

Mededeling van de Commissie over Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad inzake weesgeneesmiddelen

(2003/C 178/02)

Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen ⁽¹⁾ is op 28 april 2000 van toepassing geworden. Zij stelt een communautaire procedure vast voor de aanwijzing van geneesmiddelen als weesgeneesmiddelen en voorziet in stimulerende maatregelen ter bevordering van het onderzoek naar en de ontwikkeling en het in de handel brengen van als zodanig aangewezen weesgeneesmiddelen.

Overeenkomstig artikel 3, lid 2, van de verordening heeft de Commissie Verordening (EG) nr. 847/2000 van 27 april 2000 tot vaststelling van de uitvoeringsbepalingen inzake de criteria voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel en de definities van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel” en „klinische superioriteit” ⁽²⁾ aangenomen.

Na drie jaar succesvolle toepassing en naar aanleiding van een aantal verzoeken om uitleg en verduidelijking wil de Commissie haar standpunt uiteenzetten over een aantal vraagstukken die de tenuitvoerlegging van de bepalingen over de aanwijzing en marktexclusiviteit betreffen. Deze uitleg is bedoeld als richtsnoer voor het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling (EMA), de lidstaten, de farmaceutische industrie en andere betrokkenen. Een aantal toelichtingen heeft ook tot doel te voorkomen dat van de geest van de verordening wordt afgeweken.

Deze mededeling behandelt derhalve een aantal aspecten betreffende artikel 3 (aanwijzingscriteria), artikel 5 (aanwijzings- en schrappingsprocedure) en artikel 7 (communautaire vergunning voor het in de handel brengen) van de verordening.

Bovendien moet de Commissie gedetailleerde richtsnoeren opstellen over de toepassing van artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000. Aan deze verplichting wordt ten dele voldaan in punt D van deze mededeling, die de marktexclusiviteit (artikel 8) betreft.

Deze mededeling moet worden gezien in het kader van de interpretatieve teksten en richtsnoeren betreffende de verordening (zie bijlage 1).

A. AANWIJZINGSCRITEIA — ARTIKEL 3, LID 1

1. Voor de diagnose of preventie van een aandoening bedoelde geneesmiddelen

Artikel 3, lid 1, van de verordening luidt:

„Een geneesmiddel wordt als weesgeneesmiddel aangewezen indien de initiatiefnemer kan aantonen

a) dat het betrokken geneesmiddel bedoeld is voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoening waaraan maximaal vijf per 10 000 personen in de Gemeenschap lijden op het tijdstip van de aanvraag, of dat het geneesmiddel bedoeld is voor de diagnose, preventie of de behandeling, in de Gemeenschap, van een levensbedreigende, ernstig invaliderende of chronische aandoening, en dat het weinig waarschijnlijk is dat zonder stimulerende maatregelen de opbrengst uit de afzet van het geneesmiddel in de Gemeenschap toereikend zou zijn om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen; en

b) dat er geen bevredigende, in de Gemeenschap toegelaten methode bestaat voor de diagnose, preventie of behandeling van de betrokken aandoening, of, indien een dergelijke methode wel bestaat, dat degenen die aan deze aandoening lijden aanzienlijk baat hebben bij het geneesmiddel.”

Wat de criteria voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel betreft, wordt in de verordening geen onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen die bedoeld zijn voor de behandeling van een aandoening en geneesmiddelen die bedoeld zijn voor de diagnose of preventie van een aandoening (bv. vaccins). Eén van de criteria waaraan moet worden voldaan is dat niet meer dan een bepaald aantal personen aan de aandoening mag lijden of dat de opbrengst uit de afzet van het geneesmiddel waarschijnlijk ontoereikend is om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen.

Bij een geneesmiddel dat voor de diagnose of preventie van een aandoening is bedoeld, kan de term „lijden aan” op diverse wijzen worden geïnterpreteerd.

Wanneer een geneesmiddel voor de diagnose of preventie van een aandoening doeltreffend is, kan dat tot gevolg hebben dat het aantal personen dat aan de ziekte of aandoening lijdt tot minder dan vijf per 10 000 in de Europese Gemeenschap terugloopt. De verordening heeft tot doel de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren wanneer dergelijke stimulerende maatregelen noodzakelijk zijn. Bij geneesmiddelen die voor de diagnose of preventie zijn bedoeld, is de Commissie dus van oordeel dat bij de berekening van de prevalentie van de betrokken aandoening moet worden uitgegaan van het aantal personen dat het middel naar verwachting per jaar toegediend krijgt.

Bijvoorbeeld, na een geslaagde vaccinatiecampagne kan de prevalentie van de betrokken aandoening zeer gering zijn, terwijl een zeer groot aantal personen is gevaccineerd. In dit geval moet de prevalentie worden berekend op basis van het aantal personen dat jaarlijks wordt gevaccineerd.

⁽¹⁾ PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 103 van 28.4.2000, blz. 5.

2. Prevalentie van een aandoening buiten de Gemeenschap

Artikel 3, lid 1, onder a), van de verordening betreft de prevalentie van een aandoening. Een aandoening kan als zeldzaam worden beschouwd, wanneer „maximaal vijf per 10 000 personen in de Gemeenschap” hieraan lijden. Aangezien bij de omschrijving van prevalentie in de verordening uitsluitend wordt uitgegaan van het aantal patiënten in de Gemeenschap, heeft de prevalentie van de ziekte of aandoening buiten de Gemeenschap geen invloed op de interpretatie van deze criteria. Een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte die in sommige landen zeer vaak voorkomt maar in de Europese Gemeenschap een lage prevalentie heeft, komt volgens het prevalentie criterium dus in aanmerking voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel en, indien aan alle andere criteria is voldaan, voor de door de verordening verleende voordelen.

3. Bevredigende, in de Gemeenschap toegelaten methode

Volgens artikel 3, lid 1, onder b), kan de initiatiefnemer als eerste alternatief aantonen „dat er geen bevredigende, in de Gemeenschap toegelaten methode bestaat voor de diagnose, preventie of behandeling van de betrokken aandoening”. Om een consistente toepassing te waarborgen en de aanvragers te helpen hun aanvragen te motiveren, is het belangrijk om het begrip „bevredigende methode” nader toe te lichten. Volgens Verordening (EG) nr. 847/2000 moet de aanvrager in dit verband gedetailleerde informatie verstrekken over de „bestaande methoden”, waarbij het kan gaan om „toegelaten geneesmiddelen, medische hulpmiddelen of andere methoden voor diagnose, preventie of behandeling die in de Gemeenschap worden gebruikt”.

Het kan zijn dat een behandeling van een bepaalde ziekte of aandoening bepaalde risico's meebrengt. Deze risico's worden tegen de verwachte voordelen afgewogen, wanneer men overweegt of voor een geneesmiddel al dan niet een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de criteria van veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾ moet worden verleend. Er wordt een vergunning verleend wanneer de afweging van de risico's en de voordelen positief uitvalt. Op het ogenblik waarop een geneesmiddel overeenkomstig de Europese wetgeving op de markt wordt toegelaten, wordt het dan ook geacht een bevredigende methode overeenkomstig artikel 3, lid 1, onder b), te bieden. In dit geval moeten de aanvragers van een aanwijzing als weesgeneesmiddel in overeenstemming met het tweede deel van artikel 3, lid 1, onder b), trachten aan te tonen dat verondersteld kan worden dat degenen die aan de aandoening lijden aanzienlijk baat zullen hebben bij het geneesmiddel, en niet dat een bestaand toegelaten geneesmiddel geen bevredigende methode biedt.

Zodra een geneesmiddel in één lidstaat van de Gemeenschap is toegelaten, wordt het in dit verband doorgaans geacht te voldoen aan het criterium „in de Gemeenschap toegelaten”. Voor het geneesmiddel hoeft geen communautaire vergunning te zijn verleend noch hoeft het in alle lidstaten te zijn toegelaten om als „in de Gemeenschap toegelaten” te worden beschouwd.

Een verwijzing naar een reeds toegelaten geneesmiddel kan alleen betrekking hebben op de voorwaarden waaronder een vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel is verleend. Wanneer een toegelaten geneesmiddel „off-la-

bel” wordt gebruikt (d.w.z. niet in overeenstemming met de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken ervan), kan dat gebruik niet als een bevredigende methode in de zin van artikel 3, lid 1, onder b), worden beschouwd.

Gangbare methoden voor de diagnose, preventie of behandeling waarvoor geen vergunningen worden verleend (bv. operatietechnieken, medische apparatuur) kunnen als bevredigende methoden worden beschouwd wanneer de waarde ervan wetenschappelijk is aangetoond. Bij de beoordeling of een bepaalde methode als bevredigend kan worden beschouwd, dient rekening te worden gehouden met de ervaring die al met de betrokken methode is opgedaan, alsmede met gedocumenteerde resultaten en andere factoren, zoals de mate van invasiviteit en het al dan niet nodig zijn van opname in een ziekenhuis.

4. Aanzienlijk baat

Op grond van artikel 3, lid 1, onder b), moet de initiatiefnemer, indien er een bevredigende methode voor de diagnose, preventie of behandeling van de betrokken aandoening bestaat, aantonen dat „degenen die aan deze aandoening lijden aanzienlijk baat hebben bij het geneesmiddel”.

Volgens Verordening (EG) nr. 847/2000 moet onder geneesmiddelen waarbij patiënten „aanzienlijk baat” hebben worden verstaan geneesmiddelen die „een klinisch relevant voordeel of een belangrijke bijdrage tot de zorg voor patiënten” bieden. De aanvrager moet aantonen dat patiënten op het tijdstip van de aanwijzing aanzienlijk baat hebben bij het geneesmiddel in vergelijking met bestaande toegelaten geneesmiddelen of methoden. Aangezien mogelijk nog weinig of geen klinische ervaring met het betrokken weesgeneesmiddel is opgedaan, motiveert de aanvrager zijn aanvraag waarschijnlijk op basis van de veronderstelling dat patiënten aanzienlijk baat bij het geneesmiddel hebben. In alle gevallen moet het Comité voor weesgeneesmiddelen (COMP) beoordelen of deze veronderstelling al dan niet wordt gestaafd door beschikbare gegevens en/of bewijsstukken die door de aanvrager zijn verstrekt.

Een veronderstelling dat patiënten aanzienlijk baat bij een geneesmiddel hebben moet in alle gevallen door de aanvrager aan de hand van gegevens/bewijsstukken worden gemotiveerd, die in het licht van de bijzondere kenmerken van de aandoening en de bestaande methoden moeten worden onderzocht. Zo kunnen diverse overwegingen, zoals een gemakkelijke zelftoediening, als voordeel worden beschouwd wanneer de patiënt ambulant is, maar niet wanneer de patiënt gedurende de behandeling vermoedelijk in het ziekenhuis ligt.

Wanneer een groter aanbod of een grotere beschikbaarheid van de methode als argument wordt gebruikt om aan te tonen dat patiënten aanzienlijk baat bij het geneesmiddel zullen hebben, moet de initiatiefnemer gedetailleerde informatie over het aanbods- of beschikbaarheidsprobleem verstrekken en verklaren waarom dit tot gevolg heeft dat niet in de behoeften van patiënten wordt voorzien. Alle argumenten moeten met kwalitatieve en kwantitatieve referenties worden gestaafd. Wanneer het aanbod van bestaande methoden voldoende is om aan de vraag van patiënten met de betrokken zeldzame aandoening te voldoen, zal een toename van het aanbod niet worden beschouwd als een factor waarbij patiënten aanzienlijk baat hebben.

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

Wat de mogelijke beschikbaarheid van het geneesmiddel voor de bevolking van de Gemeenschap betreft, kunnen patiënten aanzienlijk baat hebben bij een in alle lidstaten toegelaten en beschikbaar geneesmiddel in vergelijking met een soortgelijk product dat slechts in een beperkt aantal lidstaten is toegelaten.

Problemen bij het aanbod die voortvloeien uit beperkingen in verband met het fabricageproces moeten worden onderscheiden van problemen die „kunstmatig” ontstaan, bijvoorbeeld door bezuinigingen of door beleid op het gebied van de gezondheidszorg. Wanneer de problemen met betrekking tot het aanbod of de beschikbaarheid van bestaande methoden van voorbijgaande aard zijn, bijvoorbeeld omdat zij het gevolg zijn van fabricageproblemen, zullen de initiatiefnemers problemen met betrekking tot het aanbod gewoonlijk niet als argument kunnen gebruiken om aan te tonen dat patiënten aanzienlijk baat bij het geneesmiddel hebben, tenzij kan worden aangetoond dat de verstoring van het aanbod een terugkerend of langdurig probleem is.

Er zij op gewezen dat verbetering van de farmaceutische kwaliteit van een geneesmiddel in overeenstemming met de relevante richtsnoeren van het Comité voor farmaceutische specialiteiten tot de plichten van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen behoort en dus niet als argument kan worden gebruikt om in het kader van de aanwijzing van weesgeneesmiddelen aan te tonen dat patiënten aanzienlijk baat bij het betrokken geneesmiddel zullen hebben.

Bij wijze van richtsnoer kunnen nog de volgende voorbeelden van argumenten worden genoemd die als basis kunnen dienen voor de veronderstelling dat patiënten aanzienlijk baat bij een geneesmiddel zullen hebben:

- verwachte voordelen voor een bepaalde ondergroep, waaronder voordelen voor patiënten die resistent zijn tegen de bestaande methode;
- een nieuwe oorsprong voor een bestaand geneesmiddel dat tot dusver uit menselijk bloed of plasma werd bereid waarbij het risico op overdracht van virussen en TSE bestaat. Het risico moet daarbij niet alleen theoretisch bestaan; er moeten bijvoorbeeld gedocumenteerde gevallen zijn van virusoverdracht door een uit plasma afgeleid product. In ieder geval moet bij de beoordeling van de veronderstelling dat patiënten aanzienlijk baat bij het geneesmiddel hebben, ook rekening worden gehouden met de inherente risico's van het nieuwe oorsprongsmateriaal (bv. recombinant, transgeen);
- de verwachting dat een klinisch relevant, verbeterd veiligheidsprofiel kan worden bereikt. Deze verwachting moet worden gemotiveerd, hetzij door klinische ervaring hetzij, bij uitzondering, door verwijzing naar de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel;
- redenen waarom in vergelijking met het bestaande toegelaten geneesmiddel gunstigere en klinisch relevante farmacokinetische eigenschappen kunnen worden verondersteld;
- een betere formulering of toedieningswijze, wanneer er ernstige en gedocumenteerde moeilijkheden zijn ten aanzien van de formulering of toedieningswijze van een toegelaten geneesmiddel;

- beperkte beschikbaarheid van een toegelaten geneesmiddel wegens extreme opslagvoorwaarden;
- ontoereikende hoeveelheden van het toegelaten geneesmiddel op de markt
 - door een beperkte beschikbaarheid van het oorsprongsmateriaal (bv. van plasma afgeleide geneesmiddelen);
 - doordat het fabricageproces niet op grote schaal kan plaatsvinden (bv. bij gisting);
- door een langdurige verstoring van het aanbod van het toegelaten geneesmiddel (bv. door moeilijkheden bij de fabricage).

Tot slot, daar de aanwijzing als weesgeneesmiddel een procedure van communautaire aard is en de voordelen van markt-exclusiviteit op grond van artikel 8, lid 1, aan een vergunning voor het in de handel brengen in de gehele Gemeenschap gekoppeld zijn, acht de Commissie het belangrijk dat de procedure niet wordt ondermijnd. Bijvoorbeeld, een bedrijf verkrijgt de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel. Een initiatiefnemer kan zelf beslissen of hij een aanvraag voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel indient en welke weg hij bewandelt om een vergunning voor het in de handel brengen te verkrijgen, tenzij hij verplicht is via de gecentraliseerde procedure een aanvraag in te dienen. Een andere, tweede, onderneming kan echter van verschillende mechanismen gebruikmaken om op onbehoorlijke wijze te voorkomen dat het geneesmiddel van het eerste bedrijf exclusieve markttoegang verkrijgt. Het tweede bedrijf zou bijvoorbeeld in één lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen van hetzelfde geneesmiddel kunnen aanvragen zonder voorafgaande aanvraag voor een aanwijzing als weesgeneesmiddel. Het zou dan kunnen proberen om de vergunning van het aangewezen weesgeneesmiddel te blokkeren op grond van het argument dat reeds een bevredigende methode bestaat of dat niet kan worden aangetoond dat patiënten aanzienlijk baat hebben bij dit geneesmiddel ten opzichte van het geneesmiddel dat al in één lidstaat is toegelaten.

De Commissie is van oordeel dat de verwachting dat een communautaire vergunning op handen is, tegenover het bestaan van een nationale vergunning in één of enkele lidstaten, voldoende grond kan zijn om te veronderstellen dat patiënten aanzienlijk baat bij het geneesmiddel zullen hebben. In deze situatie zal het weesgeneesmiddel in het register ingeschreven blijven, op voorwaarde dat nog altijd aan de criteria wordt voldaan.

B. AANWIJZINGS- EN SCHRAPPINGSPROCEDURE — ARTIKEL 5

In artikel 5 is de procedure voor de aanwijzing en schrapping uit het register vastgelegd.

1. Definitie van „aandoening” bij de aanwijzing als weesgeneesmiddel door het Comité voor weesgeneesmiddelen

In richtsnoer ENTR 6283/00 van de Commissie (zie bijlage 1) wordt „aandoening” gedefinieerd als „een afwijking (afwijkingen) van de normale structuur of functie van het lichaam, die tot uiting komt (komen) in een karakteristieke reeks tekenen en symptomen (typisch een erkend onderscheiden ziektebeeld of syndroom)”.

Bij zijn beoordeling van een aanvraag voor aanwijzing als weesgeneesmiddel kan het Comité voor weesgeneesmiddelen op grond van de beschikbare gegevens besluiten de in de aanvraag genoemde aandoening te wijzigen (bijvoorbeeld omdat het van mening is dat de aandoening die voor aanwijzing in aanmerking komt ruimer is dan de in de aanvraag genoemde aandoening). In dergelijke gevallen kent het Comité voor weesgeneesmiddelen de aanwijzing toe voor de door hem passend geachte aandoening, op voorwaarde dat is voldaan aan de criteria van artikel 3, lid 1.

Tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel kan de initiatiefnemer het Comité voor weesgeneesmiddelen verzoeken de aangewezen aandoening te wijzigen, op voorwaarde dat nog altijd aan de aanwijzingscriteria wordt voldaan.

2. Nieuwe beoordeling van de aanwijzing en/of schrapping uit het register

Overeenkomstig artikel 5, lid 12, onder b), van de verordening kan een aangewezen weesgeneesmiddel uit het Communautair register van weesgeneesmiddelen worden geschrapt, „wanneer vóór het verlenen van de vergunning voor het op de markt brengen van het geneesmiddel wordt vastgesteld dat voor dat geneesmiddel niet langer aan de in artikel 3 genoemde criteria wordt voldaan”.

Dat betekent dat een schrapping uit het register om deze reden moet worden voorafgegaan door een nieuwe beoordeling van de criteria van artikel 3 door het Comité voor weesgeneesmiddelen. Een dergelijke schrapping kan zich bijvoorbeeld voordoen indien er bewijzen zijn dat verandering is opgetreden in de grond voor de oorspronkelijke aanwijzing, met name wanneer de aanwijzing was gebaseerd op het argument dat patiënten aanzienlijk baat bij het product zouden hebben door de verwachte betere klinische werkzaamheid of veiligheid.

2.1. Verstrekking van gegevens door de aanvrager waaruit blijkt dat nog altijd aan de criteria wordt voldaan

Wanneer een initiatiefnemer een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een aangewezen weesgeneesmiddel indient, moet hij vermelden dat het betrokken product als weesgeneesmiddel is aangewezen. Bovendien dient de initiatiefnemer het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling (EMA) in te lichten en een verslag voor te leggen over de criteria op basis waarvan het product als weesgeneesmiddel is aangewezen, alsmede actuele informatie waaruit blijkt dat nog altijd aan deze criteria wordt voldaan.

Deze informatie zal parallel met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van het product worden beoordeeld. Indien er redelijke twijfel bestaat over de vraag of nog altijd aan de aanwijzingscriteria wordt voldaan, kan de initiatiefnemer worden verzocht hetzij mondeling hetzij schriftelijk nadere toelichting te verstrekken.

2.2. Schrapping uit het register

Het Comité voor weesgeneesmiddelen heeft uitsluitende verantwoordelijkheid voor de beoordeling van de criteria voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen. Bij de eerste aanwijzing brengt het Comité voor weesgeneesmiddelen een wetenschappelijk advies uit. Aangezien de eerste aanwijzing tot gevolg

heeft dat een geneesmiddel in het Communautair register van weesgeneesmiddelen wordt opgenomen, moet voor de schrapping uit het register dezelfde procedure gelden, namelijk een wetenschappelijk advies gevolgd door een wettelijk besluit van de Commissie overeenkomstig artikel 5, lid 8, tenzij de schrapping op verzoek van de initiatiefnemer geschiedt.

Het Communautair register van weesgeneesmiddelen wordt door de Commissie bijgehouden en op de website van de Commissie gepubliceerd. Een geneesmiddel wordt overeenkomstig artikel 5, lid 12, onder b), uit het register geschrapt, wanneer de Commissie naar aanleiding van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen besluit dat niet langer aan de criteria van artikel 3, waarop het oorspronkelijke besluit was gebaseerd, wordt voldaan.

Telkens wanneer de criteria worden geëvalueerd, moet de procedure van artikel 5 worden gevolgd. Deze procedure is ook van toepassing wanneer de evaluatie tot schrapping uit het register leidt, tenzij de schrapping op verzoek van de initiatiefnemer geschiedt.

2.3. Nieuwe beoordeling van de criteria voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel bij de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen — fase die aan het verlenen van de vergunning voorafgaat

Volgens artikel 5, lid 12, onder b), wordt een aangewezen weesgeneesmiddel uit het Communautair register van weesgeneesmiddelen geschrapt „wanneer vóór het verlenen van de vergunning voor het op de markt brengen van het geneesmiddel wordt vastgesteld dat voor dat geneesmiddel niet langer aan de in artikel 3 genoemde criteria wordt voldaan”.

Volgens de interpretatie van de Commissie betekent dat, dat de criteria voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel moeten worden geëvalueerd voordat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend. De Commissie meent dat een aanwijzing het best opnieuw kan worden beoordeeld, wanneer de vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel op handen is, dat wil zeggen rond het tijdstip waarop een positief advies van het Comité voor farmaceutische specialiteiten wordt verwacht of rond het tijdstip waarop de eerste nationale vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel wordt verleend. Bij nationale procedures moeten de bevoegde instanties van de lidstaten erop toezien dat de nodige informatie aan het EMA wordt toegestuurd wanneer een vergunningsaanvraag voor een aangewezen weesgeneesmiddel wordt ingediend.

2.4. Het gevolg van schrapping uit het Communautair register voor de vergunningsprocedure

Overeenkomstig artikel 7, lid 1, van de verordening inzake weesgeneesmiddelen kan overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad ⁽¹⁾ aan een aangewezen weesgeneesmiddel een communautaire vergunning voor het in de handel brengen worden verleend, zonder dat hoeft te worden aangetoond dat het geneesmiddel onder deel B van de bijlage bij die verordening valt. Hiervoor is noodzakelijk dat het geneesmiddel op het tijdstip van de eerste aanvraag als weesgeneesmiddel is aangewezen.

⁽¹⁾ PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

De Commissie is van oordeel dat, wanneer een aangewezen geneesmiddel uit het register is geschrapt nadat de vergunningsprocedure overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 is ingegaan, toch een communautaire vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig die verordening kan worden verleend. Het geneesmiddel zal evenwel niet in aanmerking komen voor verdere voordelen die uit de verordening inzake weesgeneesmiddelen voortvloeien (bv. marktexclusiviteit, latere kortingen op vergoedingen). Anderzijds zullen geen van de voordelen die vóór de schrapping uit het register werden genoten, zoals kortingen op vergoedingen, en waarop vóór de schrapping het recht ontstond, hoeven te worden terugbetaald.

C. COMMUNAUTAIRE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN — ARTIKEL 7, LID 3

1. In de aanwijzing genoemde aandoening en in de vergunning genoemde indicatie

Artikel 7, lid 3, van de verordening luidt als volgt: „De voor een weesgeneesmiddel verleende vergunning voor het in de handel brengen geldt alleen voor de therapeutische indicaties die voldoen aan de criteria van artikel 3”.

Er is gevraagd of het mogelijk is om in het kader van de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen toelating te verkrijgen voor een therapeutische indicatie, die niet overeenkomt met de aandoening die in de aanwijzing wordt genoemd. De Commissie is van mening dat de aanwijzing als weesgeneesmiddel en de verdere daaruit voortvloeiende voordelen niet behouden kunnen blijven, als de therapeutische indicatie in de aanvraag of de therapeutische indicatie waarvoor uiteindelijk een vergunning wordt verleend afwijken van de aandoening waarvoor het weesgeneesmiddel is aangewezen. De initiatiefnemer kan in dit verband verzoeken om herziening van het aanwijzingsbesluit, voordat hij zijn vergunningsaanvraag indient. Indien het Comité voor weesgeneesmiddelen niet akkoord gaat met wijziging van de aanwijzing of de aanvrager niet om wijziging van de aanwijzing verzoekt, zal de indicatie in de vergunning geen aangewezen „weesindicatie” zijn en zal het geneesmiddel geen exclusieve markttoegang overeenkomstig artikel 8 hebben.

Wanneer de therapeutische indicatie die via de vergunningsprocedure is goedgekeurd, een ondergroep van de in de aanwijzing als weesgeneesmiddel genoemde aandoening is, zal de vergunninghouder voor dit geneesmiddel, voor deze indicatie, exclusieve toegang tot de markt hebben. Indien dezelfde initiatiefnemer daarna voor een tweede ondergroep van de in de aanwijzing als weesgeneesmiddel genoemde aandoening een vergunning aanvraagt, zal voor het geneesmiddel geen extra periode van exclusieve markttoegang gelden, dat wil zeggen op de tweede toegelaten indicatie is de bij de eerste toelating toegekende marktexclusiviteit van toepassing. Indien echter een andere initiatiefnemer voor een tweede ondergroep van de in de aanwijzing als weesgeneesmiddel genoemde aandoening een vergunning aanvraagt, kan voor dat geneesmiddel, voor de tweede indicatie waarvoor een vergunning is verleend, opnieuw tien jaar exclusieve toegang tot de markt worden verkregen.

Indien men van oordeel is dat het tweede geneesmiddel (van een andere initiatiefnemer) vergelijkbaar is met het reeds toegelaten geneesmiddel en voor dezelfde therapeutische indicatie

is bedoeld, dat wil zeggen voor dezelfde ondergroep van de in de aanwijzing vermelde aandoening, kan de aanvraag niet worden goedgekeurd (artikel 8, lid 1), tenzij een van de afwijkingen van artikel 8, lid 3, van toepassing is.

Op de aanwijzing als weesgeneesmiddel en de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen zijn verschillende criteria en procedures van toepassing. Dat betekent bijvoorbeeld dat over de aandoening in de aanwijzing anders kan worden beslist dan over de therapeutische indicatie in de vergunning. Aangezien initiatiefnemers vaak al in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel een aanvraag voor een aanwijzing als weesgeneesmiddel indienen, moet de initiatiefnemer aantonen om welke redenen het geneesmiddel voor de voorgestelde therapeutische indicatie geschikt is. Bij zijn beoordeling van een aanwijzingsaanvraag zal het Comité voor weesgeneesmiddelen de aandoening waarvoor aanwijzing als weesgeneesmiddel wordt aangevraagd ruim opvatten om te voorkomen dat aanwijzingen betrekking hebben op kunstmatige ondergroepen van een bepaalde aandoening.

2. Afzonderlijke vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 7, lid 3, biedt een initiatiefnemer van een weesgeneesmiddel de mogelijkheid „een afzonderlijke vergunning voor het in de handel brengen aan te vragen voor andere, buiten het bestek van deze verordening vallende indicaties”. Anderzijds kan ook de vergunninghouder voor een niet als weesgeneesmiddel aangewezen geneesmiddel dit geneesmiddel voor een „weesaandoening” ontwikkelen en voor deze nieuwe indicatie een aanwijzing als weesgeneesmiddel verkrijgen. In beide gevallen moeten op grond van artikel 7, lid 3, vergunningen voor het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen en vergunningen voor het in de handel brengen van niet-weesgeneesmiddelen afzonderlijk worden behandeld om rechtszekerheid te scheppen en te waarborgen dat de voordelen van een exclusieve markttoegang kunnen worden gehandhaafd.

D. MARKTEXCLUSIVITEIT — ARTIKEL 8

1. Parallelle aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor dezelfde in een aanwijzing als weesgeneesmiddel genoemde indicatie

1.1. Voor beide geneesmiddelen loopt een vergunningsaanvraag overeenkomstig hoofdstuk I van Verordening (EEG) nr. 2309/93

Overeenkomstig artikel 8 zal voor een vergunning voor het in de handel brengen van een aangewezen weesgeneesmiddel een exclusiviteitsperiode van tien jaar gelden, op voorwaarde dat nog altijd aan bepaalde criteria wordt voldaan.

Indien twee vergunningsaanvragen voor vergelijkbare aangewezen weesgeneesmiddelen voor dezelfde aandoening op verschillende tijdstippen door het EMEA worden ontvangen, zullen zij volgens de relevante bepalingen van de wetgeving inzake geneesmiddelen worden beoordeeld. Dat betekent dat het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) in het kader van zijn advies over de vergunningsaanvragen ook advies uitbrengt over de mate waarin de twee geneesmiddelen vergelijkbaar zijn en over de vraag of zij al dan niet voor dezelfde indicatie zijn

bedoeld, bijvoorbeeld bij een significante overlapping van de doelgroep. Uit artikel 5, lid 12, volgt dat het Comité voor weesgeneesmiddelen vóór het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen in voorkomend geval het aanwijzingsbesluit moet herzien. Met andere woorden, het Comité voor weesgeneesmiddelen zal moeten nagaan of nog aan de aanwijzingscriteria wordt voldaan. Als dat niet het geval is, zal het aangewezen weesgeneesmiddel uit het register worden geschrapt.

Uit artikel 8, lid 1, van de verordening volgt dat indien overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 een vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel is verleend, noch door de Gemeenschap noch door de lidstaten een „vergunning voor het in de handel brengen voor een vergelijkbaar geneesmiddel voor dezelfde therapeutische indicatie” mag worden verleend, tenzij een van de afwijkingen van artikel 8, lid 3, van toepassing is. Nadat voor een van de betrokken geneesmiddelen een communautaire vergunning voor het in de handel brengen is verleend, zal de andere aanvraag dus moeten worden afgewezen, tenzij de tweede aanvrager in de aanvraag kan aantonen dat het tweede geneesmiddel veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is.

1.2. Voor beide geneesmiddelen loopt een aanvraag in nationale procedures

Hetzelfde gaat op wanneer nationale procedures worden gebruikt. Overeenkomstig artikel 8, lid 1, wordt voor een weesgeneesmiddel pas marktexclusiviteit verleend „wanneer alle lidstaten voor dit geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend, overeenkomstig de procedures voor wederzijdse erkenning als bedoeld in de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG of in artikel 9, lid 4, van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen”.

Wanneer dus met betrekking tot twee vergelijkbare aangewezen weesgeneesmiddelen parallelle procedures voor wederzijdse erkenning lopen, zal het eerste geneesmiddel waarvoor in alle lidstaten een vergunning is verleend, het geneesmiddel zijn waarvoor marktexclusiviteit geldt, waarna voor het tweede geneesmiddel geen vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend, tenzij een van de afwijkingen van artikel 8, lid 3, van toepassing is.

1.3. Voor het ene geneesmiddel is een vergunningsaanvraag overeenkomstig hoofdstuk I van Verordening (EEG) nr. 2309/93 ingediend en voor het andere een vergunningsaanvraag volgens de nationale procedure

Hier geldt dezelfde algemene regel als in het vorige geval. De toepassing van marktexclusiviteit wordt bepaald door de tijdstippen waarop, in het ene geval, de communautaire vergunning en, in het nadere geval, de nationale vergunningen in alle lidstaten worden verleend. Zodra voor een van beide geneesmiddelen de aanvraag is toegewezen, kan voor het tweede geneesmiddel geen (verdere) vergunning voor het in de handel brengen meer worden verleend, tenzij een van de afwijkingen van artikel 8, lid 3, van toepassing is.

1.4. Transparantie bij vergunningsaanvragen voor aangewezen weesgeneesmiddelen

Wanneer een initiatiefnemer van een aangewezen weesgeneesmiddel bij het EMEA of bij een nationale bevoegde instantie

een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel indient, wordt met het oog op een betere transparantie aanbevolen dat de bevoegde instantie de naam (INN) van het werkzame bestanddeel van het aangewezen weesgeneesmiddel publiceert.

2. Toevoeging van nieuwe indicaties aan een toegelaten weesgeneesmiddel

Wanneer een initiatiefnemer toestemming krijgt om een aangewezen weesgeneesmiddel voor een specifieke aangewezen zeldzame aandoening in de handel te brengen, geldt voor het product een exclusiviteitsperiode van tien jaar voor de in de vergunning genoemde indicatie. Indien de vergunninghouder later een tweede, afzonderlijke, aangewezen zeldzame aandoening aan de vergunning toevoegt, gaat op de datum van goedkeuring van deze toevoeging een tweede exclusiviteitsperiode van tien jaar in. De tweede exclusiviteitsperiode loopt parallel aan de eerste, maar met verschillende begin- en einddata.

3. Verschillende indicaties voor vergelijkbare weesgeneesmiddelen van verschillende initiatiefnemers

Indien twee initiatiefnemers voor vergelijkbare aangewezen weesgeneesmiddelen op verschillende tijdstippen een vergunning voor verschillende zeldzame aandoeningen aanvragen, kan het voorkomen dat aan de ene initiatiefnemer een vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel voor een zeldzame aandoening wordt verleend en aan de andere initiatiefnemer een vergunning voor het in de handel brengen van een vergelijkbaar weesgeneesmiddel voor een andere zeldzame aandoening. In dat geval geldt de marktexclusiviteit voor elk van beide geneesmiddelen uitsluitend voor de in de vergunning genoemde indicatie.

4. Artikel 8, lid 2 — Beoordeling van de marktexclusiviteit na vijf jaar

Artikel 8, lid 2, voorziet in de mogelijkheid de exclusiviteitsperiode tot zes jaar te verkorten, indien aan het eind van het vijfde jaar wordt vastgesteld dat niet langer wordt voldaan aan de criteria van artikel 3. Een dergelijke verkorting is onder meer mogelijk wanneer aan de hand van de beschikbare gegevens wordt aangetoond dat het geneesmiddel dermate rendabel is dat handhaving van de exclusiviteit op de markt niet langer gerechtvaardigd is.

De Commissie zal de nodige procedures en systemen invoeren om toezicht te houden op de prijs van weesgeneesmiddelen en om aan het eind van vijf jaar te bepalen of het geneesmiddel zo rendabel is dat handhaving van de marktexclusiviteit niet meer gerechtvaardigd is. De opstelling van gedetailleerde richtsnoeren over de toepassing van artikel 8, overeenkomstig artikel 8, lid 5, van de verordening, zal een belangrijk onderdeel van dergelijke systemen zijn.

In elk geval wordt aanbevolen dat de bevoegde instanties aan het eind van het vijfde jaar van de exclusiviteitsperiode systematisch nagaan of nog wordt voldaan aan de criteria op basis waarvan marktexclusiviteit werd verleend. Indien niet langer aan de criteria wordt voldaan, stelt de bevoegde instantie het EMEA daarvan in kennis zodat dit bureau de procedure van artikel 5 kan inleiden.

Een verdere overweging is dat de aanwijzing als weesgeneesmiddel impliceert dat het geneesmiddel op het ogenblik van aanwijzing niet rendabel was. Hieruit volgt dat een exclusieve toegang tot de markt niet gerechtvaardigd is voor een weesgeneesmiddel dat sinds het tijdstip waarop het in de handel kwam wel rendabel is geworden. Wanneer de criteria voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel worden geëvalueerd, wat op elk willekeurig ogenblik mogelijk is, moet dus ook worden gekeken of nog altijd wordt voldaan aan het niet-rendabiliteitscriterium.

Met het oog op een regelmatige controle in verband met het niet-rendabiliteitscriterium zal de vergunninghouder worden verzocht de Commissie en het Comité voor weesgeneesmiddelen informatie te verstrekken over de marketing van het geneesmiddel, de prijzen en vergoeding, de distributiekosten, het aantal patiënten dat naar schatting jaarlijks wordt behandeld of het geneesmiddel krijgt voorgeschreven, en alle andere vereiste financiële gegevens betreffende het toegelaten weesgeneesmiddel voor alle lidstaten.

5. Artikel 8, lid 3, onder c) — Betwisting van de exclusiviteitsperiode van tien jaar

Artikel 8, lid 3, staat toe van de bepaling inzake marktexclusiviteit af te wijken, indien een tweede aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een vergelijkbaar (al dan niet aangewezen) geneesmiddel dat voor dezelfde therapeutische indicatie is bedoeld, kan aantonen dat het tweede geneesmiddel „veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is”.

In dit geval zal de tweede aanvrager met een aangewezen weesgeneesmiddel, wanneer hij/zij erin slaagt een vergunning voor het in de handel brengen van zijn of haar geneesmiddel te verkrijgen, voor het resterende deel van de exclusiviteitsperiode van tien jaar die voor het eerste geneesmiddel geldt, de markt-exclusiviteit met de eerste houder delen, totdat de evaluatie van artikel 8, lid 2, wordt ingeleid. Als het tweede geneesmiddel niet als weesgeneesmiddel is aangewezen, zal de tweede aanvrager gedurende de gehele periode de voordelen van gegevensbescherming genieten, maar niet de marktexclusiviteit met de eerste houder delen.

Indien een derde aanvrager een vergunning voor het in de handel brengen van een vergelijkbaar, voor dezelfde therapeutische indicatie aangewezen geneesmiddel wenst te verkrijgen, zal hij/zij moeten aantonen dat zijn/haar geneesmiddel in vergelijking met de reeds toegelaten geneesmiddelen „veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is”. Ook hier zal marktexclusiviteit worden gedeeld, totdat de evaluatie van artikel 8, lid 2, wordt ingeleid.

6. Marktexclusiviteit en uitbreiding

Wanneer een aangewezen weesgeneesmiddel in de gehele Gemeenschap op de markt is toegelaten en daardoor exclusieve markttoegang heeft verkregen, geldt deze marktexclusiviteit vanaf de datum van toetreding automatisch ook voor de nieuwe lidstaat en omvat zij dezelfde rechten als in de Gemeenschap.

Nationale vergunningen voor het in de handel brengen die vóór de toetreding in de kandidaat-lidstaten zijn verleend, zijn niet strijdig met de marktexclusiviteit.

BIJLAGE 1

1. ENTR/6283/00 Revision 1

Guideline on the Format and Content of Applications for designation as Orphan Medicinal Products (oktober 2002) en bijlage

2. COMP/436/01 Final

Points to Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation (COMP — goedgekeurd in maart 2002)

3. EMEA/14222/00

Procedures for Orphan Medicinal Product Designation — General Principles Revision 2 (25/10/02)

4. EMEA/4795/00

General Information for Sponsors of Orphan Medicinal Products Revision 1 (25/10/02)

5. COMP/50/01

Appeal Procedure for Orphan Product Designation

6. COMP/189/01 Final

Note for Guidance on the Format and Content of the Annual Report on the State of Development of an Orphan Medicinal Product (in april 2002 door het COMP goedgekeurd)

7. EMEA/H/238/02

EMA Guidance for Companies requesting Protocol Assistance regarding Scientific Issues

Al deze documenten zijn beschikbaar op de EMEA-website (www.emea.eu.int). Document ENTR/6283/00 is ook beschikbaar op de website van DG Ondernemingen (pharmacos.eudra.org/F2/).
