

32000R0847

L 103/5

JURNALUL OFICIAL AL COMUNITĂȚILOR EUROPENE

28.4.2000

**REGULAMENTUL (CE) NR. 847/2000 AL COMISIEI
din 27 aprilie 2000**

de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane ⁽¹⁾, în special articolele 3 și 8,

întrucât:

- (1) Regulamentul (CE) nr. 141/2000 face apel la Comisie să adopte dispozițiile necesare pentru punerea în aplicare a articolului 3 și să adopte definițiile de „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”.
- (2) Pentru punerea în aplicare a articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, detaliile suplimentare referitoare la factorii care ar trebui avuți în vedere la stabilirea răspândirii, a rentabilității probabile a investiției și a caracterului satisfăcător al metodelor alternative de diagnosticare, prevenire și tratament ar putea fi utile pentru sponsori și Comitetul pentru produse medicamentoase orfane.
- (3) Informațiile respective ar trebui prezentate în conformitate cu orientările elaborate de Comisie în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.
- (4) Dată fiind natura produselor medicamentoase respective și probabilitatea ca afecțiunile ce urmează a fi tratate să fie rare, nu este oportun să se stabilească cerințe exagerat de stricte pentru a se constata satisfacerea criteriilor.
- (5) Evaluarea criteriilor menționate la articolul 3 ar trebui să se facă pe baza unor informații cât se poate de obiective.
- (6) Trebuie să se țină seama de alte măsuri comunitare în domeniul bolilor rare.
- (7) Pentru a asigura respectarea cuvenită a dispozițiilor referitoare la exclusivitatea pieței prevăzute la articolul 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, este necesar să se stabilească definițiile conceptelor de „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”; aceste definiții ar trebui să țină cont de activitatea și experiența Comitetului pentru produse medicamentoase brevetate în evaluarea produselor medicamentoase existente și de avizele pertinente ale Comitetului științific pentru produse medicamentose și aparate medicale.
- (8) Definițiile ar mai trebui susținute de orientările prevăzute la articolul 8 alineatul (5) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.
- (9) Dispozițiile respective ar trebui actualizate în mod regulat pe baza cunoștințelor științifice, tehnice și a experienței în domeniul desemnării și reglementării produselor medicamentoase orfane.

- (10) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt în conformitate cu avizul Comitetului permanent pentru produse medicamentoase de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Scop

Prezentul regulament stabilește factorii ce trebuie avuți în vedere la punerea în aplicare a articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane, precum și definițiile de „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică” în sensul punerii în aplicare a articolului 8 din regulamentul menționat anterior. Scopul acestuia este de a sprijini posibili sponsori, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane și autoritățile abilitate în interpretarea Regulamentului (CE) nr. 141/2000.

Articolul 2

Criterii pentru desemnare

- (1) *Răspândirea unei afecțiuni în Comunitate*

Pentru a stabili, în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, că un produs medicamentos este destinat pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul unei afecțiuni care pune în pericol viața sau ale unei afecțiuni cronice care provoacă slăbirea organismului, care nu afectează mai mult de cinci din 10 000 persoane din Comunitate, se aplică reglementarea specifică ce urmează și se solicită documentația indicată în continuare în conformitate cu orientările elaborate în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000:

- (a) documentația trebuie să cuprindă în anexe informații din surse autorizate care să demonstreze că boala sau afecțiunile pentru care ar fi administrat produsul, nu afectează mai mult de cinci din 10 000 persoane din Comunitate în momentul înaintării cererii pentru desemnare, dacă acestea sunt disponibile;
- (b) datele trebuie să includă detalii corespunzătoare privind afecțiunea prevăzută a fi tratată și o justificare a naturii sale ca fiind o afecțiune ce pune în pericol viața sau provoacă slăbirea cronică a organismului, susținute de bibliografie științifică și medicală;
- (c) documentația înaintată de către sponsor trebuie să conțină sau să facă referire la o analiză a literaturii științifice în domeniu și să ofere informații din baze de date comunitare în domeniu, dacă acestea există. Dacă nu există baze de date comunitare, se poate face referire la bazele de date din țări terțe, cu condiția efectuării unor extrapolări corespunzătoare;

⁽¹⁾ JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

(d) dacă o boală sau o afecțiune au fost avute în vedere în cadrul altor activități comunitare privind bolile rare, se va specifica acest lucru. În cazul bolilor sau afecțiunilor incluse în proiecte susținute financiar de către Comunitate pentru a îmbunătăți informațiile referitoare la bolile rare, trebuie prezentat un extras relevant din informațiile respective, care să includă, în special, detalii cu privire la răspândirea bolii sau afecțiunii respective.

(2) *Posibilitatea de venituri din investiții*

Pentru a demonstra, în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, că un produs medicamentos este prevăzut pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul unei afecțiuni ce pune în pericol viața, provoacă slăbirea gravă a organismului sau este o afecțiune cronică gravă în Comunitate și că fără stimulente nu este posibil ca din comercializarea produsului medicamentos în Comunitate să se genereze venituri suficiente care să justifice investiția necesară, se aplică următoarele reguli și se prezintă documentația corespunzătoare, în conformitate cu orientările elaborate în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000:

- (a) datele trebuie să includă detalii corespunzătoare privind afecțiunea prevăzută a fi tratată și o justificare a naturii sale ca fiind o afecțiune ce pune în pericol viața, provoacă slăbirea gravă a organismului sau este o afecțiune cronică gravă, susținute de bibliografie științifică și medicală;
- (b) documentația înaintată de sponsor trebuie să includă date privind toate costurile suportate de acesta în cursul realizării produsului medicamentos;
- (c) documentația prezentată trebuie să includă detalii referitoare la orice fonduri nerambursabile, stimulente fiscale sau alte modalități de recuperare a costurilor de care s-a beneficiat fie în Comunitate, fie în țări terțe;
- (d) în cazurile în care produsul medicamentos este deja autorizat pentru o anumită indicație sau dacă produsul medicamentos este în studiu pentru una sau mai multe alte indicații, trebuie prezentată o explicație clară și o justificare a metodei utilizate la repartizarea costurilor de realizare pe diferitele indicații;
- (e) trebuie prezentată o situație și o justificare a tuturor costurilor de realizare pe care sponsorul preconizează să le suporte după înaintarea cererii pentru desemnare;
- (f) trebuie prezentată o situație și o justificare a tuturor costurilor de producție și comercializare suportate de sponsor în trecut și pe care acesta preconizează să le suporte în primii 10 ani de autorizare a produsului;
- (g) o estimare și justificare a veniturilor preconizate din vânzările produsului medicamentos în Comunitate în primii 10 ani după autorizare;
- (h) toate datele referitoare la costuri și venituri sunt determinate în conformitate cu practicile contabile general acceptate și sunt avizate de un contabil autorizat din Comunitate;

(i) documentația prezentată trebuie să includă informații privind răspândirea și incidența în Comunitate a afecțiunii pentru care ar fi administrat produsul medicamentos în momentul înaintării cererii de desemnare.

(3) *Existența altor metode de diagnosticare, prevenire și tratament*

Se poate înainta o cerere pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan în conformitate cu alineatul (1) sau (2) din prezentul articol. Indiferent dacă o cerere este înaintată în conformitate cu alineatul (1) sau (2), sponsorul mai trebuie să dovedească că nu există altă metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament al afecțiunii respective sau dacă o asemenea metodă există, că produsul medicamentos va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Pentru a demonstra, în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, că nu există altă metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament al afecțiunii respective sau dacă o asemenea metodă există, că produsul medicamentos va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune, se aplică următoarele reguli:

- (a) sunt prezentate detalii referitoare la toate metodele de diagnosticare, prevenire sau tratament al afecțiunii respective, autorizate în Comunitate, făcând referiri la literatura științifică și medicală sau la alte informații de specialitate. Acestea pot să includă produse medicamentoase, aparate medicale sau alte metode de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizate, utilizate în Comunitate;
- (b) fie o justificare a motivului pentru care metodele menționate la litera (a) nu sunt considerate satisfăcătoare
fie
- (c) o justificare a motivului pentru care se susține că produsul medicamentos pentru care se cere desemnarea va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

(4) *Dispoziții generale*

- (a) Un sponsor care solicită desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan depune cererea pentru desemnare în oricare etapă de realizare a produsului medicamentos înaintea solicitării autorizației de comercializare. Cu toate acestea, se poate înainta o cerere de desemnare pentru o nouă indicație terapeutică în cazul unui produs medicamentos deja autorizat. În acest caz, deținătorul autorizației de comercializare solicită o autorizație de comercializare separată care să se refere numai la indicația (indicațiile) produsului orfan.
- (b) Mai mulți sponsori pot obține desemnarea ca produs medicamentos orfan pentru același produs medicamentos prevăzut pentru prevenirea, tratamentul sau diagnosticarea aceleiași boli sau afecțiuni, cu condiția ca, în fiecare caz, să fie înaintată o cerere completă de desemnare, conform orientărilor prevăzute la articolul 5 alineatul (3).
- (c) Dacă un produs medicamentos este desemnat de către Comitetul pentru produse medicamentoase orfane, se va face trimitere la criteriile de desemnare fie de la articolul 2 alineatul (1), fie de la articolul 2 alineatul (2) din prezentul regulament.

Articolul 3

Definiții

(1) Definițiile de la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 se aplică acelor termeni atunci când sunt utilizați în prezentul regulament:

— „substanță” înseamnă o substanță utilizată la fabricarea unui produs medicamentos pentru uz uman conform definiției de la articolul 1 din Directiva 65/65/CEE.

(2) În sensul punerii în aplicare a articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane, se aplică următoarea definiție:

— „folos semnificativ” înseamnă un avantaj relevant din punct de vedere clinic sau o contribuție importantă la îngrijirea pacientului.

(3) În sensul punerii în aplicare a articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane, se aplică următoarele definiții:

(a) „substanță activă” înseamnă o substanță cu acțiune fiziologică sau farmacologică;

(b) „produs medicamentos similar” înseamnă un produs medicamentos care conține o substanță activă sau substanțe active similare cu substanțele conținute într-un produs orfan avizat în prezent și care este prevăzut pentru aceeași indicație terapeutică;

(c) „substanță activă similară” înseamnă o substanță activă identică sau o substanță activă cu aceleași caracteristici structurale moleculare principale (dar nu neapărat toate caracteristicile structurale moleculare) și care acționează prin același mecanism.

Aceasta include:

1. izomeri, amestec de izomeri, complexe, esteri, săruri și derivați non-covalenți ai substanței active originale sau o substanță activă care diferă de substanța activă originală doar prin modificări minore ale structurii moleculare, de exemplu, un analog structural

sau

2. aceeași macromoleculă sau una care diferă de macromolecula inițială doar prin modificări ale structurii moleculare, cum ar fi:

2.1. substanțe proteice la care:

— diferența se datorează infidelității transcrierii sau translației;

— diferența de structură dintre acestea se datorează unor fenomene post-translaționale (de exemplu, modele diferite de glicosilare) sau structurilor terțiare diferite;

— diferența de succesiune a aminoacizilor nu este mare. Prin urmare, două substanțe proteice înrudite farmacologic din aceeași grupă

[de exemplu, doi compuși biologici având aceeași sub-tulpină cu denumire internațională nebrevetată (INN)] ar putea fi considerate în mod normal similare;

— anticorpii monoclonali se leagă la același epitop țintă. Aceștia ar putea fi considerați în mod normal similari;

2.2. polizaharide având unități zaharidice repetabile identice, chiar dacă numărul de unități variază și chiar dacă există modificări după polimerizare (inclusiv formarea de legături duble conjugate);

2.3. polinucleotide (inclusiv substanțele de transmitere a genelor și substanțele antisens), alcătuite din două sau mai multe nucleotide distincte la care:

— diferența de succesiune a nucleotidelor din bazele purină și pirimidină sau derivații acestora nu este mare. Prin urmare, în cazul substanțelor antisens, dacă adăugarea sau scoaterea nucleotidei (nucleotidelor) nu afectează semnificativ cinetica hibridizării la țintă, acestea ar putea fi considerate în mod normal similare. În cazul substanțelor de transmitere a genelor, substanțele ar putea fi considerate în mod normal similare, cu excepția cazului în care diferențele de succesiune ar fi importante;

— diferența de structură dintre acestea este legată de modificările la catena principală de zaharoză (riboză sau dezoxiriboză) sau de înlocuirea catenei principale cu analogi sintetici;

— diferența constă în sistemul vector sau de transfer;

2.4. substanțe parțial determinabile complexe strâns înrudite (de exemplu, două vaccinuri înrudite sau două produse de terapie celulară înrudite);

sau

3. aceeași substanță activă radiofarmaceutică sau una care diferă de original prin nuclidul radioactiv, ligand, locul de marcăre sau mecanismul de cuplare moleculă-nuclid radioactiv care leagă molecula de nuclidul radioactiv, cu condiția ca aceasta să acționeze prin același mecanism;

(d) „clinic superior” înseamnă că s-a demonstrat că un produs medicamentos oferă un avantaj important terapeutic sau de diagnostic, în plus față de acela oferit de un produs medicamentos orfan autorizat într-unul sau mai multe din următoarele moduri:

1. eficacitate mai mare decât un produs medicamentos orfan autorizat (determinată prin efectul asupra unui obiectiv semnificativ din punct de vedere clinic prin testări clinice corespunzătoare și bine controlate). În general, aceasta ar reprezenta același tip de probe care sunt necesare pentru a susține eficacitatea comparativă în cazul a două produse medicamentoase diferite. Sunt necesare, în general, testări clinice comparative directe, totuși se pot utiliza comparațiile bazate pe alte obiective, inclusiv obiective substituite. În oricare din cazuri, trebuie justificată abordarea metodologică

sau

2. siguranță mai mare pentru o parte substanțială a populației (populațiilor) țintă. În unele cazuri vor fi necesare testări clinice comparative directe

sau

3. în cazuri excepționale, în care produsul nu prezintă nici siguranță mai mare, nici eficacitate mai mare, o demonstrație că produsul medicamentos aduce, în alt fel, o contribuție importantă la diagnosticare sau la îngrijirea pacientului.

Articolul 4

Intrare în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în ziua următoare adoptării de către Comisie și se aplică din aceeași zi.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 27 aprilie 2000.

Pentru Comisie

Erkki LIIKANEN

Membru al Comisiei
