

Linea direttrice concernente aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio: riesame del periodo di esclusiva commerciale dei medicinali orfani

(2008/C 242/07)

1. INTRODUZIONE

Il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani ⁽¹⁾ è entrato in vigore il 28 aprile 2000. Esso ha lo scopo di istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati.

In applicazione degli articoli 3, paragrafo 2, e 8, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 141/2000, la Commissione ha adottato il regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di «medicinale simile» e «clinicamente superiore» ⁽²⁾.

Nel luglio 2003, dopo i primi tre anni di applicazione del regolamento (CE) n. 141/2000, la Commissione ha pubblicato una comunicazione ⁽³⁾ in cui sono esposte considerazioni generali su alcune questioni relative all'applicazione di questo regolamento.

In applicazione dell'articolo 10 del regolamento (CE) n. 141/2000, i servizi della Commissione hanno adottato nel giugno 2006 una relazione generale sull'esperienza acquisita nell'applicazione del regolamento (CE) n. 141/2000 ⁽⁴⁾.

La presente linea direttrice definisce i principi generali e le procedure in base a cui il periodo di esclusiva di mercato dei medicinali orfani è riesaminato e può essere ridotto a sei anni. Se necessario, questa linea direttrice sarà aggiornata in base alle nuove esperienze acquisite nell'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 ⁽⁵⁾.

2. CONTESTO E BASE GIURIDICA

L'assegnazione della qualifica di medicinale orfano è disciplinata dagli articoli 3 e 5 del regolamento (CE) n.141/2000. I criteri per l'assegnazione della qualifica sono enunciati all'articolo 3, paragrafo 1:

⁽¹⁾ GUL 18 del 22.1.2000, pag. 1.

⁽²⁾ GUL 103 del 28.4.2000, pag. 5.

⁽³⁾ GU C 178 del 29.7.2003, pag. 2.

⁽⁴⁾ Documento di lavoro della Commissione, del 20 giugno 2006, sull'esperienza acquisita nell'applicazione del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani e rassegna dei benefici ottenuti per la sanità pubblica. Documento redatto in base all'articolo 10 del regolamento (CE) n. 141/2000, SEC(2006) 832, disponibile all'indirizzo:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/orphan_en_06-2006.pdf

⁽⁵⁾ Alcuni principi di questo riesame e della riduzione eventuale dell'esclusiva commerciale figuravano già nella sezione D.4 della citata comunicazione della Commissione del 2003. Tuttavia, grazie all'ulteriore esperienza acquisita nell'applicazione del regolamento (CE) n. 141/2000, la Commissione ha sviluppato la sua interpretazione dell'articolo 8, paragrafo 2, come indicato nella presente linea direttrice. Di conseguenza, questa sostituisce la sezione D.4 della comunicazione del 2003.

«Un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

- a) che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda (criterio detto della «**prevalenza**»), **oppure**

che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto **redditizia da giustificare l'investimento necessario**;

e

- b) che **non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia** di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti **benefici significativi** per le persone colpite da tale affezione.» (grassetto aggiunto).

Ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000, quando un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano è concessa in tutti gli Stati membri, la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni ⁽⁶⁾.

L'articolo 8, paragrafo 2, dello stesso regolamento dispone che questo periodo può essere ridotto a sei anni ⁽⁷⁾ se, alla scadenza del quinto anno, risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'articolo 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato.

⁽⁶⁾ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GUL 378 del 27.12.2006, pag. 1) che stabilisce all'articolo 37 che per i medicinali qualificati come orfani, se i criteri specificati nel regolamento pediatrico sono soddisfatti, **il periodo di dieci anni** di cui all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000, **è portato a dodici anni** (estensione di due anni per ricompensare la conformità con il piano di indagine pediatrica).

⁽⁷⁾ Anche per i medicinali cui si applica l'articolo 37 del citato regolamento pediatrico, **il periodo ridotto** a norma dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 è di **sei anni**; l'articolo 37 del regolamento pediatrico riguarda soltanto il calcolo del periodo di cui all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000.

L'articolo 8, paragrafo 5, dispone che la Commissione rediga linee direttrici dettagliate per l'applicazione dell'articolo 8. La presente linea direttrice risponde in parte a questa prescrizione, in quanto riguarda in modo specifico l'articolo 8, paragrafo 2.

3. PRINCIPI GENERALI PER IL RIESAME A NORMA DELL'ARTICOLO 8, PARAGRAFO 2

La procedura di riesame di cui all'articolo 8, paragrafo 2, è avviata sulla base delle informazioni ricevute da uno Stato membro relative a una qualifica specifica di un medicinale orfano. L'apertura della procedura di cui all'articolo 8, paragrafo 2, non deve essere sistematica per tutti i medicinali qualificati come medicinali orfani; al contrario, gli Stati membri devono informare l'Agenzia europea dei medicinali (di seguito «l'Agenzia») solo se dispongono di indicazioni sufficienti da cui risulti che i criteri di assegnazione della qualifica non sono più soddisfatti; in questo caso, sono tenuti a farlo. La procedura di riesame di cui all'articolo 8, paragrafo 2, deve quindi costituire l'eccezione.

Quando la procedura è avviata da uno Stato membro, una valutazione è effettuata all'interno dell'Agenzia dal comitato per i medicinali orfani (di seguito «il comitato») secondo la procedura di cui all'articolo 5, paragrafi da 4 a 8, del regolamento (CE) n. 141/2000. Il comitato esprime un parere sull'opportunità di mantenere o ridurre l'esclusiva di mercato. Per un dato prodotto, tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate che rientrano nell'ambito della stessa qualifica come medicinale orfano sono valutate nella stessa procedura.

Il riesame dell'esclusiva di mercato da parte del comitato è basato, in una prima fase, sulla stessa serie di criteri in base a cui la qualifica è stata concessa ai sensi dell'articolo 3 del regolamento. Il periodo di esclusiva di mercato non è ridotto a sei anni se alla scadenza del quinto anno i criteri di assegnazione originari sono ancora soddisfatti. Se i criteri originari non sono più soddisfatti, il comitato riesamina anche, in una seconda fase della sua valutazione, la situazione del medicinale interessato per quanto riguarda gli altri criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000.

La linea direttrice figurante al punto 5 deve essere letta congiuntamente alle disposizioni e alle linee direttrici esistenti per quanto riguarda i fattori che devono essere presi in considerazione nella valutazione iniziale dei criteri di assegnazione e della documentazione pertinente a tal fine e nella nuova valutazione dei criteri di assegnazione della qualifica prima della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio. Fattori e documentazione si applicano per analogia al momento del riesame del periodo di esclusiva di mercato. In particolare, sono stabiliti nei seguenti testi:

- il regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione e la comunicazione della Commissione del 2003 di cui sopra, che contengono varie regole relative alla valutazione dei criteri di assegnazione della qualifica,
- la linea direttrice sul formato e sul contenuto delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e sul trasferimento della qualifica da uno sponsor a un altro ⁽¹⁾, che contiene consigli pratici su come redigere i documenti comprovanti che i criteri di assegnazione sono soddisfatti.

⁽¹⁾ Disponibile su <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/index.htm> e aggiornata regolarmente.

Dopo aver ricevuto il parere, la Commissione adotta una decisione secondo la procedura di cui all'articolo 5, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 141/2000. Quando la decisione riguarda una riduzione del periodo di esclusiva di mercato, il medicinale in questione è cancellato del registro comunitario dei medicinali orfani, ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 12, del regolamento (CE) n. 141/2000.

La valutazione del medicinale da parte dell'Agenzia e della Commissione ha generalmente luogo alla fine del quinto anno dall'autorizzazione di immissione in commercio in tutti gli Stati membri. Se, in seguito a questa valutazione, la qualifica di medicinale orfano è mantenuta, non è prevista un'altra revisione tra il sesto anno e la fine del periodo di esclusiva di mercato.

4. INFORMAZIONI FORNITE DA UNO STATO MEMBRO

L'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 dispone che uno Stato membro informa l'Agenzia che almeno uno dei criteri in base ai quali è stata concessa l'esclusiva di mercato potrebbe non essere rispettato.

Ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000, il periodo di esclusiva di mercato può essere ridotto se, *alla scadenza del quinto anno* di esclusiva del mercato, esistono dati che giustificano tale riduzione. Si consiglia agli Stati membri di comunicare le informazioni in loro possesso entro il quarto anno di esclusiva di mercato, perché possano essere esaminate entro tale termine.

Lo Stato membro in questione deve motivare i suoi dubbi e presentare dati da cui risulti che almeno uno dei criteri originari di assegnazione della qualifica di medicinale orfano al medicinale interessato potrebbe non essere più rispettato. Per raccogliere le informazioni da sottoporre all'Agenzia, lo Stato membro può utilizzare dati in possesso dell'agenzia su cui si è basata l'assegnazione iniziale.

5. VALUTAZIONE DELL'AGENZIA

Quando ha ricevuto informazioni da uno o più Stati membri ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000, l'Agenzia informa la Commissione e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio prima di avviare la procedura di valutazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è informato delle ragioni per le quali lo Stato membro considera che almeno uno dei criteri in base ai quali l'esclusiva di mercato è stata concessa potrebbe non essere più rispettato; egli ha la possibilità di presentare per iscritto il suo punto di vista e dati idonei e può essere sentito dal comitato.

Il comitato emette sulla base della valutazione effettuata un parere, in cui sono indicate le ragioni per le quali deve o non deve essere mantenuta la qualifica di medicinale orfano. Nella sua valutazione, il comitato esamina i criteri pertinenti di assegnazione della qualifica in base agli elementi di cui dispone, forniti in particolare dallo sponsor e dallo Stato membro. Se i dati disponibili non permettono di stabilire con una certezza ragionevole se i criteri di assegnazione continuano a essere rispettati, il comitato raccomanda che il periodo di esclusiva di mercato non sia ridotto.

La valutazione avviene in due fasi. Nella **prima fase** (v. oltre, punto 5.1), il comitato esamina i criteri iniziali di assegnazione della qualifica. Se questi criteri sono ancora rispettati, il comitato *adotta* un parere che raccomanda che il periodo di esclusiva di mercato *non sia ridotto*.

Se i criteri originari non sono più rispettati, si passa alla **seconda fase** (v. oltre, punto 5.2): dopo avere ricevuto le informazioni necessarie dallo sponsor, il comitato esamina se gli *altri* criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 sono rispettati.

Se gli altri criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 sono soddisfatti, il comitato *adotta* un parere che raccomanda che il periodo di esclusiva di mercato *non sia ridotto*.

Se nessuno dei criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 è rispettato, il comitato *adotta* un parere che *può* raccomandare che il periodo di esclusiva di mercato *sia ridotto*.

5.1. Prima fase

Il comitato esamina i criteri *iniziali* di assegnazione della qualifica, ossia i criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettere a) e b), del regolamento (CE) n. 141/2000 su cui si è basata l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano.

5.1.1. Altri criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 141/2000

5.1.1.1. Medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base alla prevalenza

Per i medicinali inizialmente qualificati in base al criterio della prevalenza indicato all'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, la valutazione dell'agenzia comprende una verifica della prevalenza della condizione di medicinale orfano al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

La prevalenza nella Comunità è calcolata per la condizione di medicinale orfano oggetto di riesame secondo gli stessi criteri utilizzati al momento dell'assegnazione di tale qualifica.

Allo sponsor è chiesto di fornire un esame critico degli eventuali cambiamenti della prevalenza stimata della condizione di medicinale orfano e un'analisi degli effetti del medicinale sulla prevalenza in rapporto all'evoluzione naturale della stessa. La prevalenza stimata può in via di principio aumentare nel tempo, o perché è stata in precedenza sottostimata (ad esempio nel caso in cui sia possibile una stima più precisa grazie a una migliore conoscenza della condizione di medicinale orfano), o perché è aumentata la prevalenza reale della condizione (ad esempio in caso di aumento dell'incidenza o della sopravvivenza).

Un prolungamento della sopravvivenza del paziente attribuibile agli effetti del medicinale non costituisce una ragione per ridurre l'esclusiva di mercato. Tuttavia, un aumento della prevalenza della condizione dovuto a un miglioramento della sopravvivenza risultante da altri progressi nella gestione della condizione *non*

direttamente connessi al medicinale o dovuto a un aumento dell'incidenza deve essere preso in considerazione.

5.1.1.2. Medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base all'insufficiente redditività dell'investimento

Per i prodotti inizialmente qualificati in base al criterio dell'insufficiente redditività dell'investimento di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), secondo comma, l'Agenzia utilizza per il riesame dell'esclusiva di mercato la stessa metodologia utilizzata per l'assegnazione della qualifica.

Ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, comma a), ai fini dell'assegnazione della qualifica occorre dimostrare che «è *poco probabile* che, *in mancanza di incentivi*, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto *redditizia* da giustificare l'investimento necessario» (corsivo aggiunto). Il criterio è quindi basato su una previsione: l'improbabilità che la redditività prevista giustifichi l'investimento necessario. Il criterio è soddisfatto se appare improbabile che uno sponsor sia disposto a effettuare l'investimento dato che la redditività prevista non è sufficiente a compensare il rischio.

La verifica corrispondente effettuata al momento del riesame dell'esclusiva di mercato si basa sugli stessi principi. Il criterio è quindi ancora soddisfatto se l'immissione in commercio del medicinale nella Comunità non è *tanto redditizia* da compensare i rischi che lo sponsor ha già preso o prenderà. Se, dedotti i benefici finanziari derivanti dagli incentivi considerati nel regolamento, la redditività dell'investimento è insufficiente, l'esclusiva di mercato non è ridotta.

5.1.2. Altri criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000

Per i criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera b) — inesistenza di metodi soddisfacenti o effetti benefici significativi — l'Agenzia tiene conto di ogni cambiamento riguardante la terapia, la prevenzione o la diagnosi dei pazienti nell'ambito della condizione di medicinale orfano intervenuto successivamente alla data di autorizzazione all'immissione in commercio.

Allo sponsor può essere chiesto di fornire un esame critico del suo medicinale al momento del riesame dell'esclusiva di mercato. L'esame comprenderà tutti i dati disponibili, ad esempio:

- i risultati di studi comparativi effettuati,
- una rassegna bibliografica completa ed equilibrata,
- studi di mercato,
- indagini presso i pazienti.

Tuttavia, agli sponsor non sarà chiesto di produrre nuovi dati comparativi in relazione ad un altro trattamento o a un altro metodo di trattamento resosi disponibile dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in questione.

5.1.2.1. Medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base all'inesistenza di un metodo soddisfacente

Per i medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base all'inesistenza di un metodo soddisfacente [articolo 3, paragrafo 1, lettera b), prima parte], le informazioni che possono essere richieste allo sponsor sono un esame critico del posto del prodotto nella gestione terapeutica, diagnostica o profilattica dei pazienti nell'ambito dell'indicazione terapeutica autorizzata al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

5.1.2.2. Medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base all'esistenza di effetti benefici significativi

Per i medicinali inizialmente qualificati come medicinali orfani in base all'esistenza di effetti benefici significativi [articolo 3, paragrafo 1, lettera b), seconda parte], le informazioni che possono essere richieste allo sponsor sono un esame critico del mantenimento degli effetti benefici del medicinale nell'ambito nella condizione di medicinale orfano, rispetto ai metodi di terapia, diagnosi o profilassi esistenti al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

5.1.3. Parere del comitato

Se il comitato giunge alla conclusione che i criteri iniziali di assegnazione della qualifica sono ancora rispettati, *raccomanda* che il periodo di esclusiva di mercato *non sia ridotto*.

5.2. Seconda fase

Se il comitato ritiene che i criteri iniziali di assegnazione della qualifica non sono più rispettati, dà allo sponsor la possibilità di dimostrare che l'esclusiva di mercato può essere mantenuta sulla base degli *altri* criteri di assegnazione di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000. Allo sponsor è chiesto di fornire all'Agenzia le informazioni necessarie a tale scopo.

5.2.1. Altri criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 141/2000

Se l'assegnazione della qualifica iniziale si è basata sulla prevalenza e si è concluso che questo criterio non è più rispettato, il comitato valuta la redditività dell'investimento per il medicinale al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

Se l'assegnazione della qualifica iniziale si è basata sulla redditività dell'investimento e si è concluso che questo criterio non è più rispettato, il comitato valuta la prevalenza del medicinale al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

5.2.2. Altri criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000

Se l'assegnazione della qualifica iniziale si è basata sull'inesistenza di metodi soddisfacenti e si è concluso che questo criterio non è più rispettato, il comitato valuta gli effetti benefici significativi del medicinale al momento del riesame dell'esclusiva di mercato.

Se l'assegnazione della qualifica iniziale si è basata sugli effetti benefici significativi e si è concluso che questo criterio non è più rispettato, non esiste di norma la possibilità di un'altra verifica. Tuttavia, il comitato valuta in casi eccezionali l'inesistenza di metodi soddisfacenti al momento del riesame dell'esclusiva di mercato; ad esempio, nel caso in cui un metodo esistente al momento dell'assegnazione della qualifica sia nel frattempo venuto meno.

5.2.3. Parere del comitato

Se dalla valutazione del comitato nella seconda fase, risulta che gli altri criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettere a) e b), non sono rispettati, il comitato *adotta* un parere che raccomanda che il periodo di esclusiva di mercato *non sia ridotto*.

Se, dalle valutazioni effettuate nelle due fasi risulta che né i criteri di assegnazione della qualifica iniziali né gli altri criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettere a) e b), sono rispettati, il comitato adotta un parere che può raccomandare che il periodo di esclusiva di mercato *sia ridotto*. Per decidere se raccomandare o no una riduzione del periodo di esclusiva di mercato il comitato considera in quale misura i criteri di assegnazione non sono rispettati. Inoltre, il comitato considera una redditività insufficiente come un argomento che si oppone alla riduzione del periodo di esclusiva di mercato.

6. DECISIONE DELLA COMMISSIONE EUROPEA

La Commissione adotta una decisione sul mantenimento o la riduzione dell'esclusiva di mercato sulla base del parere del comitato. Ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 141/2000, questa decisione è adottata entro 30 giorni dalla data di ricevimento del parere.

Ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 141/2000, la Commissione può, in casi eccezionali, adottare una decisione non conforme al parere del comitato. Nell'avvalersi di questa facoltà, la Commissione tiene conto del caso specifico del medicinale in questione alla luce degli obiettivi essenziali del regolamento, che sono una maggiore disponibilità di medicinali orfani e incentivi appropriati ed efficaci per la ricerca e lo sviluppo in questo settore.