

Zawiadomienie Komisji dotyczące stosowania art. 3, 5 i 7 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych

(2016/C 424/03)

A. WPROWADZENIE

Rozporządzenie (WE) nr 141/2000⁽¹⁾ w sprawie sierocych produktów leczniczych ma na celu stymulowanie badań naukowych dotyczących produktów leczniczych w dziedzinie chorób rzadkich. Ustanowiono w nim unijną procedurę oznaczania sierocych produktów leczniczych oraz zapewniono środki zachęcające do prac badawczo-rozwojowych nad tymi produktami oraz do ich wprowadzania do obrotu.

Zgodnie z art. 3 ust. 2 i art. 8 ust. 4 rozporządzenia Komisja przyjęła rozporządzenie Komisji (WE) nr 847/2000⁽²⁾, które reguluje stosowanie kryteriów dotyczących oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz wprowadza definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” oraz „wyższości klinicznej”.

W dniu 29 lipca 2003 r. Komisja wydała komunikat w sprawie rozporządzenia (WE) nr 141/2000⁽³⁾, w którym przeanalizowano zagadnienia związane z następującymi artykułami tego rozporządzenia: art. 3 (kryteria oznaczenia), art. 5 (procedura przyznania oznaczenia i usunięcia z rejestru) oraz art. 7 (pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii).

Niniejsze zawiadomienie zastępuje powyższy komunikat. Jego zakres jest taki sam: jego celem jest ułatwienie stosowania art. 3, 5 i 7 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. Niniejsze zawiadomienie nie jest prawnie wiążące – w razie wątpliwości należy odnieść się do stosownych unijnych dyrektyw i rozporządzeń. Podczas lektury tego tekstu trzeba również pamiętać o tym, że konieczne jest spełnienie wymogów prawnych unijnego prawa farmaceutycznego.

Procedura dotycząca sierocych produktów leczniczych składa się z dwóch odrębnych faz⁽⁴⁾:

- (i) oznaczenie – może nastąpić na dowolnym etapie opracowywania produktu leczniczego, zanim złożony zostanie wniosek o dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem że sponsor może wykazać, że spełnione zostały kryteria określone w art. 3 rozporządzenia. Oznaczenie nie ma wpływu na równoległe działania różnych sponsorów. Narzędzie to służy do identyfikowania w przejrzysty sposób produktów kandydujących do oznaczenia oraz umożliwia zakwalifikowanie ich do uzyskania zachęt finansowych. Oznaczenie jest potwierdzane osobną decyzją Komisji dla każdego kandydującego produktu, a produkt oznaczony jest wpisywany do Rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty (art. 5 rozporządzenia); oraz
- (ii) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

B. KRYTERIA OZNACZENIA (ART. 3 UST. 1)

Wymagania dotyczące oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy, określone w art. 3 ust. 1 omawianego rozporządzenia, są następujące:

- (i) produkt jest przeznaczony do diagnozowania lub leczenia rzadkiego stanu chorobowego lub do zapobiegania takiemu stanowi chorobowemu albo wprowadzanie do obrotu produktu przeznaczonego do diagnozowania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub poważnego lub do zapobiegania takiemu stanowi chorobowemu nie wygenerowałyby wystarczającego zwrotu z inwestycji; oraz
- (ii) w UE nie istnieje zadowalająca metoda leczenia danego stanu chorobowego lub też, jeśli taka metoda istnieje, to odnośny produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy.

1. Rzadki stan chorobowy

Stan chorobowy rozumie się jako wszelkie odchylenie od zwykłej struktury lub funkcji organizmu, przejawiające się charakterystycznym zestawem oznak i objawów (zwykle jest to rozpoznana odrębna choroba lub syndrom).

Stan chorobowy zaproponowany przez sponsora jest punktem wyjścia dla oceny naukowej. Rozpatrując wniosek w sprawie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy, Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych Europejskiej Agencji Leków (COMP) może zwrócić się do sponsora, jeśli nie zgadza się z zaproponowanym początkowo stanem chorobowym. COMP może wziąć pod uwagę dostępne dane w celu określenia stanu chorobowego (np. może uznać, że jest szerszy niż zakłada wniosek sponsora). W takich wypadkach Komitet wydaje opinię dotyczącą oznaczenia w odniesieniu do tego stanu chorobowego, który uważa za odpowiedni.

⁽¹⁾ Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz.U. L 18 z 22.1.2000, s. 1).

⁽²⁾ Dz.U. L 103 z 28.4.2000, s. 5.

⁽³⁾ Komunikat Komisji w sprawie rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz.U. C 178 z 29.7.2003, s. 2).

⁽⁴⁾ Sprawa T-74/08, Now Pharm AG przeciwko Komisji Europejskiej, ECLI: EU:T:2010:376, pkt 33.

2. Częstość występowania lub kryterium dotyczące potencjalnego zwrotu z inwestycji

a) Kryterium częstości występowania

W odniesieniu do kryteriów przewidzianych do celów oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy w rozporządzeniu nie wprowadzono rozróżnienia na produkty lecznicze przeznaczone do leczenia danego stanu chorobowego i na produkty lecznicze przeznaczone do diagnozowania stanu chorobowego lub zapobiegania jego wystąpieniu (np. szczepionki).

Obliczanie częstości występowania dla produktów leczniczych przeznaczonych do diagnozowania stanu chorobowego lub zapobiegania jego wystąpieniu

W przypadku produktu przeznaczonego do diagnozowania lub zapobiegania wielkość populacji „dotkniętej” danym stanem chorobowym można określić na różne sposoby.

Celem rozporządzenia jest stworzenie zachęt do opracowywania sierocych produktów leczniczych, jeżeli takie zachęty są potrzebne. W związku z tym w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do zapobiegania (np. szczepionek) Komisja uważa, że obliczenie częstości występowania, czyli liczby osób, u których występuje dany stan chorobowy, powinno się opierać na przewidywanej liczbie osób, którym taki produkt powinien być podawany co roku. Np. po pomyślnym przeprowadzeniu kampanii szczepień, pomimo że populacja osób zaszczepionych jest bardzo duża, to częstość występowania danego stanu chorobowego może być bardzo niska. W takich przypadkach obliczanie częstości występowania powinno się opierać na liczbie ludności szczepionej corocznie.

Częstość występowania stanu chorobowego poza Unią Europejską

Choroby zakaźne (np. wirus Ebola, wirus Zika lub ptasia grypa) mogą bardzo szybko stać się poważnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Opracowanie metod leczenia takich chorób może być nieatrakcyjne z ekonomicznego punktu widzenia, co skutkuje utrzymywaniem się poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego w krajach rozwijających się, ale również w UE. Zgodnie z art. 3 ust. 1 lit. a) rozporządzenia warunkiem uznania stanu chorobowego za rzadki jest jego występowanie u „nie więcej niż pięciu na 10 000 osób we Wspólnocie [Unii Europejskiej]”. Ponieważ odnosi się to jedynie do liczby osób u których występuje dany stan chorobowy w UE, częstość występowania poza UE nie ma wpływu na stosowanie kryteriów. Produkt leczniczy przeznaczony do diagnozowania lub leczenia stanu chorobowego, który występuje u dużej liczby osób w niektórych krajach spoza UE, ale ma niską lub zbliżoną do zera częstość występowania w UE, lub do zapobiegania takiemu stanowi chorobowemu, może kwalifikować się do oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy w odniesieniu do kryterium częstości występowania i – jeśli wszystkie inne kryteria zostały spełnione – może kwalifikować się do uzyskania korzyści określonych w rozporządzeniu. Jeżeli częstość występowania w UE jest bliska zeru, należy wziąć pod uwagę ryzyko zarażenia osób w UE.

b) Kryterium potencjalnego zwrotu z inwestycji

Produkty lecznicze stosowane w przypadku stanu chorobowego, który zagraża życiu, powoduje chroniczny ubytek zdrowia lub jest poważny i chroniczny, kwalifikują się do oznaczenia jako sieroce produkty lecznicze, nawet gdy częstość występowania jest wyższa niż pięć na 10 000 osób, jeżeli jest mało prawdopodobne, że wprowadzenie na rynek produktu leczniczego wygeneruje wystarczający zwrot z inwestycji.

Ocenia się to na podstawie wszelkich dotychczasowych i przyszłych kosztów opracowania oraz na podstawie przewidywanych dochodów.

3. Zamiar diagnozowania, zapobiegania lub leczenia (medyczna wiarygodność wniosków)

Aby uzasadnić opracowywanie danego produktu dotyczącego proponowanego stanu chorobowego, należy zwykle przedstawić dane z badań przedklinicznych lub wstępne dane kliniczne.

Prawodawstwo UE w sprawie sierocych produktów leczniczych ma na celu wspieranie opracowywania produktów leczniczych dla chorób rzadkich, które występują tak rzadko, że przewidywana sprzedaż produktu nie umożliwi zwrotu kosztów jego opracowania i wprowadzenia do obrotu. W przypadku zastosowań, w których proponowane wskazanie sieroce dotyczy podzbioru określonego stanu chorobowego, potrzebne byłoby uzasadnienie ograniczenia stosowania danego produktu. Pacjenci w danym podzbiorze powinni mieć swoiste i niepowtarzalne, możliwe do oceny cechy, w wiarygodny sposób łączące się z danym stanem chorobowym; cechy te powinny być istotnym warunkiem działania danego produktu leczniczego. W szczególności podtyp lub profil genetyczny i cechy patofizjologiczne występujące w danym podzbiorze powinny być tak ściśle powiązane z działaniem diagnostycznym, zapobiegawczym lub leczniczym danego produktu, aby brak tych cech u osób dotkniętych tym samym stanem chorobowym powodował nieskuteczność danego produktu.

Stopniowo zwiększa się znaczenie medycyny spersonalizowanej, co skutkuje stratyfikacją populacji pacjentów. Niemniej jednak wydzielanie podzbioru danego stanu chorobowego przy pomocy biomarkerów nie jest dopuszczalne, chyba że sponsor przedstawi rzetelne dowody naukowe na brak działania produktu na większej populacji.

4. Zadowolająca metoda dopuszczona w Unii

Art. 3 ust. 1 lit. b) nakłada na sponsora obowiązek wykazania, „że nie istnieje zadowolająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego, oficjalnie dopuszczona na terytorium Wspólnoty [Unii Europejskiej]”. Aby zapewnić spójność stosowania oraz pomóc sponsorom w przedstawieniu odpowiedniego uzasadnienia, należy w tym kontekście wyjaśnić pojęcie „zadowolająca”. Zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 847/2000 sponsor ma obowiązek przedstawić szczegółowe informacje „o istniejących metodach”, które mogą obejmować „dopuszczone produkty lecznicze, wyroby medyczne lub inne metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, które stosuje się we Wspólnocie [w Unii Europejskiej]”.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznaje się, jeżeli stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. W związku z tym w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z prawodawstwem UE produkt uznaje się za „zadawalającą metodę” w rozumieniu art. 3 ust. 1 lit. b). W takim przypadku sponsorzy starający się o oznaczenie produktu leczniczego jako sierocego powinni dążyć do wykazania założenia znaczących korzyści w porównaniu do istniejących dopuszczonych produktów leczniczych zgodnie z drugą częścią art. 3 ust. 1 lit. b) – a nie dążyć do wykazania, że produkty takie nie stanowią zadawalającej metody.

W tym kontekście produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w jednym państwie członkowskim UE jest ogólnie uznawany za „dopuszczony do obrotu we Wspólnocie [Unii Europejskiej]”. Nie musi on być objęty pozwoleniem unijnym ani dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach członkowskich. Uwzględniane w tym kontekście produkty lecznicze powinny jednak być dopuszczone do celów leczenia tej samej choroby lub przynajmniej leczyć ten sam zestaw objawów.

Wszelkie odniesienie do produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu należy ograniczyć do warunków danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z tym produktu, który jest podawany lub stosowany w sposób wykraczający poza zatwierdzoną charakterystykę produktu leczniczego („stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi”), nie można uznać za zadawalającą metodę do celów art. 3 ust. 1 lit. b).

Powszechnie stosowane metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, które nie są objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (np. operacja, radioterapia, wyroby medyczne) można uznać za zadawalające, jeżeli istnieją dowody naukowe świadczące o ich skuteczności i bezpieczeństwie. Dowody takie mogą odnosić się do wytycznych klinicznych wydawanych przez europejskie stowarzyszenia medyczne lub do opublikowanych dowodów naukowych. W niektórych przypadkach produkty lecznicze przygotowywane w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta, o których mowa w art. 3 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE (powszechnie znane jako „formuła recepturowa”), lub na podstawie recepty z farmakopei i przeznaczone do bezpośredniej dostawy do pacjentów obsługiwanych przez daną aptekę, o których mowa w art. 3 ust. 2 tej dyrektywy (powszechnie znane jako „formuła objęta lekospisem official formula”), można uznać za metodę zadawalającą, jeżeli są one dobrze znane i bezpieczne oraz wchodzą w zakres powszechnej praktyki w UE. Jeżeli produkt proponowany do oznaczenia nie jest dopuszczony do obrotu, pacjenci w UE mimo wszystko mogą być nim leczeni, jeżeli jest przygotowwany w aptece. Z drugiej strony produkt przygotowwany w szpitalu w ramach wyłączenia dotyczącego szpitali (zob. art. 3 ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE) nie powinien być uznawany za zadawalającą metodę diagnozowania lub leczenia danego stanu chorobowego lub zapobiegania mu.

5. Znaczące korzyści

Zgodnie z art. 3 ust. 1 lit. b) produkt leczniczy może być oznaczony jako sierocy nawet wtedy, gdy metoda leczenia danego stanu chorobowego istnieje, ale produkt leczniczy przyniesie „znaczące korzyści” pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy. „Znaczące korzyści” określa się w drodze porównania z istniejącymi dopuszczonymi produktami lub metodami leczniczymi, a nie tylko w drodze oceny samoistnych cech danego produktu (¹).

„Znaczącą korzyść” zdefiniowano w art. 3 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 847/2000 jako „zaletę z klinicznego punktu widzenia lub istotny wkład w opiekę nad pacjentem”.

Celem tych przepisów jest promowanie i nagradzanie innowacyjnych metod leczenia. Wymagają one inwestycji w badania oraz opracowywanie potencjalnie ulepszonych produktów leczniczych, które mogą przynieść znaczące korzyści pacjentom (²). Zarówno z treści art. 3 ust. 1 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 141/2000, jak i z ducha systemu, który ustanawia się w tym artykule, jasno wynika, że kryteria pozwalające na stwierdzenie znaczących korzyści są ścisłe (³).
Np.:

- „zaleta z klinicznego punktu widzenia” może polegać na:
 - zwiększonej skuteczności dla całej populacji cierpiących na dany stan chorobowy, dla konkretnego podzbioru populacji lub podzbioru opornego na istniejące metody leczenia, lub
 - lepszym profilem bezpieczeństwa lub lepszej tolerancji w całej populacji cierpiących na dany stan chorobowy lub jej szczególnego podzbioru.

W obu przypadkach wnioszek powinien opierać się na doświadczeniach klinicznych.

- „istotny wkład w opiekę nad pacjentem” może polegać na:
 - łatwości samodzielnego przyjmowania przez pacjenta, np. jeśli nowa metoda umożliwia leczenie ambulatoryjne zamiast leczenia szpitalnego lub jeżeli ma znaczący wpływ na wygodę i zmniejsza obciążenia związane z leczeniem, lub
 - zapewnieniu znacznie lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych w związku ze zmianą postaci farmaceutycznej (np. postać o zmodyfikowanym uwalnianiu), jeżeli z obecną postacią wiążą się udokumentowane trudności i istnieją dane wskazujące na poprawę wyników klinicznych w wyniku zastosowania nowej postaci. Trudności powinny być udokumentowane w recenzowanych publikacjach, rejestrach pacjentów lub zaleceniach lekarskich. Poprawa wyników klinicznych może obejmować poprawę jakości życia.

(¹) Sprawa T-74/08, Now Pharm AG przeciwko Komisji Europejskiej, ECLI: UE: T:2010:376, pkt 46.

(²) Sprawa T-264/07, CSL Behring przeciwko Komisji i EMA, ECLI: UE: T:2010:371, pkt 94.

(³) Sprawa T-140/12, Teva Pharma BV przeciwko EMA i Komisji Europejskiej, ECLI: UE: T:2015:41, pkt 65.

Uznanie istotnego wkładu w opiekę nad pacjentem jest możliwe, jeżeli produkt jest co najmniej równoważny pod względem skuteczności, bezpieczeństwa oraz stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z dopuszczonymi produktami leczniczymi.

„Znaczące korzyści” nie powinny polegać na:

- możliwości zwiększenia dostaw/dostępności w związku z ograniczoną dostępnością dopuszczonych produktów lub w związku z dopuszczeniem produktów tylko w jednym państwie członkowskim lub w ograniczonej liczbie państw członkowskich (dopuszcza się wyjątki, jeżeli sponsor dysponuje dowodami szkód poniesionych przez pacjentów),
- poprawie jakości farmaceutycznej produktu, zgodnie z właściwym wytycznymi Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) – jest to wymóg dla wszystkich posiadaczy pozwolenia, lub
- nowej postaci farmaceutycznej, nowej mocy lub nowej drodze podania, chyba że wnoszą one istotny wkład w opiekę nad pacjentem, lub
- alternatywnym mechanizmie działania *per se*. W wyjątkowych przypadkach można jednak wziąć pod uwagę te zmiany w momencie przyznania oznaczenia. W czasie gdy kryteria te są poddawane przeglądowi w celu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, musi się to przekładać na zaletę z klinicznego punktu widzenia lub istotny wkład w opiekę nad pacjentem.

W momencie przyznawania oznaczenia sponsor powinien wykazać znaczącą korzyść w porównaniu z istniejącymi dopuszczonymi produktami leczniczymi i zadowalającymi metodami. Ponieważ doświadczenie kliniczne związane z sierocym produktem leczniczym (np. w celu wykazania, że jest on bezpieczniejszy) może być nieznaczące, sponsor może oprzeć uzasadnienie znaczącej korzyści na korzyści zakładanej w momencie przyznawania oznaczenia. W każdym przypadku COMP powinien ocenić, czy te założenia są poparte dostępnymi danymi dostarczonymi przez sponsora.

Aby zapewnić właściwe opracowanie sierociego produktu leczniczego, zaleca się skorzystanie z pomocy w kwestiach regulacyjnych (art. 6). Może ona obejmować wskazówki dotyczące wykazania znaczącej korzyści w porównaniu do dopuszczonych leków.

6. Utrzymanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Kryteria określone w art. 3 ust. 1 muszą być nadal spełnione w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako sierocy produkt leczniczy, ponieważ (zgodnie z art. 5 ust. 12 lit. b)) produkt leczniczy, który przed przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie spełnia tych kryteriów, musi zostać usunięty z rejestru⁽¹⁾.

Na tym etapie od przedsiębiorstw zwykle wymaga się dostarczenia większej ilości danych niż w momencie przyznania oznaczenia. Przykładowo w momencie składania wniosku o dopuszczenie do obrotu twierdzenie dotyczące lepszego profilu bezpieczeństwa powinno być w większym stopniu poparte dowodami w postaci odpowiednich danych. Dane te będą podstawą oceny COMP dotyczącej utrzymania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy.

W danych dotyczących znaczącej korzyści należy uwzględnić element ilościowy, który umożliwi COMP pomiar wielkości wpływu w porównaniu z już dopuszczonym produktem. Wszelkie korzyści z oznaczonego produktu sierociego będą rozważane w kontekście doświadczeń z produktami dopuszczonymi w danym rzadkim stanie chorobowym, nawet jeśli przeprowadzenie porównawczych badań klinicznych jest niemożliwe. W wyjątkowych wypadkach, jeżeli nie jest możliwe uzyskanie próby takiej wielkości, która zapewniłaby wystarczające dane porównawcze, dozwolone jest zastosowanie metod alternatywnych (np. niebezpośrednich porównań z danymi zewnętrznymi).

Przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierociego produktu leczniczego w odniesieniu do nowej postaci farmaceutycznej istniejącego produktu leczniczego mogłoby uniemożliwić wejście na rynek produktów generycznych istniejącego produktu, jeżeli zostałyby one uznane za podobne do produktu sierociego. W związku z tym istotny wkład w opiekę nad pacjentem wnoszony przez nową postać farmaceutyczną należy zawsze uzasadnić, przedstawiając odpowiednie dane wykazujące znaczące korzyści dla pacjentów (zob. wyżej).

Aby sprostać niezaspokojonym potrzebom medycznym i zapewnić wcześniejszy dostęp pacjentom, właściwe może być udzielenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla sierocych produktów leczniczych na podstawie mniej kompletnego zestawu danych. W takich przypadkach sponsorzy mogą ubiegać się o warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Niemniej jednak ograniczony zestaw danych może nie być wystarczający, aby potwierdzić znaczącą korzyść, i w związku z tym oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy może nie zostać potwierdzone w momencie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z tym zaleca się, aby przed rozważeniem warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierociego produktu leczniczego skorzystać z pomocy w kwestiach regulacyjnych.

⁽¹⁾ Sprawa T-140/12, Teva Pharma BV przeciwko EMA i Komisji Europejskiej, ECLI:UE:T:2015:41, pkt 66.

C. PROCEDURA PRZYZNANIA OZNACZENIA I USUNIĘCIA Z REJESTRU (ART. 5)

W art. 5 ustanawia się procedurę przyznania oznaczenia i usunięcia z Rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty. Zgodnie z art. 5 ust. 12 lit. b) oznaczony sieroczy produkt leczniczy zostaje usunięty z rejestru, „jeśli zostanie ustalone przed dopuszczeniem do obrotu, że kryteria ustanowione w art. 3 nie są już spełniane w odniesieniu do danego produktu leczniczego”.

Oznacza to, że usunięcie na tej podstawie musi być poprzedzone ponowną oceną przez COMP kryteriów określonych w art. 3. Ponowna ocena może doprowadzić do usunięcia, jeżeli istnieją dowody na to, że podstawy przyznania pierwotnego oznaczenia zmieniły się, np. jeżeli:

- w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu twierdzenie dotyczące istotnej korzyści klinicznej lub istotnego wkładu w opiekę nad pacjentem nie jest poparte danymi, lub
- z nowych publikacji wynika, że w okresie między przyznaniem oznaczenia a przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zwiększyła się częstość występowania.

1. Uzasadnienie dalszego spełniania kryteriów przez sponsora

Jeżeli sponsor składa wniosek o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych oznaczonych jako sieroce, musi uwzględnić informację, że dany produkt otrzymał oznaczenie. Ponadto sponsor jest zobowiązany do przedstawienia sprawozdania na temat kryteriów, które doprowadziły do przyznania oznaczenia, oraz aktualnych informacji na temat dalszego spełniania tych kryteriów.

Informacje te są oceniane równolegle z oceną pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku uzasadnionych wątpliwości co do tego, czy kryteria oznaczenia są w dalszym ciągu spełniane, sponsor może zostać poproszony o przedstawienie dodatkowego uzasadnienia ustnie lub na piśmie.

2. Usunięcie z rejestru

Odpowiedzialność za ocenę kryteriów oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy spoczywa wyłącznie na Komitecie ds. Sierocych Produktów Leczniczych. COMP odpowiada za wydawanie opinii naukowych dotyczących wstępnego oznaczenia. Ponieważ wstępne oznaczenie prowadzi do włączenia danego produktu leczniczego do Rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty, wynika z tego, że usunięcie z rejestru zgodnie z art. 5 ust. 12 lit. b) powinno odbywać się zgodnie z tą samą procedurą, w ramach której Komisja wydaje decyzję w odpowiedzi na opinię naukową. Decyzja ta jest częścią decyzji dotyczącej przyznania lub zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu⁽¹⁾.

3. Ponowna ocena kryteriów oznaczenia jako sierociego produktu leczniczego w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – faza przed dopuszczeniem

Z zasady uznaje się, że najbardziej odpowiednim momentem, aby ponownie rozważyć oznaczenie, jest okres tuż przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w trakcie oczekiwania na pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Jeżeli Europejska Agencja Leków otrzymuje równocześnie dwa wnioski o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego stanu chorobowego, mogą one nie pozostawać równoległe. W takich przypadkach wykazanie znaczącej korzyści drugiego produktu w porównaniu do pierwszego produktu może być trudne ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji.

Jeżeli dwa wnioski są oceniane przez CHMP jednocześnie, sponsor drugiego produktu nie powinien być zobowiązany do wykazania znaczącej korzyści w porównaniu do pierwszego produktu.

Z drugiej strony, jeżeli zawiadomienie o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu zostało opublikowane w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* w momencie ponownej oceny kryteriów oznaczenia przez COMP, to drugi sponsor powinien przedstawić dane wskazujące na znaczącą korzyść w porównaniu do pierwszego produktu. Znacząca korzyść może się opierać na porównaniu pośrednim.

4. Wpływ usunięcia z rejestru Wspólnoty na procedurę wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Jeżeli oznaczony produkt leczniczy zostaje usunięty z rejestru po złożeniu przez sponsora do Agencji wniosku o dopuszczenie do obrotu, może on mimo wszystko otrzymać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii. Produkt taki nie będzie jednak uprawniał do jakichkolwiek dalszych korzyści na podstawie rozporządzenia w sprawie sierocych produktów leczniczych (np. wyłączność na rynku i obniżenie opłat w przyszłości). Z drugiej strony żadna korzyść uzyskana przed usunięciem z rejestru, taka jak obniżka opłat, nie może zostać odzyskana.

5. Moment oznaczenia i przeniesienie na rzecz innego sponsora

Art. 5 ust. 1 przewiduje, że „celem uzyskania oznaczenia produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego, sponsor przedkłada Agencji wniosek na dowolnym etapie opracowania produktu leczniczego, zanim złożony zostanie wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu”.

⁽¹⁾ Zob. sprawa T-140/12, Teva Pharma BV przeciwko EMA i Komisji Europejskiej, ECLI:UE:T:2015:41, pkt 53.

Art. 5 ust. 11 stanowi, że oznaczenie może zostać przeniesione na innego sponsora.

Z art. 5 ust. 1 w związku z ust. 11 wynika, że w odniesieniu do dowolnego produktu leczniczego sponsor może otrzymać tylko jedno oznaczenie jako sierocego produktu leczniczego na dany stan chorobowy. Jednak jeden produkt leczniczy może być objęty badaniami dotyczącymi kilku rzadkich i nietypowych stanów chorobowych. Nowe późniejsze postaci i drogi podania sierocego produktu leczniczego, który został już dopuszczony, wchodzą w zakres istniejącego oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy. Ponadto nie jest możliwe przeniesienie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy na rzecz sponsora, który uzyskał już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego produktu leczniczego i stanu chorobowego. Wszelka dodatkowa postać farmaceutyczna powinna zostać uznana w drodze zmiany istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli sponsor złoży wniosek o odrębne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, aby ustalić różnicę pomiędzy dwoma postaciami farmaceutycznymi i uniknąć błędów w stosowaniu leku, odrębne pozwolenie będzie podlegało takiemu samemu okresowi wyłączności na rynku.

D. ZAKRES UNIJNEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU (ART. 7 UST. 3)

1. Oznaczony stan chorobowy a zatwierdzone wskazanie

W art. 7 ust. 3 stwierdza się, że „pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla sierocego produktu leczniczego obejmuje jedynie te wskazania terapeutyczne, które będą spełniać kryteria określone w art. 3”.

Należy odróżnić procedurę oznaczania od procedury udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego. Podlegają one innym kryteriom, dlatego decyzje podejmowane w sprawie oznaczonego stanu chorobowego i zatwierdzonego wskazania terapeutycznego mogą być różne. Oceniając wniosek o oznaczenie, COMP powinien traktować rzadką chorobę szeroko, aby uniknąć oznaczeń odnoszących się do sztucznych podzbiorów danego stanu chorobowego.

Podniesiono kwestię, czy w ramach procedury wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwe jest dopuszczenie wskazania terapeutycznego, które różni się od stanu chorobowego przyjętego w ramach procedury oznaczania. Aby utrzymać oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy i płynące z niego korzyści, uznaje się za konieczne, aby wskazania terapeutyczne – zarówno to objęte wnioskiem, jak i to ostatecznie zatwierdzone – wchodziły w zakres oznaczonego rzadkiego stanu chorobowego. Aby to zapewnić, sponsor może wystąpić z wnioskiem o zmianę decyzji o oznaczeniu. Zmiana jest możliwa, jeżeli nowy stan w niewielkim stopniu różni się od pierwotnie oznaczonego stanu. Jeśli zmiana oznaczenia nie zostanie przyjęta przez COMP lub jeśli sponsor nie złoży wniosku o zmianę oznaczenia, dopuszczone wskazanie nie zostanie oznaczone jako „wskazanie sieroce”.

W przypadku gdy wskazanie terapeutyczne zatwierdzone w procedurze udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest podzbiorem oznaczonego rzadkiego stanu chorobowego, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może korzystać z wyłączności na rynku dla danego produktu w odniesieniu do tego wskazania. Jeżeli ten sam sponsor składa później wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące drugiego podzbioru danego stanu chorobowego, produkt nie będzie uprawniał do korzystania z jakiegokolwiek dodatkowego okresu wyłączności na rynku w odniesieniu do tego drugiego zatwierdzonego wskazania, tj. drugie wskazanie zostanie objęte wyłącznością na rynku przyznaną we wstępnym pozwoleniu. Nie narusza to praw innego sponsora, który składa wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczący drugiego podzbioru oznaczonego rzadkiego stanu chorobowego.

Zgodnie z art. 7 ust. 3 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla sierocego produktu leczniczego obejmuje jedynie te wskazania terapeutyczne, które spełniają kryteria oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy. Ta ogólna zasada ma zastosowanie do wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ale także do późniejszych zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego. W celu zapewnienia zgodności, jeżeli konkretny zakres takiej zmiany budzi w tym względzie uzasadnione i poważne wątpliwości, sponsor powinien zostać poproszony o przedstawienie dowodów na spełnienie kryteriów oznaczenia.

Może się zdarzyć, że „znacząca korzyść” nie zostanie potwierdzona w znaczeniu ogólnym, obejmującym wszystkie potencjalne zastosowania w ramach rzadkiego stanu chorobowego, ale tylko w odniesieniu do niektórych podzbiorów pacjentów lub wskazań. W związku z tym na wstępnym etapie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu znacząca korzyść może ograniczać się do leczenia drugiej linii. W takich okolicznościach wstępne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego może ograniczać się do takiego wskazania terapeutycznego jak leczenie drugiej linii. Jednak po jego zatwierdzeniu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może chcieć rozszerzyć stosowanie produktu na dalsze wskazania terapeutyczne w ramach tego samego rzadkiego stanu chorobowego lub zmienić wskazanie na leczenie pierwszej linii na podstawie nowych dowodów. Ze względu na dobro pacjentów tego rodzaju rozszerzenia wskazania terapeutycznego należy wspierać, jednak właściwe organy mogą wymagać potwierdzenia znaczącej korzyści tej poważnej zmiany w porównaniu do istniejących metod leczenia, aby zapewnić, by zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego była zgodna z art. 7 ust. 3. Weryfikacja taka powinna obejmować procedury regulacyjne dotyczące dodania nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacji istniejącego wskazania (np. poważne zmiany typu II lub rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

2. Oddzielne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

W art. 7 ust. 3 zezwala się sponsorowi sierocemu produktowi leczniczemu na „oddzielne wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla innych wskazań, pozostających poza zakresem niniejszego rozporządzenia”. Z drugiej strony posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego niebędącego produktem sierocym może również opracować ten produkt do stosowania w oznaczonym rzadkim stanie chorobowym i uzyskać dla tego nowego wskazania oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy. W obu przypadkach art. 7 ust. 3 wymaga, aby pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierocych produktów leczniczych były rozpatrywane oddzielnie od produktów leczniczych niebędących produktami sierocymi, aby zagwarantować pewność prawa w zakresie korzyści z wyłączności na rynku uzyskiwanych zgodnie z omawianym rozporządzeniem.
