition der vorgeschlagenen Etikettierung) enthalten keine solide wissenschaftliche Begründung für die behaupteten Wirkungen; angemessene Beweise für die Bioäquivalenz von Generika und den Referenzarzneimitteln liegen nicht vor.
- **Sicherheit:** die Beurteilung der vorklinischen Pharmakologie zur Toxizität/Unbedenklichkeit, die klinischen Sicherheitsdaten und der Daten, die nach der Zulassung erfasst wurden, bieten keine angemessene Grundlage für die Schlussfolgerung, dass alle potenziellen Fragen im Zusammenhang mit der Sicherheit der Zielpopulation auf der vorgeschlagenen Etikettierung angemessen und ausreichend aufgegriffen werden; oder das absolute Risiko durch das Arzneimittel bei seinem vorgeschlagenen Verwendungszweck wird als nicht akzeptabel erachtet.

- Qualität: durch die vorgeschlagenen Produktions- und Qualitätskontrollmethoden kann nicht gewährleistet werden, dass keine schwerwiegenden Qualitätsmängel bei dem Produkt auftreten werden.
- Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt: das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts unter Berücksichtigung der Art des/der ermittelten Risikos/Risiken und der potenziellen Nutzen bei der/den vorgeschlagenen Indikation/en und Zielpopulation/en gilt nicht als günstig.
- Produktinformation: die Informationen sind für die verschreibenden Ärzte oder die Patienten irreführend oder nicht korrekt und können die sichere Verwendung des Arzneimittels nicht gewährleisten.

Wichtige Beanstandungen müssen unter Berücksichtigung der Art und des Umfangs aller Gefahren, des Ausmaßes der betreffenden Risiken, der Nutzen der Verwendung des Arzneimittels und der Durchführbarkeit der Umsetzung von Maßnahmen zur Minderung der Risiken wissenschaftlich begründet sein. Die Mitgliedstaaten, die beabsichtigen, den Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens abzulehnen, sollten bereit sein, ihre Gründe für die Ablehnung im Koordinierungsgruppen-Verfahren zu belegen, und sollte dieses Verfahren erfolglos sein, auch bei einer Befassung des Ausschusses für Humanarzneimittel. Dabei würde auch vorhandenes Wissen über die Substanz und die spezifischen Risiken in den betroffenen Mitgliedstaaten erfasst, das nicht in den Unterlagen über das Arzneimittel oder dem Beurteilungsbericht des Referenzmitgliedstaates und in der Zusammenfassung der Produktmerkmale während des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung oder des dezentralisierten Verfahrens dargelegt wird.

Die Mitgliedstaaten haben gemeinsame Regeln und Leitlinien für die Herstellung, Qualitätskontrolle, Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln, Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln, Qualitätssicherung und Etikettierung verabschiedet. Diese wissenschaftlichen Leitlinien enthalten Hinweise für die generelle Beurteilung eines Antrags, wobei allerdings unterschiedliche Interpretationen eines spezifischen Datensatzes nicht auszuschließen sind. Es muss anerkannt werden, dass unter diesen Umständen die mangelnde Einhaltung der Leitlinien nicht automatisch zu einem schwerwiegenden Risiko für die öffentliche Gesundheit führen muss, sofern nicht die in Abschnitt 2 dieser Leitlinien genannten Bedingungen gegeben sind.

Einwände auf Grund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit können nicht mit unterschiedlichen nationalen administrativen oder nationalen wissenschaftlichen Anforderungen oder internen nationalen Politiken begründet werden, sofern nicht die Bedingungen von Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG erfüllt werden.

Die GD Unternehmen und Industrie wird eine Liste mit Beispielen zu den oben genannten Definitionen von Punkten veröffentlichen, die normalerweise nicht als Gründe für eine „potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit“ gelten würden. Diese Liste soll auf der Grundlage von Erfahrungen mit dem dezentralisierten Verfahren und dem Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung aktualisiert werden.
