

**REGULAMENTO (CE) N.º 847/2000 DA COMISSÃO
de 27 de Abril de 2000**

que estabelece as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definições dos conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica»

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos ⁽¹⁾, e, nomeadamente, os seus artigos 3.º e 8.º,

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento (CE) n.º 141/2000 requer que a Comissão adopte as medidas necessárias para a aplicação do artigo 3.º, bem como as definições de «medicamento similar» e de «superioridade clínica».
- (2) Para aplicar o artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, poderão ser úteis, aos promotores e ao Comité dos Medicamentos Órfãos, dados adicionais sobre os factores a que há que atender para estabelecer a prevalência, o rendimento potencial do investimento e o carácter satisfatório de métodos alternativos de diagnóstico, prevenção e tratamento.
- (3) Esta informação deve ser apresentada em conformidade com as normas de orientação elaboradas pela Comissão em conformidade com o n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000.
- (4) Dada a natureza dos medicamentos em questão e a probabilidade de as condições a tratar serem raras, não é adequado estabelecer requisitos demasiado restritivos de verificação da observância dos critérios.
- (5) A avaliação dos critérios referidos no artigo 3.º deve efectuar-se com base em informação tão objectiva quanto possível.
- (6) Deve atender-se a outras medidas comunitárias no domínio das doenças raras.
- (7) Para assegurar a observância adequada das disposições de exclusividade do mercado estabelecidas no artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, é necessário estabelecer definições dos conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica». Estas definições devem atender ao trabalho e experiência do Comité das Especialidades Farmacêuticas na avaliação de medicamentos existentes e aos pareceres relevantes do Comité Científico dos Medicamentos e dos Dispositivos Médicos.
- (8) As definições devem ser também apoiadas pelas normas de orientação previstas no n.º 5 do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000.
- (9) Estas disposições devem ser actualizadas regularmente, tendo em conta o conhecimento e experiência científicos e técnicos na designação e regulamentação dos medicamentos órfãos.

- (10) As medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Objectivo

O presente regulamento estabelece os factores a que há que atender ao aplicar o artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 relativo aos medicamentos órfãos, bem como as definições de «medicamento similar» e de «superioridade clínica». Destina-se a apoiar eventuais promotores, o Comité dos Medicamentos Órfãos e as autoridades competentes na interpretação do Regulamento (CE) n.º 141/2000.

Artigo 2.º

Crítérios de designação

1. *Prevalência de uma condição na Comunidade*

Para estabelecer, ao abrigo do disposto no n.º 1, alínea a), primeiro parágrafo, do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, que um medicamento se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afecte até cinco em cada 10 mil pessoas da Comunidade, aplicam-se as seguintes regras específicas e deve ser apresentada a documentação que se segue, em conformidade com as normas de orientação elaboradas ao abrigo do n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000:

- a) A documentação deve incluir em anexo referências fidedignas que demonstrem que a doença ou condição para que o medicamento deveria ser administrado afectava até cinco em cada 10 mil pessoas da Comunidade na altura em que o pedido de designação foi apresentado, se essas referências existirem;
- b) Os dados devem incluir a especificação adequada da condição que se pretende tratar, bem como a demonstração do carácter debilitante crónico, ou susceptível de pôr a vida em risco, dessa condição, com base em referências médicas ou científicas;
- c) A documentação apresentada pelo promotor deve incluir, ou conter uma remissão para uma revisão da literatura científica relevante e conter informação proveniente das bases de dados relevantes da Comunidade, caso existam. Se não houver base de dados comunitária, poder-se-á apresentar referências relativas a bases de dados existentes em países terceiros, desde que sejam feitas extrapolações adequadas;

⁽¹⁾ JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

d) Se uma doença ou condição tiver sido analisada no âmbito de outras actividades comunitárias sobre doenças raras, tal informação deve ser comunicada. No que respeita às doenças ou condições abrangidas por projectos suportados financeiramente pela Comunidade para melhorar a informação sobre doenças raras, deve ser apresentado um extracto relevante de tal informação que inclua, designadamente, dados sobre a prevalência da doença ou condição em causa.

2. Rendimento potencial do investimento

Para estabelecer, ao abrigo do n.º 1, alínea a), segundo parágrafo, do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, que um medicamento se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante, e que, sem incentivos, é improvável que o mercado do medicamento comunitário gere o rendimento suficiente para justificar o investimento necessário, aplicar-se-ão as seguintes regras específicas e será apresentada a documentação apropriada, em conformidade com as normas de orientação elaboradas ao abrigo do n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000:

- a) Os dados devem incluir pormenores adequados sobre a condição que se pretende tratar, bem como a demonstração do carácter susceptível de pôr a vida em risco, fortemente debilitante ou grave e crónico dessa condição, com base em referências médicas ou científicas;
- b) A documentação apresentada pelo promotor deve incluir dados sobre todas as despesas suportadas pelo promotor no decurso do desenvolvimento do medicamento;
- c) A documentação fornecida deve apresentar dados sobre quaisquer subsídios, incentivos fiscais ou outras disposições de reembolso das despesas, quer na Comunidade quer em países terceiros;
- d) Se o medicamento estiver já autorizado para qualquer outra indicação ou estiver a ser objecto de investigação para uma ou mais outras indicações, há que apresentar uma explicação e justificação claras do método utilizado para repartir as despesas de desenvolvimento pelas várias indicações;
- e) Deve ser apresentada uma declaração e justificação de todas as despesas de desenvolvimento que o promotor espera incorrer após a apresentação do pedido de designação;
- f) Deve ser apresentada uma declaração e justificação de todas as despesas de produção e comercialização que o promotor incorreu no passado e espera vir a incorrer nos primeiros 10 anos após a autorização do medicamento;
- g) Estimativa e justificação do rendimento previsto das vendas do medicamento na Comunidade nos primeiros 10 anos após a autorização;
- h) Todos os dados relativos a despesas e rendimento serão determinados em conformidade com a prática contabilística geralmente aceite e devem ser certificados por um contabilista registado na Comunidade;
- i) A documentação fornecida deve incluir dados sobre a prevalência e incidência na Comunidade da condição em

relação à qual o medicamento seria administrado no momento da apresentação do pedido de designação.

3. Existência de outros métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento

Os pedidos de designação de medicamentos como medicamentos órfãos podem ser apresentados em conformidade com o disposto nos n.ºs 1 ou 2 do presente artigo. Independentemente de o pedido de designação ser apresentado em conformidade com os n.ºs 1 ou 2, o promotor deve igualmente determinar que não existe nenhum método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento da condição em questão, ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo a quem sofre dessa condição. Para estabelecer, ao abrigo do disposto no n.º 1, alínea b), do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, que não existe nenhum método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia, ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia, aplicar-se-ão as seguintes regras:

- a) Os dados relativos a métodos existentes, autorizados na Comunidade, de diagnóstico, prevenção ou tratamento da condição em causa devem ser apresentados utilizando-se referências à literatura médica ou científica, ou a outra informação relevante. Podem referir-se a medicamentos autorizados, dispositivos médicos ou outros métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento utilizados na Comunidade;
- b) A justificação dos motivos por que os métodos referidos na alínea a) *supra* não são considerados satisfatórios; ou
- c) A justificação do pressuposto de que o medicamento para que se pretende obter a designação oferece um benefício significativo a quem sofre dessa condição.

4. Disposições gerais

- a) Um promotor que peça a designação de um medicamento como órfão deve fazê-lo em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento antes de ter ocorrido o pedido de autorização de introdução no mercado. No entanto, o pedido de designação pode ser apresentado em relação a uma nova indicação terapêutica de um medicamento já autorizado. Nesse caso, o titular da autorização de introdução no mercado deve pedir uma autorização de introdução no mercado distinta, que abrangerá apenas a ou as indicações órfãs.
- b) O pedido de designação de medicamento órfão para um mesmo medicamento destinado a prevenir, tratar ou diagnosticar a mesma doença ou condição pode ser deferido para mais do que um promotor, desde que, em cada caso, seja apresentado um pedido completo de designação, em conformidade com as normas de orientação elaboradas ao abrigo do n.º 3 do artigo 5.º
- c) Se um medicamento for designado pelo Comité dos Medicamentos Órfãos, a referência aos critérios de designação deve reportar-se ou ao n.º 1 do artigo 2.º, ou ao n.º 2 do artigo 2.º do presente regulamento.

Artigo 3.º

Definições

1. As definições utilizadas no artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 aplicam-se aos termos constantes do presente regulamento:

— «substância»: uma substância utilizada no fabrico de um medicamento para uso humano tal como definido no artigo 1.º da Directiva 65/65/CEE.

2. Para efeitos de aplicação do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 relativo aos medicamento órfãos, aplica-se a seguinte definição:

— «benefício significativo»: uma vantagem clinicamente relevante, ou uma contribuição importante para os cuidados do doente.

3. Para efeitos de aplicação do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 relativo aos medicamentos órfãos, aplicam-se as seguintes definições:

a) «Substância activa»: qualquer substância com actividade fisiológica ou farmacológica;

b) «Medicamento similar»: um medicamento com uma ou mais substâncias activas similares às contidas num medicamento órfão autorizado, destinado à mesma indicação terapêutica;

c) Entende-se por «substância activa similar» uma substância activa idêntica ou com as mesmas características estruturais moleculares principais (mas não necessariamente com todas as características estruturais moleculares) e que actue através do mesmo mecanismo.

Inclui:

1. Isómeros, misturas de isómeros, complexos, ésteres, sais e derivados não covalentes da substância activa original, ou de uma substância activa que difere da substância activa original apenas em relação a pequenas alterações da estrutura molecular, como os análogos estruturais;

ou

2. A mesma macromolécula, ou uma que apenas difira da macromolécula original por alterações da estrutura molecular, como:

2.1) Substâncias proteináceas, em que:

— a diferença é devida a tradução ou transcrição deficientes,

— a diferença estrutural entre elas é devida a fenómenos pós-tradução (tais como tipos diferentes de glicosilação) ou a estruturas terciárias diferentes,

— a diferença na sequência de aminoácidos é pouco importante. Assim sendo, duas substâncias proteicas farmacologicamente relacionadas e do mesmo grupo [por exemplo, dois compostos biológicos com o mesmo sub-radical da Denominação Comum Internacional (INN)] seriam por via de regra consideradas similares,

— os anticorpos monoclonais ligam-se ao mesmo epítipo-alvo. Estes seriam por via de regra considerados similares.

2.2) Substâncias polissacarídicas com unidades repetitivas de sacáridos idênticas, mesmo que o número de unidades varie e até mesmo em caso de alterações pós-polimerização (incluindo a conjugação).

2.3) Substâncias polinucleotídicas [incluindo as substâncias de transferência genética e as substâncias anti-sentido (*antisense*)], com dois ou mais nucleótidos distintos, em que:

— a diferença na sequência de nucleótidos das bases purínicas e pirimidínicas é pouco importante. Portanto, no que diz respeito às substâncias anti-sentido (*antisense*), a adição ou supressão de um ou mais nucleótidos que não afectem significativamente a cinética de hibridização para o alvo seriam consideradas similares. As substâncias de transferência genética seriam por via de regra consideradas similares, a menos que as diferenças de sequência fossem significativas,

— a diferença de estrutura entre elas são modificações do esqueleto sacarídeo de ribose ou desoxirribose ou a substituição do esqueleto por análogos sintéticos,

— a diferença reside no sistema vector ou no sistema de transferência.

2.4) Substâncias parcialmente definíveis, complexas e estreitamente relacionadas (como duas vacinas víricas ou dois produtos de terapia celular afins);

ou

3. A mesma substância activa radiofarmacêutica, ou uma substância que difira da substância original no que respeita ao radionuclídeo, ao ligando, ao sítio de marcação ou ao mecanismo de acoplamento molécula-radionuclídeo, que liga a molécula ao radionuclídeo, desde que actue através do mesmo mecanismo;

d) Entende-se por «cl clinicamente superior» um medicamento com vantagens terapêuticas ou de diagnóstico significativas em relação a um medicamento órfão autorizado, que se enquadre em pelo menos uma das descrições que se seguem:

1. Maior eficácia do que um medicamento órfão autorizado (avaliada em termos de efeitos em parâmetros clinicamente significativos em ensaios clínicos adequados e bem controlados). Por via de regra, tratar-se-ia do mesmo tipo de dados comprovativos necessário para substanciar uma alegação sobre a eficácia relativa de dois medicamentos diferentes. São geralmente necessários ensaios clínicos directos comparativos, mas podem ser utilizadas comparações baseadas em outros parâmetros, incluindo parâmetros alternativos. Em qualquer caso, a abordagem metodológica deve ser justificada;

ou

2. Maior segurança para uma parte substancial da ou das populações-alvo. Nalguns casos, serão necessários ensaios clínicos comparativos directos;
ou
3. Em casos excepcionais, em que não tenha sido demonstrada maior segurança nem maior eficácia, a comprovação de que o medicamento contribui de forma importante para o diagnóstico ou os cuidados do doente por outros meios.

Artigo 4.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor no dia seguinte ao da sua adopção pela Comissão e é aplicável a contar do mesmo dia.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 27 de Abril de 2000.

Pela Comissão
Erkki LIIKANEN
Membro da Comissão
