

**Directriz sobre determinados aspectos de la aplicación del artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo: Revisión del período de exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos**

(2008/C 242/07)

**1. INTRODUCCIÓN**

El Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos <sup>(1)</sup>, entró en vigor el 28 de abril de 2000. En él se establece un procedimiento comunitario para declarar determinados medicamentos «medicamentos huérfanos» y ofrece incentivos para la investigación, el desarrollo y la comercialización de los medicamentos declarados huérfanos.

De conformidad con el artículo 3, apartado 2, y el artículo 8, apartado 4, del Reglamento (CE) nº 141/2000, la Comisión adoptó el Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica» <sup>(2)</sup>.

En julio de 2003, tras los primeros tres años de aplicación del Reglamento (CE) nº 141/2000, la Comisión publicó una Comunicación <sup>(3)</sup> en la que se exponen consideraciones generales sobre determinadas cuestiones relativas a la aplicación de dicho Reglamento.

De conformidad con el artículo 10 del Reglamento (CE) nº 141/2000, en junio de 2006 los servicios de la Comisión adoptaron un informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 141/2000 <sup>(4)</sup>.

En la presente directriz se exponen los principios y procedimientos generales por los que se revisa el período de exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos y por los que puede reducirse a seis años. En caso necesario, la presente directriz se actualizará cuando se adquiera más experiencia sobre la aplicación del artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 141/2000 <sup>(5)</sup>.

**2. ANTECEDENTES Y BASE JURÍDICA**

La declaración de medicamento huérfano se rige mediante los artículos 3 y 5 del Reglamento (CE) nº 141/2000. Los criterios de declaración figuran en el artículo 3, apartado 1, que reza así:

<sup>(1)</sup> DO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

<sup>(2)</sup> DO L 103 de 28.4.2000, p. 5.

<sup>(3)</sup> DO C 178 de 29.7.2003, p. 2.

<sup>(4)</sup> Documento de trabajo de los servicios de la Comisión, de 20 de junio de 2006, «on the experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products and account of the public health benefits obtained» (sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos y relación de los beneficios para la salud obtenidos) — Documento basado en el artículo 10 del Reglamento (CE) nº 141/2000, SEC(2006) 832, disponible en la dirección siguiente:  
[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/orphan\\_en\\_06-2006.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/orphan_en_06-2006.pdf)

<sup>(5)</sup> En la sección D.4 de la Comunicación de la Comisión de 2003 mencionada anteriormente ya figuraban determinados principios sobre dicha revisión así como la posibilidad de reducir la exclusividad comercial. Sin embargo, tras la experiencia adicional adquirida mediante la aplicación del Reglamento (CE) nº 141/2000, la Comisión profundizó en la interpretación del artículo 8, apartado 2, como se expone en la presente directriz. Por consiguiente, la presente directriz sustituye a la sección D.4 de la Comunicación de 2003.

«Un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

- a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud (el denominado criterio de “prevalencia”), o

se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere **suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria;**

y

- b) que no existe **ningún método satisfactorio** autorizado en la Comunidad, **de diagnóstico, prevención o tratamiento** de dicha afección, **o que**, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.» (se han resaltado algunas partes del texto).

Con arreglo al artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000, cuando se conceda una autorización previa a la comercialización para un medicamento huérfano en todos los Estados miembros, la Comunidad y los Estados miembros se abstendrán, durante diez años <sup>(6)</sup>, de aceptar cualquier otra solicitud previa a la comercialización, conceder una autorización previa a la comercialización o atender una nueva solicitud de extensión de una autorización previa a la comercialización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica.

En el artículo 8, apartado 2, de ese mismo Reglamento se prevé que dicho período podrá reducirse a seis años <sup>(7)</sup> si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir los criterios de declaración establecidos en el artículo 3, entre otros, en caso de que se demuestre, basándose en los datos disponibles, que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial.

<sup>(6)</sup> En el artículo 37 del Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1), se dispone respecto a los medicamentos declarados huérfanos que, si se cumplen los criterios especificados en el Reglamento pediátrico, el **período de diez años** contemplado en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000 **se ampliará a doce años** (ampliación de dos años como la recompensa por cumplir el plan de investigación pediátrica).

<sup>(7)</sup> En el caso de los productos que entran dentro del ámbito de aplicación del artículo 37 del Reglamento pediátrico mencionado anteriormente, el **período reducido** conforme al artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 141/2000 también será de **seis años**; el artículo 37 del Reglamento pediátrico sólo afecta al cálculo del período mencionado en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000.

El artículo 8, apartado 5, proporciona la base jurídica para que la Comisión elabore directrices detalladas a fin de aplicar el artículo 8. La presente directriz cumple parte de ese requisito, ya que se refiere específicamente al artículo 8, apartado 2.

### 3. PRINCIPIOS GENERALES PARA LA REVISIÓN EN VIRTUD DEL ARTÍCULO 8, APARTADO 2

El procedimiento de revisión del artículo 8, apartado 2, se desencadena cuando un Estado miembro informa acerca de una declaración específica de medicamento huérfano. El inicio del procedimiento establecido en el artículo 8, apartado 2, no tiene por qué ser sistemático para todos los medicamentos declarados huérfanos; por el contrario, los Estados miembros sólo deben informar a la Agencia Europea de Medicamentos (en lo sucesivo «la Agencia») si tienen indicios suficientes de que ya no se cumplen los criterios de declaración; en tal caso, sí tienen que informar. Por tanto, se espera que el procedimiento de revisión en virtud del artículo 8, apartado 2, sea excepcional.

Cuando un Estado miembro desencadene el procedimiento, el Comité de Medicamentos Huérfanos, en el marco de la Agencia, efectuará una evaluación conforme al procedimiento establecido en el artículo 5, apartados 4 a 8, del Reglamento (CE) n° 141/2000. El Comité de Medicamentos Huérfanos emitirá un dictamen sobre si debe mantenerse o reducirse la exclusividad comercial. Para un producto determinado, se evaluarán en el mismo procedimiento todas las indicaciones terapéuticas autorizadas que entren dentro del ámbito de aplicación de la misma declaración de medicamento huérfano.

La revisión de la exclusividad comercial por el Comité de Medicamentos Huérfanos se basará, en una primera fase, en el mismo conjunto de criterios por los que se ha concedido la declaración con arreglo al artículo 3 del citado Reglamento. El período de exclusividad comercial no se reducirá a seis años si al final del quinto año aún se cumplen los criterios de declaración originales. Si han dejado de cumplirse los criterios originales, el Comité de Medicamentos Huérfanos también revisará, en una segunda fase de su evaluación, la situación del medicamento de que se trate por lo que se refiere a los demás criterios de declaración del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 141/2000.

La orientación prevista en la sección 5 que figura a continuación debe leerse conjuntamente con las disposiciones y la orientación vigentes respecto a los factores que deben tenerse en cuenta al evaluar inicialmente los criterios de declaración y la documentación pertinente a tal efecto así como al reevaluar los criterios de declaración antes de conceder la autorización previa a la comercialización. Dichos factores y dicha documentación se aplicarán por analogía al revisar el período de exclusividad comercial. Se establecen, en particular, en los textos siguientes:

- Reglamento (CE) n° 847/2000 y Comunicación de la Comisión de 2003 mencionada anteriormente, que contienen diversas normas sobre la evaluación de los criterios de declaración, y
- directriz sobre el formato y el contenido de las solicitudes de declaración de medicamentos huérfanos y sobre la transmisión de la declaración de un promotor a otro<sup>(1)</sup>, que contienen consejos prácticos sobre cómo compilar los documentos que confirman que se cumplen los criterios de declaración.

<sup>(1)</sup> Disponible en la dirección:  
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/index.htm>  
que se actualiza periódicamente

Una vez que se haya recibido el dictamen, la Comisión adoptará una decisión con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 5, apartado 8, del Reglamento (CE) n° 141/2000. En caso de que se decida reducir el período de exclusividad comercial, el producto de que se trate se eliminará del Registro Comunitario de Medicamentos Huérfanos, conforme al artículo 5, apartado 12, del Reglamento (CE) n° 141/2000.

La evaluación del producto por la Agencia y la Comisión tendrá lugar generalmente al final del quinto año a partir de la autorización previa a la comercialización en todos los Estados miembros. Si, a consecuencia de tal evaluación, se mantiene la declaración de medicamento huérfano, no se prevé ninguna otra revisión entre el sexto año y el final del período de exclusividad comercial.

### 4. INFORMACIÓN FACILITADA POR UN ESTADO MIEMBRO

En el artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 141/2000 se dispone que los Estados miembros informarán a la Agencia del posible incumplimiento de al menos uno de los criterios de declaración que sirvieron para la concesión de la exclusividad comercial.

Conforme al artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 141/2000, el período de exclusividad comercial podrá reducirse si existen pruebas adecuadas *al finalizar el quinto año* de exclusividad comercial. Para que los Estados miembros puedan tratar la información en este margen de tiempo, se aconseja a los Estados miembros que presenten esta información a finales del cuarto año de exclusividad comercial.

El Estado miembro en cuestión debe dar las razones de sus dudas e incluir datos adecuados que justifiquen por qué ya no puede cumplirse al menos uno de los criterios de declaración originales del medicamento huérfano de que se trate. Al preparar su información para la Agencia, el Estado miembro podrá utilizar los datos en los que se basó la declaración inicial, que están en posesión de la Agencia.

### 5. EVALUACIÓN POR LA AGENCIA

Una vez que la Agencia haya sido informada por uno o más Estados miembros con arreglo a lo dispuesto en el artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 141/2000, antes de que se inicie el procedimiento de evaluación, la Agencia informará a la Comisión y al titular de la autorización previa a la comercialización. Se facilitarán al titular de la autorización previa a la comercialización las razones por las que no puede cumplirse al menos uno de los criterios de declaración por los que se concedió la exclusividad comercial; se le dará la oportunidad de comunicar sus opiniones y los datos apropiados por escrito, y se le podrá invitar a una audiencia ante el Comité de Medicamentos Huérfanos.

El Comité de Medicamentos Huérfanos emitirá un dictamen a raíz de la evaluación, en el que justificará si debe o no mantenerse la declaración de medicamento huérfano. En su evaluación, el Comité de Medicamentos Huérfanos revisará los criterios de declaración pertinentes basándose en las pruebas de que dispone, en particular las facilitadas por el promotor y el Estado miembro en cuestión. Si las pruebas disponibles son insuficientes para determinar razonablemente si se siguen o no cumpliendo los criterios de declaración, el Comité de Medicamentos Huérfanos recomendará que no se reduzca el período de exclusividad comercial.

La evaluación se realizará en dos fases. En una **primera fase** (véase el punto 5.1), el Comité de Medicamentos Huérfanos revisará los criterios de declaración inicial. Si se siguen cumpliendo los criterios de declaración iniciales, el Comité de Medicamentos Huérfanos *adoptará* un dictamen en el que se recomiende que *no se reduzca* el período de exclusividad comercial.

Si han dejado de cumplirse los criterios originales, se llevará a cabo la **segunda fase** (véase el punto 5.2): una vez que el promotor haya facilitado la información necesaria, el Comité de Medicamentos Huérfanos estudiará si se cumplen los *demás* criterios de declaración del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 141/2000.

Si se cumplen los demás criterios de declaración del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 141/2000, el Comité de Medicamentos Huérfanos *adoptará* un dictamen en el que se recomiende que *no se reduzca* el período de exclusividad comercial.

Si no se cumple ninguno de los criterios de declaración del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 141/2000, el Comité de Medicamentos Huérfanos adoptará un dictamen en el que se *podrá* recomendar que *se reduzca* el período de exclusividad comercial.

### 5.1. Primera fase

El Comité de Medicamentos Huérfanos revisará los criterios de declaración iniciales, es decir, el criterio expuesto en el artículo 3, apartado 1, letra a), y el expuesto en el artículo 3, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n° 141/2000 que han dado lugar a la declaración de un medicamento huérfano.

#### 5.1.1. Criterios alternativos señalados en el artículo 3, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n° 141/2000

##### 5.1.1.1. Medicamentos declarados huérfanos inicialmente sobre la base de la prevalencia

Por lo que se refiere a los medicamentos declarados huérfanos inicialmente sobre la base del criterio de prevalencia del artículo 3, apartado 1, letra a), párrafo primero, la evaluación de la Agencia incluirá una evaluación de la prevalencia de la afección declarada huérfana en el momento en que se revisa la exclusividad comercial.

Se calculará la prevalencia en la Comunidad de la afección declarada huérfana sometida a revisión siguiendo las mismas normas que se utilizaron en el momento de la declaración.

Se pedirá al promotor que facilite una revisión crítica de los posibles cambios en la prevalencia estimada de la afección, que incluya un debate sobre el impacto del producto en la prevalencia respecto a la evolución natural de la prevalencia de la afección. En principio, el cálculo de la prevalencia puede aumentar lo largo del tiempo por haberse subestimado anteriormente la prevalencia (por ejemplo, debido a una mayor sensibilización sobre la afección) o porque haya aumentado la prevalencia real de la afección (por ejemplo, el aumento de la incidencia o del índice de supervivencia).

Una prolongación de la supervivencia de los pacientes que pueda atribuirse a los efectos del medicamento no podrá esgrimirse como motivo para reducir la exclusividad comercial. No

obstante, debe tenerse en cuenta todo aumento de la prevalencia de la afección por un aumento de la supervivencia derivado de otros avances en la gestión de la afección *no directamente relacionados* con el producto o debido a una mayor incidencia.

##### 5.1.1.2. Medicamentos declarados huérfanos inicialmente sobre la base de beneficios insuficientes de las inversiones

Por lo que se refiere a los medicamentos declarados huérfanos inicialmente sobre la base del criterio de un beneficio insuficiente de las inversiones que figura en el artículo 3, apartado 1, letra a), párrafo segundo, en el momento de revisar la exclusividad comercial la Agencia utilizará la misma metodología que empleó en el momento de la declaración.

La prueba utilizada, conforme al artículo 3, apartado 1, letra a), en el momento de la declaración es «*que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria*» (se han resaltado algunas partes del texto). Por tanto, el criterio se basa en un pronóstico: es improbable que el rendimiento esperado justifique la inversión necesaria. Se realiza la prueba, sólo si parece improbable que un promotor estuviera dispuesto a invertir, ya que el rendimiento esperado sería insuficiente para compensar los riesgos del promotor.

La prueba correspondiente en el momento de la revisión de la exclusividad comercial se basaría en los mismos principios. Por tanto, el criterio seguiría cumpliéndose en caso de que la comercialización del medicamento en la Comunidad, sin el incentivo, no generase un beneficio de las inversiones *suficiente* para equilibrar los riesgos ya asumidos o que aún deba asumir el promotor. Si después de restar los beneficios financieros obtenidos a raíz de los incentivos en virtud del Reglamento, el beneficio de las inversiones es insuficiente, no se reducirá la exclusividad comercial.

#### 5.1.2. Criterios alternativos señalados en el artículo 3, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n° 141/2000

Por lo que se refiere a los criterios del artículo 3, apartado 1, letra b) —que no exista ningún método satisfactorio *ni* ningún beneficio considerable— la Agencia tendrá en cuenta cualquier cambio que afecte al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de pacientes con la afección declarada huérfana desde la fecha de la autorización previa a la comercialización.

Se pedirá al promotor que facilite una revisión crítica de su medicamento cuando se revise la exclusividad comercial. En la revisión crítica figurarán todos los datos disponibles, como:

- los resultados de todos los estudios comparativos efectuados,
- una revisión bibliográfica completa y equilibrada,
- estudios de marketing, o
- encuestas sobre pacientes.

No obstante, no se exigirá que los promotores generen nuevos datos comparativos respecto a otro tratamiento o método de tratamiento que haya aparecido desde que se concediera la autorización de comercialización para el medicamento declarado huérfano.

#### 5.1.2.1. Medicamentos declarados huérfanos inicialmente por falta de un método satisfactorio

Por lo que se refiere a los productos declarados huérfanos inicialmente por falta de un método satisfactorio [artículo 3, apartado 1, letra b), primera parte], entre la información que se puede solicitar al promotor se incluye una revisión crítica del lugar que ocupa el medicamento en la gestión terapéutica, diagnóstica o profiláctica de los pacientes en el marco de la indicación terapéutica autorizada en el momento de revisar la exclusividad comercial.

#### 5.1.2.2. Medicamentos declarados huérfanos inicialmente sobre la base de un beneficio considerable

Por lo que se refiere a los productos declarados huérfanos inicialmente sobre la base de un beneficio considerable [artículo 3, apartado 1, letra b), segunda parte], entre la información que se puede solicitar al promotor se incluye una revisión crítica del mantenimiento del beneficio considerable del medicamento en la afección declarada huérfana, en comparación con los métodos de tratamiento, diagnóstico o profilaxis en el momento de revisar la exclusividad comercial.

#### 5.1.3. Dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos

Si el Comité de Medicamentos Huérfanos llega a la conclusión de que siguen cumpliéndose los criterios de declaración iniciales, recomendará que *no se reduzca* el período de exclusividad comercial.

### 5.2. Segunda fase

Si el Comité de Medicamentos Huérfanos dictamina que ya no se cumplen los criterios de declaración iniciales, dará al promotor la oportunidad de demostrar que puede mantenerse la exclusividad comercial basándose en los *demás* criterios de declaración del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000. Se solicitará al promotor que facilite a la Agencia la información necesaria a tal efecto.

#### 5.2.1. Criterios alternativos señalados en el artículo 3, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) nº 141/2000

En caso de que la declaración inicial se basara en la prevalencia y se concluya que este criterio ya no se cumple, el Comité de Medicamentos Huérfanos evaluará el beneficio de las inversiones del medicamento al revisar la exclusividad comercial.

Por otra parte, en caso de que la declaración inicial se basara en el beneficio de las inversiones y se concluya que este criterio ya no se cumple, el Comité de Medicamentos Huérfanos evaluará la prevalencia del medicamento al revisar la exclusividad comercial.

#### 5.2.2. Criterios alternativos señalados en el artículo 3, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) nº 141/2000

En caso de que la declaración inicial se basara en la falta de un método satisfactorio y se concluya que este criterio ya no se

cumple, el Comité de Medicamentos Huérfanos evaluará el beneficio considerable del medicamento al revisar la exclusividad comercial.

Por otra parte, en caso de que la declaración inicial se basara en un beneficio considerable y se concluya que este criterio ya no se cumple, en general no habría ninguna prueba alternativa disponible. Sin embargo, el Comité de Medicamentos Huérfanos evaluaría la falta de un método satisfactorio al revisar la exclusividad comercial en casos excepcionales; podría ser el caso, por ejemplo, de un método que existía en el momento de la declaración, pero ya ha desaparecido.

#### 5.2.3. Dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos

Si la evaluación del Comité de Medicamentos Huérfanos en el marco de la segunda fase demuestra que se cumplen los criterios de declaración alternativos del artículo 3, apartado 1, letra a), y el artículo 3, apartado 1, letra b), el Comité de Medicamentos Huérfanos *adoptará* un dictamen en el que se recomendará que *no se reduzca* el período de exclusividad comercial.

Si, a raíz de las evaluaciones de la primera y la segunda fase, se concluye que no se cumplen ni los criterios de declaración iniciales ni los criterios alternativos del artículo 3, apartado 1, letra a), y el artículo 3, apartado 1, letra b), el Comité de Medicamentos Huérfanos adoptará un dictamen en el que *se podrá* recomendar que *se reduzca* el período de exclusividad comercial. Entre los criterios pertinentes para el Comité de Medicamentos Huérfanos a la hora de recomendar que se reduzca o no la exclusividad comercial, figuraría hasta qué punto se incumple un criterio de declaración. Además, el Comité de Medicamentos Huérfanos debe considerar una rentabilidad insuficiente como un argumento en contra de la reducción de la exclusividad comercial.

## 6. DECISIÓN DE LA COMISIÓN EUROPEA

La Comisión adoptará, basándose en el dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos, una decisión sobre si debe mantenerse o reducirse la exclusividad comercial. Según el artículo 5, apartado 8, del Reglamento (CE) nº 141/2000, dicha decisión se adoptará en el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

Con arreglo al artículo 5, apartado 8, del Reglamento (CE) nº 141/2000, la Comisión podrá, en circunstancias excepcionales, adoptar una decisión que no se atenga al dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos. Para adoptar este criterio, la Comisión tendrá en cuenta las circunstancias específicas del medicamento de que se trate a la vista de los objetivos fundamentales del Reglamento, a saber, aumentar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos y garantizar unos incentivos apropiados y efectivos para la investigación y el desarrollo en este sector.