

Orientări privind aplicarea articolului 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului: revizuirea perioadei de exclusivitate pe piața a produselor medicamentoase orfane

(2008/C 242/07)

1. INTRODUCERE

Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane ⁽¹⁾ a intrat în vigoare la 28 aprilie 2000. Regulamentul stabilește o procedură comunitară pentru desemnarea produselor medicamentoase ca produse medicamentoase orfane și prevede stimulente pentru cercetarea, dezvoltarea și introducerea pe piață a produselor medicamentoase orfane desemnate.

În conformitate cu articolul 3 alineatul (2) și cu articolul 8 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, Comisia a adoptat 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” ⁽²⁾.

După primii trei ani de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 141/2000, în iulie 2003, Comisia a publicat o comunicare ⁽³⁾ care prezintă considerații generale cu privire la unele aspecte referitoare la punerea în aplicare a regulamentului menționat anterior.

În conformitate cu articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, în iunie 2006, serviciile Comisiei au adoptat un raport general privind experiența acumulată în urma punerii în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 141/2000 ⁽⁴⁾.

Prezentele orientări stabilesc principiile generale și procedurile conform cărora perioada de exclusivitate pe piață a produselor medicamentoase orfane este revizuită și eventual redusă la șase ani. Dacă este necesar, prezentele orientări vor fi actualizate atunci când se acumulează mai multă experiență privind punerea în aplicare a articolului 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 ⁽⁵⁾.

2. CONTEXT ȘI TEMEI JURIDIC

Desemnarea drept produs medicamentos orfan este reglementată de articolele 3 și 5 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Articolul 3 alineatul (1) prevede criteriile de desemnare, după cum urmează:

⁽¹⁾ JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

⁽²⁾ JO L 103, 28.4.2000, p. 5.

⁽³⁾ JO C 178, 29.7.2003, p. 2.

⁽⁴⁾ Documentul de lucru al serviciilor Comisiei din 20 iunie 2006 referitor la experiența acumulată în urma punerii în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane și prezentarea beneficiilor obținute în materie de sănătate publică — document bazat pe articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, SEC(2006) 832, disponibil la următoarea adresă: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/orphan_en_06-2006.pdf

⁽⁵⁾ Anumite principii pentru această revizuire și pentru eventuala reducere a exclusivității pe piață erau deja incluse în secțiunea D.4 din comunicarea Comisiei din 2003, menționată anterior. Cu toate acestea, în urma experienței suplimentare acumulate ca rezultat al aplicării Regulamentului (CE) nr. 141/2000, Comisia a dezvoltat interpretarea sa privind articolul 8 alineatul (2), astfel cum se arată în prezentele orientări. Prin urmare, prezentele orientări înlocuiesc secțiunea D.4 a comunicării din 2003.

„Un produs medicamentos este desemnat ca produs medicamentos orfan dacă sponsorul acestuia poate dovedi că:

- (a) acesta este prevăzut pentru diagnosticarea, prevenirea și tratamentul unei afecțiuni care pune în pericol viața, care provoacă slăbirea cronică a organismului sau pentru o afecțiune gravă și cronică ce nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din Comunitate la momentul solicitării (așa-numitul criteriu al «**prevalenței**») sau

acesta este prevăzut pentru diagnosticarea, prevenirea și tratamentul unei afecțiuni care pune în pericol viața, care provoacă slăbirea cronică a organismului sau pentru o afecțiune gravă și cronică din Comunitate și că fără stimulente este puțin probabil ca desfacerea produsului medicamentos în Comunitate să genereze **venituri suficiente pentru justificarea investiției necesare;**

și

- (b) nu există **nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament** a afecțiunii respective autorizată în Comunitate **sau**, dacă această metodă există, produsul medicamentos va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune.” (sublinierile aparțin autorului).

În conformitate cu articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, în cazul în care s-a acordat o autorizație de comercializare pentru un produs medicamentos orfan în toate statele membre, pe o perioadă de 10 ani ⁽⁶⁾ Comunitatea și statele membre nu acceptă altă cerere de autorizație de comercializare, nu acordă o autorizație de comercializare și nu acceptă o cerere de extindere a autorizației existente de comercializare pentru un produs medicamentos similar, cu aceeași indicație terapeutică.

Articolul 8 alineatul (2) din același regulament prevede că perioada respectivă poate fi redusă la șase ani ⁽⁷⁾ dacă, la sfârșitul celui de-al cincilea an, se stabilește că produsul medicamentos în cauză nu mai respectă criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3, între altele, dacă se demonstrează pe baza datelor disponibile că produsul este suficient de profitabil, astfel încât nu mai este justificată menținerea exclusivității pe piață.

⁽⁶⁾ Articolul 37 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1) prevede că, în ceea ce privește produsele medicamentoase desemnate drept produse medicamentoase orfane, în cazul în care se îndeplinesc criteriile specificate în regulamentul pediatric, **perioada de zece ani** menționată la articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 **se prelungește până la doisprezece ani** (se acordă o prelungire de doi ani drept recompensă pentru conformitatea cu planul de investigație pediatrică).

⁽⁷⁾ Pentru produsele care fac obiectul articolului 37 din regulamentul pediatric menționat anterior, **perioada redusă** în conformitate cu articolul 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 va fi de **șase ani**; articolul 37 din regulamentul pediatric afectează exclusiv calcularea perioadei menționate la articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

Articolul 8 alineatul (5) prevede temeiul juridic pentru elaborarea orientărilor detaliate de către Comisie, în vederea aplicării articolului 8. Prezentele orientări îndeplinesc o parte din cerința respectivă întrucât se referă în special la articolul 8 alineatul (2).

3. PRINCIPII GENERALE DE REVIZUIRE ÎN TEMEIUL ARTICOLULUI 8 ALINEATUL (2)

Procedura de revizuire a articolului 8 alineatul (2) este declanșată de informațiile primite din partea unui stat membru referitoare la o denumire specifică a unui produs medicamentos orfan. Nu se intenționează ca inițierea procedurii stabilite la articolul 8 alineatul (2) să fie sistematică pentru toate produsele desemnate ca produse medicamentoase orfane; din contră, statele membre ar trebui să informeze Agenția Europeană pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”) numai dacă dispun de indicații suficiente în sensul că nu se mai îndeplinesc criteriile de desemnare, caz în care statele membre trebuie să procedeze întocmai. Prin urmare, se așteaptă ca procedura de revizuire în temeiul articolului 8 alineatul (2) să constituie excepția.

În cazul în care procedura este declanșată de un stat membru, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane („COMP”) din cadrul agenției va realiza o evaluare, în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 5 alineatele (4) și (8) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. COMP va emite un aviz referitor la oportunitatea menținerii sau reducerii exclusivității pe piață. Toate indicațiile terapeutice autorizate ale unui anumit produs, care fac obiectul aceleiași desemnări de produs medicamentos orfan, vor fi evaluate în cadrul aceleiași proceduri.

Într-o primă etapă, COMP își va baza revizuirea exclusivității pe piață pe aceeași serie de criterii în temeiul căreia s-a acordat desemnarea, în conformitate cu articolul 3 din regulamentul menționat anterior. Perioada de exclusivitate pe piață nu se va reduce la șase ani dacă, la sfârșitul celui de-al cincilea an, criteriile inițiale de desemnare sunt în continuare îndeplinite. În cazul în care nu se mai îndeplinesc criteriile inițiale, în a doua etapă a evaluării sale, COMP va revizui, de asemenea, situația produsului în cauză, în raport cu celelalte criterii de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

Orientările prevăzute în secțiunea 5 de mai jos ar trebui citite coroborat cu dispozițiile existente și cu orientările privind factorii care ar trebui luați în considerare atunci când are loc evaluarea inițială a criteriilor de desemnare și a documentației aferente și atunci când se realizează reevaluarea criteriilor de desemnare, înainte de acordarea autorizației de comercializare. Factorii și documentația respectivă se aplică prin analogie în momentul revizuirii perioadei de exclusivitate pe piață. În special, aceștia sunt prevăzuți în următoarele texte:

- Regulamentul (CE) nr. 847/2000 și comunicarea Comisiei din 2003 menționată anterior, care includ diverse reguli privind evaluarea criteriilor de desemnare, și
- orientările privind formatul și conținutul cererilor de desemnare drept produse medicamentoase orfane și privind transferul denumirii de la un sponsor la altul⁽¹⁾, care includ sfaturi practice referitoare la modul de întocmire a documentelor care justifică îndeplinirea criteriilor de desemnare.

(¹) Disponibile la adresa:
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/index.htm>
și actualizate periodic.

După primirea avizului, Comisia va adopta o decizie în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 5 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. În cazul în care se decide reducerea perioadei de exclusivitate pe piață, produsul în cauză va fi eliminat din Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane, în conformitate cu articolul 5 alineatul (12) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

În general, agenția și Comisia vor evalua produsul la sfârșitul celui de al cincilea an de la acordarea autorizației de comercializare în toate statele membre. În cazul în care, în urma acestei evaluări, se menține statutul de produs orfan, nu se mai prevede o altă revizuire în intervalul dintre cel de al șaselea an și sfârșitul perioadei de exclusivitate pe piață.

4. INFORMAREA DE CĂTRE UN STAT MEMBRU

Articolul 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 stabilește că un stat membru informează agenția că cel puțin un criteriu de desemnare, pe baza căruia a fost acordată exclusivitatea pe piață, ar putea să nu mai fie îndeplinit.

În conformitate cu articolul 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, se poate reduce perioada de exclusivitate pe piață atunci când se constituie dovezi adecvate la sfârșitul celui de-al cincilea an de exclusivitate pe piață. Pentru a permite prelucrarea informațiilor din partea statelor membre în acest interval, se recomandă statelor membre să transmită aceste informații până la sfârșitul celui de al patrulea an de exclusivitate pe piață.

Statul membru în cauză trebuie să furnizeze argumentele care stau la baza temerilor sale și să includă date adecvate care să justifice motivul pentru care cel puțin unul dintre criteriile inițiale de desemnare a produsului medicamentos orfan respectiv ar putea să nu mai fie îndeplinit. În cadrul pregătirii informațiilor pentru agenție, statul membru poate utiliza datele care au justificat desemnarea inițială, deținute de agenție.

5. EVALUAREA DE CĂTRE AGENȚIE

Odată ce agenția a primit informații din partea unuia sau mai multor state membre, în conformitate cu articolul 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, agenția informează Comisia și titularul autorizației de comercializare înainte de inițierea procedurii de evaluare. Se comunică titularului autorizației de comercializare motivele statului membru potrivit cărora cel puțin unul dintre criteriile de desemnare pe baza cărora s-a acordat exclusivitatea pe piață ar putea să nu mai fie îndeplinit. Titularului i se oferă posibilitatea de a își prezenta în scris opinia și datele corespunzătoare și poate fi invitat la o audiere în fața COMP.

În urma evaluării, COMP va emite un aviz, motivând dacă ar trebui menținut sau nu statutul de produs medicamentos orfan. În evaluarea sa, COMP va revizui criteriile de desemnare pertinente bazate pe datele care îi sunt puse la dispoziție, în special de sponsor și de statul membru în cauză. În cazul în care datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili cu destulă certitudine dacă se îndeplinesc în continuare sau nu criteriile de desemnare, COMP va recomanda ca perioada de exclusivitate pe piață să nu fie redusă.

Evaluarea se va desfășura în două etape. În **prima etapă** (a se vedea punctul 5.1 de mai jos), COMP va revizui criteriile inițiale de desemnare. În cazul în care se îndeplinesc în continuare criteriile inițiale de desemnare, COMP va *adopta* un aviz care recomandă *să nu se reducă* perioada de exclusivitate pe piață.

Dacă nu se mai îndeplinesc criteriile inițiale, se va realiza **etapa a doua** (a se vedea punctul 5.2): după primirea informațiilor necesare din partea sponsorului, COMP va examina dacă se îndeplinesc *celelalte* criterii de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

În cazul în care se îndeplinesc celelalte criterii de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP va *adopta* un aviz care recomandă *să nu se reducă* perioada de exclusivitate pe piață.

În cazul în care nu se îndeplinește niciun criteriu dintre criteriile de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP va *adopta* un aviz care *poate* recomanda *să se reducă* perioada de exclusivitate pe piață.

5.1. Prima etapă

COMP va revizui criteriile *inițiale* de desemnare, precum criteriul de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) și criteriul de la articolul 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, care au determinat desemnarea drept produs medicamentos orfan.

5.1.1. Criteriile opționale de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000

5.1.1.1. Produse desemnate inițial pe baza criteriului prevalenței

În ceea ce privește produsele desemnate inițial pe baza criteriului prevalenței de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf, evaluarea agenției va include o evaluare a prevalenței condiției de produs medicamentos orfan la momentul revizuirii exclusivității pe piață.

Prevalența la nivel comunitar pentru condiția de produs medicamentos orfan desemnat care face obiectul revizuirii se va calcula pe baza aceluiași standarde ca acelea folosite în momentul desemnării.

Sponsorul va trebui să furnizeze o analiză a eventualelor modificări ale prevalenței preconizate a condiției, inclusiv o analiză a impactului produsului asupra prevalenței, în raport cu evoluția naturală a prevalenței condiției. Estimarea prevalenței poate, în principiu, să crească în timp, fie din cauză că prevalența a fost anterior subevaluată (de exemplu, îmbunătățirea estimărilor datorită unei recunoașteri sporite a condiției), fie din cauză că prevalența reală a condiției a crescut (de exemplu, creșterea incidenței sau a supraviețuirii).

O prelungire a supraviețuirii pacientului datorată efectului medicamentului nu ar fi folosită drept motiv de reducere a exclusivității pe piață. Cu toate acestea, ar trebui luată în considerare o creștere a prevalenței condiției datorată unei supraviețuirii

prelungite ca urmare a altor progrese realizate în gestionarea condiției, care *nu sunt direct legate* de produs sau datorată unei incidențe crescute.

5.1.1.2. Produse desemnate inițial pe baza rentabilității insuficiente a investiției

În ceea ce privește produsele desemnate inițial pe baza criteriului rentabilității insuficiente a investiției de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) al doilea paragraf, agenția va utiliza aceeași metodologie în momentul revizuirii exclusivității pe piață ca aceea folosită în momentul desemnării.

Testul folosit în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) în momentul desemnării este dacă „*fără stimulente este puțin probabil* ca desfacerea produsului medicamentos în Comunitate să genereze venituri *suficiente* pentru justificarea investiției necesare” (sublinierile aparțin autorului). Prin urmare, criteriul are la bază o prognoză: probabilitatea scăzută ca rentabilitatea preconizată să justifice investiția necesară. Testul este finalizat dacă se dovedește că este puțin probabil ca un sponsor să fie pregătit să realizeze investiția întrucât rentabilitatea preconizată ar fi insuficientă pentru a compensa riscurile sponsorului.

Testul corespunzător în momentul revizuirii exclusivității pe piață ar folosi aceleași principii. Prin urmare, criteriul ar fi în continuare îndeplinit în cazul în care comercializarea produsului medicamentos în Comunitate, fără stimulente, nu ar genera o rentabilitate *suficientă* a investiției pentru a compensa riscurile asumate deja de sponsor sau care urmează în continuare să fie asumate. În cazul în care, după deducerea beneficiilor financiare obținute în urma stimulentei, în temeiul regulamentului, rentabilitatea investiției este insuficientă, nu se va reduce exclusivitatea pe piață.

5.1.2. Criteriile opționale de la articolul 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000

În ceea ce privește criteriile de la articolul 3 alineatul (1) litera (b) — inexistența unei metode satisfăcătoare sau a unui beneficiu semnificativ — agenția va lua în considerare orice modificări care afectează tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea pacienților, în condițiile stabilite, de la data eliberării autorizației de comercializare.

Este posibil ca sponsorul să trebuiască să furnizeze o analiză a produsului în momentul revizuirii exclusivității pe piață. Analiza va include orice date disponibile, precum:

- rezultatele oricărui studii comparative efectuate,
- o analiză documentară generală și echilibrată,
- studii de piață, sau
- anchete în rândul pacienților.

Cu toate acestea, sponsorii nu vor trebui să producă noi date comparative în raport cu alt(ă) tratament/metodă de tratament care a devenit disponibil(ă) din momentul acordării unei autorizații de comercializare pentru produsul desemnat.

5.1.2.1. Produse desemnate inițial pe baza inexistenței unei metode satisfăcătoare

Informațiile care pot fi solicitate sponsorului privind produsele desemnate inițial pe baza inexistenței unei metode satisfăcătoare [articolul 3 alineatul (1) litera (b) prima parte] includ o analiză a poziției produsului în managementul terapeutic, al diagnosticului și profilactic al pacienților, în conformitate cu indicațiile terapeutice autorizate în momentul revizuirii exclusivității pe piață.

5.1.2.2. Produse desemnate inițial pe baza beneficiilor semnificative

Informațiile care pot fi solicitate sponsorului privind produsele desemnate inițial pe baza beneficiilor semnificative [articolul 3 alineatul (1) litera (b) a doua parte] includ o analiză a menținerii beneficiului semnificativ al produsului în condițiile desemnate, în raport cu metodele de tratament, diagnosticare sau profilaxie în momentul revizuirii exclusivității pe piață.

5.1.3. Avizul COMP

În cazul în care COMP ajunge la concluzia că se îndeplinesc în continuare criteriile inițiale de desemnare, *va recomanda* ca perioada de exclusivitate pe piață să nu se reducă.

5.2. A doua etapă

În cazul în care COMP consideră că nu se mai îndeplinesc criteriile inițiale de desemnare, COMP va oferi sponsorului posibilitatea de a demonstra că exclusivitatea pe piață poate fi menținută pe baza *altor* criterii de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Sponsorul trebuie să furnizeze agenției informațiile necesare în acest scop.

5.2.1. Criteriile opționale de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000

În cazul în care desemnarea inițială a fost bazată pe criteriul prevalenței și se concluzionează că nu se mai îndeplinește acest criteriu, COMP va analiza rentabilitatea investiției produsului în momentul revizuirii exclusivității pe piață.

Pe de altă parte, în cazul în care desemnarea inițială a fost bazată pe criteriul rentabilității investiției și se concluzionează că nu se mai îndeplinește acest criteriu, COMP va analiza prevalența produsului în momentul revizuirii exclusivității pe piață.

5.2.2. Criteriile opționale de la articolul 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000

În cazul în care desemnarea inițială a fost bazată pe inexistența unei metode satisfăcătoare și se concluzionează că nu se mai

îndeplinește acest criteriu, COMP va analiza beneficiile semnificative ale produsului în momentul revizuirii exclusivității pe piață.

Pe de altă parte, în cazul în care desemnarea inițială a fost bazată pe criteriul beneficiilor semnificative și se concluzionează că nu se mai îndeplinește acest criteriu, în mod normal nu va mai fi disponibil un test alternativ. Cu toate acestea, COMP ar analiza inexistența unei metode satisfăcătoare în momentul revizuirii exclusivității pe piață în cazuri excepționale; de exemplu, aceasta ar putea fi situația în cazul în care o metodă existentă în momentul desemnării a dispărut între timp.

5.2.3. Avizul COMP

În cazul în care evaluarea realizată de COMP în cadrul celei de a doua etape arată că se îndeplinesc criteriile alternative de desemnare de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) și articolul 3 alineatul (1) litera (b), COMP *va adopta* un aviz care să recomande ca perioada de exclusivitate pe piață să nu fie redusă.

În cazul în care, în urma evaluărilor din cadrul primei și celei de-a doua etape, se dovedește că nu se îndeplinesc nici criteriile inițiale de desemnare și nici cele opționale de la articolul 3 alineatul (1) litera (a) și articolul 3 alineatul (1) litera (b), COMP va adopta un aviz care *poate* să recomande ca perioada de exclusivitate pe piață să fie redusă. Criteriile pertinente pentru COMP, pe baza cărora recomandă sau nu o reducere a exclusivității pe piață, ar arăta în ce măsură un criteriu de desemnare nu este îndeplinit. În plus, COMP ar trebui să considere rentabilitatea insuficientă drept argument împotriva reducerii exclusivității pe piață.

6. DECIZIA COMISIEI EUROPENE

Comisia va lua o decizie privind menținerea sau reducerea exclusivității pe piață, pe baza avizului COMP. În conformitate cu articolul 5 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, această decizie va fi adoptată în termen de 30 de zile de la primirea avizului.

În temeiul articolului 5 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, în circumstanțe excepționale, Comisia poate adopta o decizie care nu este conformă cu avizul COMP. În exercitarea acestei competențe, Comisia va lua în considerare circumstanțele specifice ale produsului în cauză, în raport cu obiectivele-cheie ale regulamentului, precum îmbunătățirea disponibilității produselor medicamentoase orfane și asigurarea de stimulente adecvate și eficiente pentru cercetare și dezvoltare în acest sector.