

Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με ορισμένες πτυχές της εφαρμογής του άρθρου 8 παράγραφοι 1 και 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000: αξιολόγηση της ομοιότητας φαρμάκων σε σχέση με εγκεκριμένα ορφανά φάρμακα που επωφελούνται από εμπορική αποκλειστικότητα και αίτηση για παρέκκλιση από την εν λόγω εμπορική αποκλειστικότητα

(2008/C 242/08)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, η Επιτροπή εκδίδει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή του άρθρου 8 του κανονισμού. Η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή ανταποκρίνεται στην απαίτηση αυτή, καθώς παρέχει καθοδήγηση για την εφαρμογή του άρθρου 8 παράγραφοι 1 και 3 του εν λόγω κανονισμού.

Η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή πρέπει να μελετηθεί σε συνδυασμό με τις ακόλουθες πράξεις:

- τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα ορφανά φάρμακα,
- τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής για τη θέσπιση διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των κριτηρίων για το χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου και τους ορισμούς των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη»,
- την ανακοίνωση της Επιτροπής για τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα ορφανά φάρμακα ⁽¹⁾, στο εξής «η ανακοίνωση της Επιτροπής».

Σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, στην περίπτωση που χορηγείται άδεια κυκλοφορίας ορφανού φαρμάκου είτε βάσει της κεντρικής διαδικασίας είτε σε όλα τα κράτη μέλη, επί 10 έτη από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η Κοινότητα και τα άλλα κράτη μέλη **δεν δέχονται άλλη αίτηση άδειας κυκλοφορίας** ούτε χορηγούν άδεια κυκλοφορίας ούτε αποδέχονται συμπληρωματική αίτηση για χορηγήσιμη άδεια κυκλοφορίας για **παρόμοιο φάρμακο**, όσον αφορά την ίδια θεραπευτική ένδειξη (η **καλούμενη δεκαετής εμπορική αποκλειστικότητα**) ⁽²⁾. Οι περιπτώσεις «αίτησης άδειας κυκλοφορίας» και «συμπληρωματικής αίτησης για χορηγήσιμη άδεια κυκλοφορίας» θα αναφέρονται και οι δύο στο εξής ως «αίτηση άδειας κυκλοφορίας».

Όσον αφορά το άρθρο 8 παράγραφος 1, η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχει καθοδήγηση ως προς τα ακόλουθα ερωτήματα:

Ποια είναι τα κριτήρια που ισχύουν για την αξιολόγηση της ομοιότητας των φαρμάκων; Βλέπε τμήμα 2 στη συνέχεια.

Ποια είναι η διαδικασία που χρησιμοποιούν οι αρμόδιες αρχές για την αξιολόγηση της ομοιότητας; Βλέπε τμήμα 3 στη συνέχεια.

Στο άρθρο 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 περιγράφονται τρεις περιπτώσεις παρέκκλισης από την εμπορική αποκλειστικότητα που προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού: α) συναίνεση του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας· β) ανικανότητα του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας να προμηθεύσει επαρκείς ποσότητες· γ) το δεύτερο

φάρμακο είναι ασφαλέστερο, αποτελεσματικότερο ή υπερέχει καθ' οιονδήποτε άλλο τρόπο από κλινική άποψη.

Όσον αφορά το άρθρο 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχει καθοδήγηση ως προς τα ακόλουθα ερωτήματα:

Ποια είναι η διαδικασία που ακολουθείται για να αξιολογηθεί κατά πόσον ισχύει μία από τις παρεκκλίσεις; Βλέπε τμήμα 3 στη συνέχεια.

2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑΣ

Στο άρθρο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής παρατίθενται οι ακόλουθοι ορισμοί:

- ως «παρόμοιο φάρμακο» νοείται το φάρμακο που περιέχει **παρόμοια δραστική ουσία** ή ουσίες όπως αυτή(-ές) που περιέχεται(-ονται) σε ορφανό φάρμακο που κυκλοφορεί επί του παρόντος και η (οι) οποία(-ες) προορίζεται(-ονται) για την **ίδια θεραπευτική ένδειξη**,
- ως «παρόμοια δραστική ουσία» νοείται η πανομοιότυπη δραστική ουσία, ή η δραστική ουσία με τα **ίδια κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά** (αλλά όχι αναγκαστικά ίδια όλα τα μοριακά χαρακτηριστικά) και η οποία δρα μέσω του **ιδίου μηχανισμού**. Στη συνέχεια, ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής δίνει συγκεκριμένα παραδείγματα,
- ως «δραστική ουσία» νοείται η ουσία που έχει φυσιολογική ή φαρμακολογική δράση.

Με βάση τους ορισμούς που δίνονται στο άρθρο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000, η αξιολόγηση της ομοιότητας δύο φαρμάκων βάσει του άρθρου 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 λαμβάνει υπόψη τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά, το μηχανισμό δράσης και τη θεραπευτική ένδειξη. Εάν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές ως προς ένα ή περισσότερα από αυτά τα κριτήρια, τότε τα δύο προϊόντων θα θεωρηθεί ότι δεν είναι παρόμοια. Τα κριτήρια αυτά εξετάζονται αναλυτικότερα παρακάτω.

Η κοινή διεθνής ονομασία (INN) ενδέχεται να παρέχει αρχικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ομοιότητας των μοριακών δομικών χαρακτηριστικών και του μηχανισμού δράσης. Στο πλαίσιο του συστήματος INN, τα ονόματα των ουσιών που συνδέονται με τη φαρμακοποιία μπορούν να δείχνουν τη μεταξύ τους σχέση με τη χρήση ενός κοινού «επιθέματος»/υποόρου.

2.1. Ίδια κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά

Οι ακόλουθες, γενικές παρατηρήσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των μοριακών δομικών χαρακτηριστικών της δραστικής ουσίας (αν και για τα μακρομόρια, ιδιαίτερα πολύπλοκα βιολογικά φάρμακα, ενδέχεται να μην ισχύουν όλες οι παρακάτω παρατηρήσεις).

⁽¹⁾ ΕΕ C 178 της 29.7.2003, σ. 2.

⁽²⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1) ορίζει ότι για τα φάρμακα που χαρακτηρίζονται ορφανά φάρμακα, εάν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια του παιδιατρικού κανονισμού, η δεκαετής περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 θα παρατείνεται σε δώδεκα έτη (βλέπε άρθρο 37 του εν λόγω κανονισμού).

Ο αιτών πρέπει να αποδείξει την προτεινόμενη δομή του μορίου ως εξής:

- τα αποδεικτικά στοιχεία που συνδέονται με την επίδειξη της δομής πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά με μη αμφίσημες δισδιάστατες και τρισδιάστατες γραφικές απεικονίσεις, εφόσον αυτό είναι δυνατό,
- στο βαθμό του δυνατού, η δραστική ουσία πρέπει να περιγράφεται ακριβώς με τη χρήση συστηματικής ορολογίας, π.χ. ορολογία IUPAC ⁽¹⁾ ή CAS ⁽²⁾,
- στην περίπτωση που οι δραστικές ουσίες έχουν συνιστώμενη ονομασία INN, πρέπει να προσκομίζονται οι δομές και οι εκδόσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω στοιχεία δεν δοθεί ή δεν είναι διαθέσιμο, πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση.

Τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά του προϊόντος πρέπει να περιγράφονται με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία και σε σύγκριση με τα χαρακτηριστικά του εγκεκριμένου ορφανού φαρμάκου. Επισημαίνεται ότι ορισμένες διαφορές που παρατηρούνται ως προς τη δομή ενδέχεται να φαίνονται σημαντικές στην κρυσταλλική μορφή του μορίου (βάσει των στοιχείων της ακτινογραφίας). Ωστόσο, δεδομένου ότι τα μόρια ασκούν τη βιολογική τους δράση σε διαλυμένη μορφή οι διαφορές αυτές που παρατηρούνται σε κρυσταλλική μορφή ενδέχεται να μην έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ομοιότητας.

Είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν προγράμματα λογισμικού για τη μέτρηση του βαθμού της δομικής ομοιότητας των μορίων· πολλά από αυτά επιτρέπουν την «αναζήτηση ομοιότητας» για τον εντοπισμό μορίων που έχουν κοινά ή παρόμοια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά (δισδιάστατα ή τρισδιάστατα).

2.2. Ίδιος μηχανισμός δράσης

Ο **μηχανισμός δράσης** της δραστικής ουσίας αποτελεί τη λειτουργική περιγραφή της αλληλεπίδρασης της ουσίας με το φαρμακολογικό **στόχο** που συνεπάγεται μια φαρμακοδυναμική **δράση**. Στην περίπτωση που ο μηχανισμός δράσης δεν είναι απόλυτα γνωστός, εναπόκειται στον αιτούντα να αποδείξει ότι οι δύο δραστικές ουσίες δεν δρουν μέσω των ίδιων μηχανισμών.

Δύο δραστικές ουσίες μπορεί να θεωρείται ότι έχουν τον **ίδιο μηχανισμό δράσης**, μόνον εάν έχουν και οι δύο τον ίδιο φαρμακολογικό στόχο και τις ίδιες φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Παράγοντες που δεν είναι σημαντικοί όσον αφορά το μηχανισμό δράσης είναι οι διαφορές μεταξύ δύο ουσιών ως προς τα εξής:

- τον τρόπο χορήγησης,
- τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες,
- την ισχύ, ή
- την κατανομή στον ιστό-στόχο.

Ένα προ-φάρμακο θεωρείται ότι έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης με το δραστικό μεταβολίτη του.

⁽¹⁾ Διεθνής Ένωση Θεωρητικής και Εφαρμοσμένης Χημείας.

⁽²⁾ Chemical Abstracts Service, που αποτελεί τμήμα της Αμερικανικής Χημικής Εταιρείας.

Φαρμακολογικός στόχος είναι συνήθως ένας υποδοχέας, ένα ένζυμο, ένας δίαυλος, ένας φορέας ή μια διακυτταρική διαδικασία ζεύσης.

Φαρμακοδυναμική δράση είναι η δράση της δραστικής ουσίας στο σώμα (π.χ. βραδυκαρδία). Για την αξιολόγηση της ομοιότητας του δεύτερου φαρμάκου με εγκεκριμένο ορφανό φάρμακο, η φαρμακοδυναμική δράση που συνδέεται με το «μηχανισμό δράσης» είναι η **πρωταρχική** φαρμακοδυναμική δράση της δραστικής ουσίας, που καθορίζει τη θεραπευτική ένδειξη.

Δύο ουσίες με τον ίδιο φαρμακολογικό στόχο μπορεί να επιφέρουν διαφορετική φαρμακοδυναμική δράση ανάλογα με τη θέση του στόχου ή ανάλογα με το αν ο στόχος έχει ενεργοποιηθεί ή ανασταλεί.

Οι δύο δραστικές ουσίες με την ίδια φαρμακοδυναμική δράση μπορεί να δρουν σε διαφορετικούς φαρμακολογικούς στόχους. Στην περίπτωση που οι δυο αυτές δραστικές ουσίες δρουν σε πολλούς στόχους (συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων του ίδιου υποδοχέα) και έχουν τουλάχιστον έναν κοινό στόχο, πρέπει να εξεταστεί εάν ο (οι) κοινός(-οι) στόχος(-οι) εξηγούν τις πρωταρχικές φαρμακοδυναμικές δράσεις που καθορίζουν τη θεραπευτική ένδειξη ⁽³⁾.

2.3. Ίδια θεραπευτική ένδειξη

Η θεραπευτική ένδειξη ενός ορφανού φαρμάκου καθορίζεται από την άδεια κυκλοφορίας και πρέπει να εμπίπτει στο πεδίο της (πιθανώς ευρύτερης) χαρακτηρισθείσας ορφανής πάθησης, βλέπε τμήμα Γ1 της ανακοίνωσης της Επιτροπής.

Εάν ένα ορφανό φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για ένδειξη που αποτελεί σκέλος της χαρακτηρισθείσας πάθησης, η αίτηση άδειας κατηγορίας για δεύτερο φάρμακο, για το οποίο υποστηρίζεται ότι καλύπτει διαφορετική θεραπευτική ένδειξη και, συνεπώς, άλλο σκέλος της ίδιας χαρακτηρισθείσας ορφανής πάθησης, θα πρέπει να αποδειχθεί ότι η διαφορά μεταξύ των δύο σκελών είναι ουσιαστική από κλινική άποψη. Εάν υπάρχει επικάλυψη των πληθυσμών-στόχων των δύο εικαζόμενων διαφορετικών θεραπευτικών ενδείξεων, ο δεύτερος αιτών θα πρέπει να προσκομίσει στην αρμόδια αρχή εκτίμηση του εύρους της επικάλυψης. Το εύρος της επικάλυψης θα αποτελέσει σημαντικό παράγοντα προκειμένου η αρχή να εξακριβώσει εάν ευσταθεί ο ισχυρισμός περί δύο διαφορετικών θεραπευτικών ενδείξεων.

3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΑΡΕΚΚΛΙΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΒΛΕΠΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 8 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 3

3.1. Αρμόδια αρχή

Σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, η **Κοινότητα και τα κράτη μέλη** δεν αποδέχονται, για περίοδο δέκα ετών, ουδεμία αίτηση άδειας κυκλοφορίας για φάρμακο (στο εξής «δεύτερο φάρμακο») το οποίο είναι παρόμοιο με εγκεκριμένο ορφανό φάρμακο (στο εξής «πρώτο φάρμακο»).

⁽³⁾ Για παράδειγμα: οι ουσίες ατενολόλη και προπρανολόλη θα θεωρηθεί ότι έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης όσον αφορά την ένδειξη τους για την υπέρταση, ακόμα και αν έχουν διαφορετική επιλεκτικότητα και ισχύ στο επίπεδο του β1-υποδοχέα και β2-υποδοχέα. Αντιθέτως, π.χ., οι ουσίες καρβεδιλόλη και μεταπρολόλη δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχουν τον ίδιο μηχανισμό: μολονότι δρουν και οι δύο ως αναστολείς του β-υποδοχέα, οι μηχανισμοί δράσης τους διαφέρουν για τη θεραπεία σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας λόγω του ότι η καρβεδιλόλη έχει επίσης ανασταλτική δράση για τον α-υποδοχέα.

Η αρχή που είναι αρμόδια για την αξιολόγηση της ομοιότητας και, κατά περίπτωση, της εκπλήρωσης των κριτηρίων για μία από τις παρεκκλίσεις που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 («αρμόδιος φορέας αξιολόγησης») πρέπει να καθοριστεί ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο επιδιώκεται η απόκτηση άδειας κυκλοφορίας για το δεύτερο φάρμακο. Το δεύτερο φάρμακο μπορεί να εγκριθεί είτε σε εθνικό επίπεδο [μη ορφανό φάρμακο (¹)] είτε από κεντρική αρχή (ορφανό ή μη ορφανό φάρμακο).

Για να μπορέσουν να συγκριθούν οι **κεντρικές** αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας του δεύτερου φαρμάκου με το εγκεκριμένο ορφανό φάρμακο, αρμόδιος φορέας αξιολόγησης είναι ο Οργανισμός.

Για αιτήσεις που υποβάλλονται μέσω **εθνικής διαδικασίας, διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή αποκεντρωμένης διαδικασίας**, ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης είναι οι εθνικές αρμόδιες αρχές.

3.2. Επικύρωση

Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας για («δευτερο») φάρμακο το οποίο ενδέχεται να είναι παρόμοιο με εγκεκριμένο ορφανό («πρώτο») φάρμακο θα πρέπει να προσκομίσει τα κατάλληλα στοιχεία για την τεκμηρίωση της θέσης του όσον αφορά την ομοιότητα του δεύτερου φαρμάκου με το πρώτο και, εάν συντρέχει λόγος, να αιτιολογήσει ότι ισχύει μία από τις παρεκκλίσεις που ορίζονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 (βλέπε τμήμα 3.3 «στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται από τον αιτούντα» και τμήμα 3.4 «ταυτοποίηση των σχετικών φαρμάκων ...»).

Η αίτηση για το δεύτερο φάρμακο θα επικυρώνεται από τον αρμόδιο φορέα αξιολόγησης εάν περιέχει τα εν λόγω στοιχεία τεκμηρίωσης/δικαιολογητικά. Οι αιτούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι η επικύρωση ισοδυναμεί με έναν τυπικό έλεγχο (εάν έχουν υποβληθεί όλα τα σχετικά έγγραφα), αλλά δεν προεξοφλεί επ' ουδενί το αποτέλεσμα της ουσιαστικής αξιολόγησης της αίτησής τους.

Εάν η αίτηση αφορά ένα γενόσημο φάρμακο, θεωρείται ότι υπάρχει ομοιότητα. Κατά συνέπεια, η αίτηση δεν μπορεί να επικυρωθεί πριν από το πέρας της περιόδου εμπορικής αποκλειστικότητας εκτός εάν προσκομιστούν δικαιολογητικά για μία από τις παρεκκλίσεις που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3.

3.3. Στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται από τον αιτούντα

Τα στοιχεία που θα επιτρέψουν να αντιμετωπιστεί μια πιθανή «ομοιότητα» και, ενδεχομένως, δικαιολογούν ότι ισχύει μία από τις παρεκκλίσεις που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 πρέπει να υποβάλλονται στην ενότητα 1.7 της αίτησης άδειας κυκλοφορίας.

3.3.1. Ομοιότητα

Όσον αφορά την **ομοιότητα**, στην ενότητα 1.7.1 πρέπει να παρατίθεται έκθεση η οποία περιλαμβάνει τη σύγκριση του φαρμάκου με τα εγκεκριμένα ορφανά φάρμακα στο πλαίσιο της ομοιότητας όπως ορίζεται στο άρθρο 3 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000 και να καταλήγει σε συμπέρασμα σχετικά με τυχόν

(¹) Από τις 20 Νοεμβρίου 2005, τα χαρακτηρισθέντα ορφανά φάρμακα μπορούν να εγκρίνονται μόνον μέσω συγκεντρωτικής διαδικασίας έγκρισης [άρθρο 3 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. Συνεπώς, το δεύτερο φάρμακο μπορεί να εγκριθεί μόνο σε εθνικό επίπεδο, εάν δεν είναι ορφανό φάρμακο.

ομοιότητα ή όχι, εξετάζοντας τα τρία κριτήρια για την αξιολόγηση της ομοιότητας:

- μοριακά δομικά χαρακτηριστικά,
- μηχανισμός δράσης, και
- θεραπευτική ένδειξη.

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στην επεξήγηση των δύο πρώτων κριτηρίων. Εάν ο αιτών ισχυρίζεται ότι τα δύο φάρμακα δεν είναι παρόμοια, πρέπει να παρουσιάσει λόγους για να στηρίξει τον ισχυρισμό του.

3.3.2. Παρεκκλίσεις

Για να υποστηριχθεί ότι ισχύει **μία από τις παρεκκλίσεις** που ορίζονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως γ) του ίδιου κανονισμού, πρέπει να υποβληθούν οι ακόλουθες πληροφορίες στην ενότητα 1.7.2, κατά περίπτωση:

3.3.2.1. Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο α)

Εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού ορφανού φαρμάκου έχει δώσει τη **συγκατάθεση** του στο δεύτερο αιτούντα:

Μια υπογεγραμμένη επιστολή του κατόχου του εγκεκριμένου ορφανού φαρμάκου στην οποία επιβεβαιώνει ότι δίνει τη συγκατάθεση του στο δεύτερο αιτούντα να υποβάλει αίτηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.

3.3.2.2. Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο β)

Εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού ορφανού φαρμάκου **δεν έχει τη δυνατότητα να προμηθεύσει επαρκείς ποσότητες φαρμάκου**:

Μια έκθεση στην οποία θα περιγράφεται για ποιους λόγους η προσφορά του εγκεκριμένου ορφανού φαρμάκου θεωρείται ανεπαρκής, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.

Η έκθεση πρέπει να παρέχει λεπτομερή στοιχεία σχετικά με το πρόβλημα προσφοράς και να εξηγήει για ποιο λόγο δεν ικανοποιούνται οι ανάγκες των ασθενών που εμφανίζουν την ορφανή ένδειξη. Όλοι οι ισχυρισμοί πρέπει να τεκμηριώνονται με ποιοτικές και ποσοτικές αναφορές.

3.3.2.3. Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ)

Εάν ο δεύτερος αιτών μπορεί να αποδείξει, στην αίτησή του, ότι το δεύτερο φάρμακο, αν και παρόμοιο προς το ορφανό φάρμακο που κυκλοφορεί ήδη, είναι ασφαλέστερο, αποτελεσματικότερο ή υπερέχει καθ' οιονδήποτε άλλο τρόπο από **κλινική άποψη**:

Μια κριτική έκθεση η οποία δικαιολογεί γιατί το δεύτερο φάρμακο θεωρείται ότι «υπερέχει από κλινική άποψη» σε σχέση με το εγκεκριμένο ορφανό φάρμακο, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.

Η έκθεση πρέπει να περιέχει σύγκριση των δύο προϊόντων ως προς την «υπεροχή από κλινική άποψη» όπως ορίζεται στο άρθρο 3 παράγραφος 3 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000, με ιδιαίτερη αναφορά στα εξής:

- τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών,
- την επιστημονική βιβλιογραφία.

3.4. Ταυτοποίηση σχετικών φαρμάκων για τη διενέργεια του ελέγχου της ομοιότητας

Για κάθε αίτηση άδειας κυκλοφορίας, ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει να ελέγξει ποια εγκεκριμένα ορφανά φάρμακα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την αξιολόγηση της πιθανής ομοιότητας. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να διενεργηθεί **πριν από την επικύρωση** της αίτησης.

Εάν ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης διαπιστώσει, πριν από την επικύρωση, ότι υπάρχει ζήτημα πιθανής ομοιότητας που δεν εξετάζεται από τον αιτούντα, θα ζητηθεί από τον αιτούντα να ολοκληρώσει την αίτησή του με στοιχεία σχετικά με την «ομοιότητα» και, ενδεχομένως, σχετικά με μία από τις παρεκκλίσεις που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3. Η αίτηση θα επικυρωθεί μόνον εφόσον ο αιτών υποβάλει είτε έκθεση στην οποία αιτιολογεί τη μη ομοιότητα είτε στοιχεία που δικαιολογούν μία από τις παρεκκλίσεις του άρθρου 8 παράγραφος 3, βλ. παραπάνω στο σημείο 3.3 «πληροφορίες που πρέπει να υποβάλλονται από τον αιτούντα».

Δεδομένου ότι μπορεί να μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την επικύρωση της αίτησης έως την έκδοση γνώμης ή τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει να επαναλάβει τον έλεγχο των ενδεχομένως παρόμοιων ορφανών φαρμάκων πριν από τη χορήγηση/τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας: ενδέχεται να έχουν εγκριθεί εν τω μεταξύ νέα ορφανά φάρμακα για την ίδια πάθηση.

Στην περίπτωση **κεντρικής διαδικασίας**, ο Οργανισμός θα επαναλάβει τον έλεγχο για τον εντοπισμό πιθανών παρόμοιων ορφανών φαρμάκων πριν από την έκδοση θετικής γνώμης από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP). Όπου εντοπίζονται επιπρόσθετα ζητήματα πιθανής ομοιότητας, θα ζητείται από τον αιτούντα να υποβάλει περαιτέρω σχετική τεκμηρίωση για την ομοιότητα (και, εφόσον απαιτείται, τεκμηρίωση για να υποστηρίξει ότι εφαρμόζεται μία από τις παρεκκλίσεις του άρθρου 8 παράγραφος 3). Ο χρόνος της διαδικασίας θα σταματήσει έως ότου υποβληθεί η σχετική τεκμηρίωση.

Στην περίπτωση που προκύψει νέο θέμα πιθανής ομοιότητας κατά τη διαδικασία στο επίπεδο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, κατά την προετοιμασία απόφασης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή μπορεί να επαναπέμψει την γνώμη της CHMP στον Οργανισμό για περαιτέρω αξιολόγηση.

3.5. Διαδικασία αξιολόγησης της ομοιότητας και αίτησης για παρέκκλιση βάσει της «υπεροχής από κλινική άποψη»

Ύστερα από τον προσδιορισμό των σχετικών φαρμάκων για τη διενέργεια του ελέγχου της ομοιότητας των φαρμάκων, ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης θα κινηθεί τη διαδικασία αξιολόγησης της ομοιότητας και, εάν με τη γνώμη του καταλήξει στο συμπέρασμα ότι υφίσταται ομοιότητα, τη διαδικασία για την αξιολόγηση του κατά πόσον πληρούνται τα κριτήρια για παρέκκλιση βάσει του άρθρου 8 παράγραφος 3.

Ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει να αξιολογήσει την «ομοιότητα» και, εάν συντρέχει λόγος, την εκπλήρωση των κριτηρίων για

τη χορήγηση παρέκκλισης λόγω «υπεροχής από κλινική άποψη» παράλληλα με την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

Στην περίπτωση που ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης καταλήξει στο συμπέρασμα, μόνον κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, ότι υπάρχει ομοιότητα μεταξύ του υπό εξέταση φαρμάκου και του εγκεκριμένου ορφανού φαρμάκου, θα ζητηθεί τότε από τον αιτούντα να υποβάλει δικαιολογητικά στοιχεία σχετικά με την εκπλήρωση των όρων για μία από τις παρεκκλίσεις του άρθρου 8 παράγραφος 3.

3.5.1. Κεντρική διαδικασία

Η γνώμη της CHMP σχετικά με την «ομοιότητα» των φαρμάκων και, κατά περίπτωση, σχετικά με την «υπεροχή από κλινική άποψη» θα αποτελεί μέρος της γενικής γνώμης για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Στην περίπτωση που αξιολογείται η υπεροχή από κλινική άποψη, η βάση της υπεροχής θα περιγράφεται στην ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης.

Επανεξέταση της γνώμης της CHMP

Αφού η CHMP ολοκληρώσει την αξιολόγηση της ομοιότητας και, κατά περίπτωση, της εκπλήρωσης των κριτηρίων για τη χορήγηση παρέκκλισης βάσει «υπεροχής από κλινική άποψη», ο αιτών μπορεί να ζητήσει την επανεξέταση της γνώμης της CHMP, σύμφωνα με τις αρχές που καθορίζονται του άρθρου 9 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Επιστημονική συμβουλή ή συνδρομή στην κατάρτιση πρωτοκόλλων σχετικών με την ομοιότητα και την υπεροχή από κλινική άποψη

Οι αιτούντες που επιδιώκουν να αναπτύξουν ένα φάρμακο στην περίπτωση που προκύψει ζήτημα ομοιότητας με ένα ορφανό φάρμακο μπορούν να ζητήσουν την επιστημονική συμβουλή (ή τη συνδρομή στην κατάρτιση πρωτοκόλλου) από την CHMP. Στο αίτημά του για παροχή συμβουλής, ο αιτών θα πρέπει να τεκμηριώσει τη θέση του σχετικά με την ομοιότητα και, εάν χρειάζεται, να δικαιολογήσει ότι συντρέχει λόγος για μία από τις παρεκκλίσεις.

Εάν ο αιτών προτίθεται να βασιστεί στην παρέκκλιση λόγω υπεροχής από κλινική άποψη, μπορεί να ζητηθεί, και είναι ενδεδειγμένη, επιστημονική συμβουλή ή συνδρομή στην κατάρτιση πρωτοκόλλου, σχετικά με την καταλληλότητα της μελέτης (των μελετών) που αποσκοπεί (αποσκοπούν) να αποδείξουν την κλινική υπεροχή.

3.5.2. Εθνικές διαδικασίες, διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένες διαδικασίες

Συνιστάται ιδιαίτερα ο αρμόδιος εθνικός φορέας αξιολόγησης στο πλαίσιο μιας διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή μιας αποκεντρωμένης διαδικασίας να ενημερώνει τον Οργανισμό αμέσως μόλις προκύψει ζήτημα ομοιότητας με εγκεκριμένο όργανο φάρμακο. Για να εξασφαλιστεί η συνέπεια της αξιολόγησης της ομοιότητας και της αξιολόγησης της υπεροχής από κλινική άποψη σε όλη την Κοινότητα, θα ήταν σκόπιμο να πραγματοποιείται διαβούλευση μεταξύ της CHMP, του Οργανισμού και της εθνικής αρχής.

Σε κάθε περίπτωση, ο Οργανισμός πρέπει να ενημερώνεται για τα συμπεράσματα της εθνικής αρχής σχετικά με την ομοιότητα και, κατά περίπτωση, σχετικά με την υπεροχή από κλινική άποψη.

3.6. Διαδικασία αίτησης για παρέκκλιση βάσει της ανικανότητας «προμηθείας επαρκών ποσοτήτων»

Για την παρέκκλιση που ορίζεται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 —ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του ορφανού φαρμάκου δεν έχει τη δυνατότητα να προμηθεύσει επαρκείς ποσότητες φαρμάκου— ο αιτών του δεύτερου φαρμάκου θα πρέπει να παράσχει στον αρμόδιο φορέα αξιολόγησης έκθεση στην οποία να δικαιολογεί την εν λόγω παρέκκλιση (βλέπε παραπάνω στο σημείο 3.3 «στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται από τον αιτούντα»).

Ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει να διαβιβάσει την έκθεση του αιτούντος στα (άλλα) κράτη μέλη για παρατηρήσεις. Ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει επίσης να λειτουργήσει ως σύνδεσμος με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού φαρμάκου, καλώντας τον να υποβάλει γραπτώς τα σχόλιά του. Ο αρμόδιος φορέας αξιολόγησης πρέπει να εκδώσει **θέση** σχετικά με την εκπλήρωση των κριτηρίων για τη χορήγηση παρέκκλισης, λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση του αιτούντος καθώς και τα σχόλια που θα λάβει από τα κράτη μέλη και από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Εάν η παρέκκλιση αξιολογείται στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, η θέση αυτή θα αποτελεί μέρος της γνώμης της CHMP.

3.7. Παράλληλη αξιολόγηση δύο αιτήσεων για την ίδια ορφανή πάθηση

3.7.1. Κεντρική διαδικασία

Στην περίπτωση που βρίσκονται σε εξέλιξη, ταυτόχρονα, δύο αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πιθανώς παρόμοια

ορφανά φάρμακα, που ο Οργανισμός έχει λάβει την ίδια στιγμή, μπορεί να συμβούν τα εξής:

Στην πολύ εξαιρετική περίπτωση που οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για την ίδια ορφανή ένδειξη λαμβάνονται την ίδια στιγμή και, αφού εξεταστούν σύμφωνα με τις σχετικές διατάξεις της νομοθεσίας περί φαρμάκων, οι διαδικασίες έγκρισης εξακολουθούν να εξελίσσονται εκ παραλλήλου, δεν είναι αναγκαίο να εκδοθεί γνώμη σχετικά με την ομοιότητα των δύο φαρμάκων.

Αντιθέτως, στην περίπτωση που οι δύο διαδικασίες έγκρισης, για αυτές τις ταυτόχρονες αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας, με βάση την εξέταση κάθε αίτησης επί της ουσίας, δεν εξελιχθούν εκ παραλλήλου, είναι αναγκαίο να εκδοθεί γνώμη σχετικά με την ομοιότητα. Αμέσως μόλις ένα ορφανό φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας, ο αιτών του άλλου (δεύτερου) φαρμάκου θα ενημερώνεται ότι έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για πιθανώς παρόμοιο ορφανό φάρμακο. Θα ζητηθεί από τον εν λόγω αιτούντα έκθεση σχετικά με την «ομοιότητα» και, εάν συντρέχει λόγος, στοιχεία που να δικαιολογούν μία από τις παρεκκλίσεις του άρθρου 8 παράγραφος 3.

3.7.2. Εθνικές διαδικασίες, διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένες διαδικασίες

Στην περίπτωση που ένα φάρμακο έχει χαρακτηριστεί ορφανό και η άδεια κυκλοφορίας του βρίσκεται υπό αξιολόγηση αλλά δεν έχει ακόμα χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η εθνική αρχή μπορεί να προβεί σε παράλληλη αξιολόγηση πιθανώς παρόμοιου [μη ορφανού (!)] φαρμάκου. Καθώς δεν υπάρχει ακόμα εγκεκριμένο ορφανό φάρμακο, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί (χωρίς γνώμη σχετικά με την ομοιότητα).

(!) Βλέπε στο σημείο 31 παραπάνω: από τις 20 Νοεμβρίου 2005 και μετά τα χαρακτηρισθέντα ορφανά φάρμακα μπορούν να εγκρίνονται μόνον με κεντρική διαδικασία έγκρισης.