

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»

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani ⁽¹⁾, in particolare gli articoli 3 e 8,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (CE) n. 141/2000 impone alla Commissione di prendere i necessari provvedimenti di applicazione dell'articolo 3 e di definire le espressioni «medicinale simile» e «clinicamente superiore».
- (2) Ai fini dell'applicazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000, giova precisare nel dettaglio, ad ausilio degli sponsor e del comitato per i medicinali orfani, i fattori da prendere in considerazione per stabilire la prevalenza di un'affezione, la probabile redditività dell'investimento e l'adeguatezza dei metodi alternativi di diagnosi, profilassi o terapia.
- (3) Queste informazioni devono essere trasmesse conformemente alle linee direttrici predisposte dalla Commissione ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000.
- (4) Data la natura dei medicinali in questione, che verosimilmente si prefiggono la terapia di malattie rare, non è opportuno definire norme troppo dettagliate per stabilire l'effettiva osservanza dei criteri.
- (5) Per stabilire se i criteri di cui all'articolo 3 del regolamento citato sono rispettati occorre utilizzare elementi quanto più possibile oggettivi.
- (6) È opportuno prendere in considerazione altri provvedimenti comunitari nel settore delle malattie rare.
- (7) Per garantire un'adeguata osservanza delle disposizioni in materia di esclusiva di mercato di cui all'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000, è necessario definire i concetti di medicinale «simile» e medicinale «clinicamente superiore». Tali definizioni devono tener conto dei lavori e dell'esperienza acquisita nel campo della valutazione dei farmaci dal comitato per le specialità medicinali nonché dei pareri in materia del comitato scientifico per i medicinali e dispositivi medici.
- (8) Le definizioni devono altresì essere integrate dalle linee direttrici previste all'articolo 8, paragrafo 5, del regolamento (CE) n. 141/2000.
- (9) Le presenti disposizioni devono essere regolarmente aggiornate alla luce delle conoscenze ed esperienze

tecnico-scientifiche acquisite in materia di qualifica e regolamentazione dei medicinali orfani.

- (10) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Finalità

Il presente regolamento stabilisce i fattori da prendere in considerazione in sede di attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani e definisce le espressioni «medicinale simile» e «medicinale clinicamente superiore» ai fini dell'attuazione dell'articolo 8 del regolamento citato. Esso vale come ausilio ai potenziali sponsor, al comitato per i medicinali orfani ed alle autorità competenti in sede di interpretazione del regolamento (CE) n. 141/2000.

Articolo 2

Criteri per l'assegnazione della qualifica

1. Prevalenza di un'affezione nella Comunità

Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

- a) la documentazione deve comprendere riferimenti autorevoli allegati, se disponibili, comprovanti che la malattia o affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica;
- b) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione da curare, supportata dalla letteratura scientifica o medica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;
- c) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere o fare rinvio ad un'analisi della letteratura scientifica in materia e fornire informazioni tratte dalle specifiche banche dati della Comunità, ove esistano; se nella Comunità non sono disponibili banche dati, è ammesso il rinvio a banche dati di paesi terzi, a condizione di apportare le pertinenti estrapolazioni;

⁽¹⁾ GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1.

d) una dichiarazione che indichi se la malattia o affezione è stata oggetto di altre attività comunitarie relative alle malattie rare. Nel caso di malattie o affezioni studiate nell'ambito di progetti sovvenzionati dalla Comunità e finalizzati ad approfondire le conoscenze sulle malattie rare, è chiesta la presentazione di una sintesi di tali informazioni, comprendente in particolare i dati analitici relativi alla prevalenza della malattia o affezione in questione.

2. Potenziale redditività dell'investimento

Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'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 del medicinale all'interno della Comunità sia sufficientemente redditizia da giustificare l'investimento necessario, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

- a) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione in questione, supportata da letteratura medico-scientifica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;
- b) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere dati sulla totalità dei costi sostenuti dallo sponsor per lo sviluppo del medicinale;
- c) la documentazione fornita deve comprendere l'elenco degli eventuali finanziamenti, incentivi fiscali o altre risorse a copertura dei costi percepiti in ambito comunitario o extra-comunitario;
- d) nei casi in cui il medicinale è già autorizzato per altre indicazioni o sono allo studio una o più indicazioni diverse, deve essere fornita una chiara spiegazione, corredata della relativa documentazione d'appoggio, del metodo usato per imputare i costi di sviluppo alle diverse indicazioni;
- e) deve essere fornito un prospetto, corredato della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di sviluppo che lo sponsor prevede di sostenere dopo la presentazione della domanda di assegnazione della qualifica;
- f) deve essere fornito un prospetto, corredato della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di produzione e commercializzazione che lo sponsor ha sostenuto in passato e prevede di sostenere nei primi dieci anni di autorizzazione del medicinale;
- g) una stima, corredata della relativa documentazione d'appoggio, dei proventi che lo sponsor prevede di trarre dalla vendita del medicinale nella Comunità nei primi dieci anni di autorizzazione;
- h) tutti i dati relativi a costi e proventi devono essere determinati in base a principi contabili generalmente accettati e certificati da un esperto contabile registrato nella Comunità;

i) la documentazione fornita deve comprendere informazioni su prevalenza ed incidenza nella Comunità dell'affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica.

3. Esistenza di altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia

Le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano possono essere presentate ai sensi del paragrafo 1 o del paragrafo 2 del presente articolo. Nell'uno o nell'altro caso lo sponsor comprova anche che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

Per dimostrare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000, che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione, valgono le seguenti regole:

- a) è chiesta la presentazione di dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia per l'affezione in questione esistenti ed autorizzati nella Comunità, con rinvio alla letteratura medico-scientifica o ad altre informazioni in materia. Tali dati possono comprendere medicinali già autorizzati, dispositivi medici o altri metodi di diagnosi, prevenzione o terapia in uso nella Comunità;
- b) è chiesto di motivare perché i metodi di cui alla lettera a) non sono ritenuti soddisfacenti,
oppure
c) di motivare l'assunto che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione.

4. Disposizioni generali

- a) Lo sponsor presenta la richiesta di assegnazione della qualifica di medicinale orfano in qualunque stadio di sviluppo del medicinale, prima di presentare richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia la richiesta di assegnazione della qualifica può essere presentata anche per un medicinale già autorizzato, qualora ne sia proposta una nuova indicazione terapeutica. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio richiede un'autorizzazione distinta, che si riferisce esclusivamente alla o alle indicazioni orfane.
- b) La qualifica di medicinale orfano può essere assegnata a più sponsor per uno stesso medicinale, destinato alla prevenzione, diagnosi o terapia della stessa malattia o affezione, purché ciascuno sponsor presenti una domanda completa conforme alle linee direttrici di cui all'articolo 5, paragrafo 3.
- c) Nell'assegnare ad un medicinale la qualifica di medicinale orfano, il comitato per i medicinali orfani fa riferimento ai criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 2, paragrafo 1 o paragrafo 2 del presente regolamento.

Articolo 3

Definizioni

1. Le definizioni di cui all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 141/2000 valgono anche per il presente regolamento:

— per «sostanza» si intende una sostanza usata nella fabbricazione di un medicinale per uso umano ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE.

2. Ai fini dell'attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, vale la seguente definizione:

— per «beneficio significativo» si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale.

3. Ai fini dell'attuazione dell'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, valgono le seguenti definizioni:

a) per «principio attivo» si intende una sostanza che espleta attività fisiologiche o farmacologiche;

b) per «medicinale simile» si intende un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica;

c) per «principio attivo simile» si intende un principio attivo identico o un principio attivo con le stesse caratteristiche principali di struttura molecolare (ma non necessariamente tutte le caratteristiche strutturali molecolari) e che agisce attraverso il medesimo meccanismo.

Ciò comprende:

1) isomeri, miscele di isomeri, complessi, esteri, sali e derivati non covalenti del principio attivo originario, oppure un principio attivo che si distingue da quello originario solo per minime differenze della struttura molecolare, come un analogo strutturale,

oppure

2) una macromolecola identica o che si distingue dalla macromolecola originaria solo per differenze a livello di struttura molecolare, del tipo:

2.1) sostanze «proteinaceous»:

— la cui unica differenza è dovuta ad infedeltà di traduzione o trascrizione;

— la cui differenza strutturale è dovuta ad eventi successivi alla traduzione (come diversi pattern di glicosilazione) o a diverse strutture terziarie;

— che presentano una minima differenza nella sequenza degli aminoacidi. Quindi due sostanze proteiche farmacologicamente affini appartenenti allo stesso gruppo [ad esempio due composti biologici appartenenti alla stessa sottoclasse INN (International Nonproprietary Name)] sono di norma considerate simili;

— in cui gli anticorpi monoclonali si legano allo stesso epitopo bersaglio. Questi sono di norma considerati simili;

2.2) sostanze polisaccaridiche aventi unità di ripetizione dei monosaccaridi identiche, anche se presenti in numero diverso, ed anche se hanno subito modifiche successive alla polimerizzazione (compresa la coniugazione);

2.3) sostanze polinucleotidiche (comprese le sostanze «gene transfer» e le sostanze antisense) consistenti in due o più nucleotidi distinti:

— che presentano una minima differenza della sequenza delle basi puriniche e piridaminiche o dei loro derivati. Quindi per le sostanze antisense, l'aggiunta o la delezione di nucleotidi, purché non alterino significativamente la cinetica di ibridizzazione al bersaglio, sono di norma considerate accettabili in quanto simili. Le sostanze «gene transfer», a meno di significative differenze della sequenza, sono di norma considerate simili;

— la differenza strutturale si riferisce a modifiche della catena glucosidica del ribosio o desossiribosio o alla sostituzione di questa con analoghi sintetici;

— la cui differenza risiede nel tipo di vettore o nel sistema di trasferimento;

2.4) sostanze complesse parzialmente definibili e strettamente affini (ad esempio due vaccini o due prodotti per la terapia cellulare affini fra loro),

oppure

3) un principio attivo radiofarmaceutico identico, o un principio che si distingue da quello originario per radionuclide, legante, sito di marcatura o meccanismo di accoppiamento tra molecola e radionuclide, purché il meccanismo di azione sia lo stesso;

d) per medicinale «clinicamente superiore» si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti:

1) maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato (valutato in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate); in genere si tratta di fornire i medesimi elementi probanti richiesti a supporto di una pretesa efficacia comparata fra due medicinali distinti; di norma saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette, sebbene possano essere utilizzate comparazioni basate su altri endpoint, compresi endpoint surrogati; in ogni caso l'approccio metodologico dovrà essere giustificato;

oppure

- 2) maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target. In alcuni casi saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette;
oppure
- 3) in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggior sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente.

Articolo 4

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il giorno successivo a quello dell'adozione da parte della Commissione ed è applicabile dalla stessa data.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 27 aprile 2000.

Per la Commissione
Erkki LIIKANEN
Membro della Commissione
