

Wytyczne w sprawie aspektów stosowania art. 8 ust. 1 i 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000: Procedura oceny podobieństwa produktów leczniczych do dopuszczonych do obrotu sierocych produktów leczniczych korzystających z wyłączości na rynku oraz stosowania odstępstw od wyłączości na rynku

(2008/C 242/08)

1. WPROWADZENIE

Artykuł 8 ust. 5 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 wymaga, aby Komisja opracowała szczegółowe wytyczne w sprawie stosowania art. 8 tego rozporządzenia. Niniejsze wytyczne częściowo spełniają ten wymóg, dostarczając wskazówek dotyczących stosowania art. 8 ust. 1 i 3 tego rozporządzenia.

Niniejsze wytyczne należy czytać łącznie z:

- rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie sierocych produktów leczniczych,
- rozporządzeniem Komisji (WE) nr 847/2000 ustanawiającym przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”,
- komunikatem Komisji dotyczącym rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie sierocych produktów leczniczych⁽¹⁾, dalej: „komunikat Komisji”.

Zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w przypadkach, w których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierociego produktu leczniczego jest wydawane bądź w drodze procedury scentralizowanej, bądź we wszystkich państwach członkowskich, Wspólnota i państwa członkowskie przez okres 10 lat **nie przyjmą innego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**, nie wydadzą takiego pozwolenia ani nie przyjmą wniosku o przedłużenie istniejącego pozwolenia, dla tego samego wskazania terapeutycznego, w odniesieniu do **podobnego produktu leczniczego (tzw. 10-letni okres wyłączości na rynku)**⁽²⁾. „Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu” i „wnioski o przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu” będą dalej nazywane łącznie „wnioskami o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu”.

W odniesieniu do art. 8 ust. 1 niniejsze wytyczne dotyczą następujących kwestii:

Jakie są odpowiednie kryteria oceny podobieństwa produktów leczniczych? Zobacz rozdział 2 poniżej.

Jaką procedurę stosują właściwe organy do oceny podobieństwa? Zobacz rozdział 3 poniżej.

Art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 opisuje trzy typy odstępstw od wyłączości na rynku przewidzianej w art. 8 ust. 1 tego rozporządzenia: a) zgoda podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oryginalnego produktu leczniczego; b) podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu oryginalnego nie jest w stanie dostarczyć wystarczających ilości tego produktu; c) drugi

produkt leczniczy jest bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem przewyższa klinicznie ten pierwszy.

W odniesieniu do art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 niniejsze wytyczne dotyczą następujących kwestii:

Jaka jest odpowiednia procedura oceny, czy zachodzą przesłanki dla jednego z odstępstw? Zobacz rozdział 3 poniżej.

2. ZASADY OGÓLNE OCENY PODOBIEŃSTWA

Artykuł 3 rozporządzenia (WE) nr 847/2000 ustanawia następujące definicje:

- „podobny produkt leczniczy” oznacza produkt leczniczy zawierający **substancję czynną podobną** do substancji zawartych w zatwierdzonym już sierocym produkcie leczniczym i która ma mieć **takie samo wskazanie lecznicze**,
- „podobna substancja czynna” oznacza identyczną substancję czynną lub substancję czynną, która ma **takie same podstawowe cechy struktury molekularnej** (ale niekoniecznie wszystkie takie same cechy struktury molekularnej) i **taki sam mechanizm działania**. Rozporządzenie (WE) nr 847/2000 podaje następnie konkretne przykłady,
- „substancja czynna” oznacza substancję o działaniu fizjologicznym lub farmakologicznym.

W oparciu o definicje podane w art. 3 rozporządzenia (WE) nr 847/2000 w ocenie podobieństwa między dwoma produktami leczniczymi zgodnie z art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 bierze się pod uwagę podstawowe cechy struktury molekularnej, mechanizm działania oraz wskazanie terapeutyczne. Jeżeli według co najmniej jednego z tych kryteriów występują znaczące różnice, dane dwa produkty nie są uważane za podobne. Poniżej podane są szczegółowe wyjaśnienia tych trzech kryteriów.

Wstępnych informacji podczas oceny podobieństwa cech struktury molekularnej i mechanizmu działania może dostarczyć międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (INN). W systemie INN nazwy substancji farmakologicznych mogą wskazywać na związki między nimi przez stosowanie wspólnego przyrostka lub rdzenia.

2.1. Takie same podstawowe cechy struktury molekularnej

Podczas oceny cech struktury molekularnej substancji czynnej należy wziąć pod uwagę następujące kwestie ogólne (jednak w przypadku makrocząsteczek, szczególnie złożonych biologicznych produktów leczniczych, zastosowanie mogą mieć tylko niektóre z tych kwestii).

⁽¹⁾ Dz.U. C 178 z 29.7.2003, str. 2.

⁽²⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, str. 1) stanowi, że dla produktów leczniczych oznaczonych jako sieroce produkty lecznicze, pod warunkiem spełnienia określonych wymogów dotyczących produktów leczniczych stosowanych w pediatrii, okres 10 lat, o którym mowa w art. 8 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 141/2000, zostaje przedłużony do 12 lat (zob. art. 37 tego rozporządzenia).

Wnioskodawca powinien przedstawić proponowaną budowę cząsteczki w następujący sposób:

- dowody związane z przedstawieniem budowy cząsteczki powinny w miarę możliwości być przedstawione graficznie w postaci jednoznacznych, dwu- i trójwymiarowych modeli,
- substancja czynna powinna w miarę możliwości być opisana precyzyjnie przy użyciu nomenklatury systematycznej, np. IUPAC ⁽¹⁾ lub CAS ⁽²⁾,
- w przypadkach, w których substancja czynna posiada zalecaną nazwę INN, należy przedłożyć struktury i opracowania Światowej Organizacji Zdrowia.

Jeżeli którakolwiek z powyższych informacji nie zostanie przedłożona lub nie jest dostępna, należy podać uzasadnienie.

Podstawowe cechy struktury molekularnej produktu powinny być opisane, poparte dowodami i porównane z cechami sierocego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu. Należy zauważyć, że niektóre różnice w strukturze molekularnej mogą wydawać się znaczące w stanie krystalicznym (np. na obrazach RTG). Ponieważ jednak cząsteczki wywierają swoje działanie biologiczne w roztworze, obserwowane różnice w stanie krystalicznym nie muszą być istotne dla oceny podobieństwa.

W mierzeniu stopnia podobieństwa struktury molekularnej można wykorzystać programy komputerowe; wiele z nich pozwala na „szukanie podobieństwa” w celu zidentyfikowania cząsteczek o wspólnych lub podobnych cechach struktury molekularnej (dwu- lub trójwymiarowej).

2.2. Taki sam mechanizm działania

Mechanizm działania substancji czynnej to funkcjonalny opis interakcji tej substancji z jej **celem** farmakologicznym, wywołującej **skutki** farmakodynamiczne. Jeżeli mechanizm działania nie jest w pełni znany, do obowiązków wnioskodawcy należy wykazanie, że obie substancje czynne nie działają w drodze takiego samego mechanizmu.

Można uznać, że dwie substancje czynne mają **taki sami mechanizm działania** tylko pod warunkiem, że *obie* mają taki sam cel farmakologiczny i wywołują takie same skutki farmakodynamiczne.

Czynnikami nieistotnymi dla mechanizmu działania są różnice między dwiema substancjami pod względem:

- drogi podania,
- właściwości farmakokinetycznych,
- mocy, lub
- dystrybucji w tkankach docelowych.

Przyjmuje się, że przedlek posiada taki sam mechanizm działania, co jego aktywny metabolit.

⁽¹⁾ IUPAC oznacza Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej.

⁽²⁾ CAS to baza zarejestrowanych związków chemicznych, będąca własnością Amerykańskiego Towarzystwa Chemicznego (ACS).

Cel farmakologiczny to zwykle receptor, enzym, kanał, nośnik lub proces sprzęgania wewnątrzkomórkowego.

Działanie farmakodynamiczne to działanie substancji czynnej na organizm (np. bradykardia). Dla celów oceny podobieństwa drugiego produktu z dopuszczonym do obrotu sierocym produktem leczniczym działanie farmakodynamiczne istotne dla „mechanizmu działania” to *pierwotne* działanie farmakodynamiczne substancji czynnej, które determinuje wskazanie terapeutyczne.

Dwie substancje oddziałujące na ten sam cel farmakologiczny mogą wywoływać różne działanie farmakodynamiczne, zależnie od lokalizacji celu lub od tego, czy cel jest pobudzany czy hamowany.

Dwie substancje czynne o tym samym działaniu farmakodynamicznym mogą oddziaływać na dwa różne cele farmakologiczne. Jeżeli te dwie substancje oddziałują na różne cele (także podtypy tego samego receptora) i *mają przynajmniej jeden wspólny cel*, należy rozważyć, czy wspólny cel (cele) wyjaśnia pierwotne działanie farmakodynamiczne, które determinuje wskazanie terapeutyczne ⁽³⁾.

2.3. Takie samo wskazanie terapeutyczne

Wskazanie terapeutyczne sierocego produktu leczniczego jest określone przez pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i musi mieścić się w ramach (możliwie szerszego) określenia stanu chorobowego, do którego leczenia przewidziany jest dany produkt leczniczy (por. rozdział C.1 komunikatu Komisji).

Jeżeli dla sierocego produktu leczniczego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na wskazanie, które jest podtypem danego stanu chorobowego, wówczas we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu drugiego produktu, który zdaniem wnioskodawcy ma inne wskazanie terapeutyczne, a tym samym obejmuje inny podtyp tego samego stanu chorobowego, co w przypadku produktu sierocego, należy dowieść, że różnica między tymi oboma podtypami jest klinicznie istotna. Jeżeli populacje docelowe dwóch rzekomo różnych wskazań terapeutycznych pokrywają się, drugi wnioskodawca musi przedłożyć właściwym organom oszacowanie zakresu, w jakim populacje te się pokrywają. Zakres ten będzie miał dla tych organów istotne znaczenie dla ustalenia, czy można utrzymać twierdzenie o dwóch różnych wskazaniach terapeutycznych.

3. PROCEDURA OCENY PODOBIEŃSTWA I STOSOWANIA ODSTĘPSTW ZGODNIE Z ART. 8 UST. 3

3.1. Właściwy organ

Zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 **Wspólnota i państwa członkowskie** przez okres 10 lat nie przyjmą wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (zwanego dalej „drugim produktem”), który jest podobny do dopuszczonego do obrotu sierocego produktu leczniczego (zwanego dalej „pierwszym produktem”).

⁽³⁾ Na przykład: Należałoby uznać, że atenolol i propranolol mają taki sam mechanizm działania, uwzględniając ich wskazanie w leczeniu nadciśnienia, nawet jeżeli wykazują różną selektywność i moc na poziomie receptora β_1 i β_2 . Z drugiej strony, na przykład, należałoby uznać, że karwedilol i metoprolol nie mają takiego samego mechanizmu działania: chociaż oba blokują aktywność receptora β , ich mechanizmy działania różnią się w leczeniu ciężkiej zastoinowej niewydolności serca ze względu na dodatkowe działanie karwedilolu w postaci blokowania receptora α .

Organ właściwy do oceny podobieństwa i, w odpowiednich przypadkach, oceny wystąpienia przesłanek dla jednego z odstępstw określonych w art. 8 ust. 3 („właściwy organ oceniający”) należy ustalić zależnie od procedury dopuszczenia do obrotu drugiego produktu. Drugi produkt leczniczy może zostać dopuszczony do obrotu albo w drodze procedury krajowej (produkt inny niż sierocy produkt leczniczy⁽¹⁾), albo w drodze procedury scentralizowanej (sierocy produkt leczniczy lub inny produkt).

Właściwym organem oceniającym dla wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu drugiego produktu, porównywanego z dopuszczonym sierocym produktem leczniczym, w drodze procedury **scentralizowanej** jest Agencja.

Właściwymi organami oceniającymi dla wniosków składanych w drodze **procedury krajowej, wzajemnego uznawania albo procedury zdecentralizowanej** są odpowiednie organy krajowe.

3.2. Kontrola formalna

Wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu („drugiego”) produktu potencjalnie podobnego do dopuszczonego sierociego („pierwszego”) produktu leczniczego musi przedłożyć odpowiednią dokumentację dotyczącą jego opinii na temat podobieństwa drugiego produktu do pierwszego produktu i, w razie potrzeby, uzasadnienie, że występują przesłanki dla jednego z odstępstw określonych w art. 8 ust. 3 (zob. rozdział 3.3 „Informacje składane przez wnioskodawcę” i rozdział 3.4 „Identyfikacja odpowiednich produktów ...”).

Wniosek dotyczący drugiego produktu zostanie poddany kontroli formalnej przez właściwy organ oceniający pod względem obecności we wniosku dokumentacji lub uzasadnienia. Wnioskodawcy powinni być świadomi, że kontrola formalna oznacza sprawdzenie, czy wszystkie istotne dokumenty zostały złożone, ale nie pozwala na przewidzenie wyników merytorycznej oceny wniosku.

Jeżeli wniosek dotyczy generycznego produktu leczniczego, podobieństwo jest zakładane. W rezultacie wniosek nie może pomyślnie przejść kontroli formalnej przed zakończeniem okresu wyłączności na rynku, chyba że przedłożone zostanie uzasadnienie wskazujące na wystąpienie przesłanek dla jednego z odstępstw określonych w art. 8 ust. 3.

3.3. Informacje składane przez wnioskodawcę

Informacje odnoszące się do ewentualnego „podobieństwa” oraz, w odpowiednich przypadkach, potwierdzające, że zastosowanie mają przesłanki dla jednego z odstępstw określonych w art. 8 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000, należy podawać w module 1.7 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

3.3.1. Podobieństwo

W przypadku **podobieństwa** do modułu 1.7.1 należy dołączyć sprawozdanie porównujące dany produkt z dopuszczonym do obrotu sierocym produktem medycznym pod kątem podobieństwa, zgodnie z definicją w art. 3 ust. 3 rozporządzenia (WE)

⁽¹⁾ Od dnia 20 listopada 2005 r. oznaczone sierocy produkty lecznicze mogą być dopuszczane do obrotu wyłącznie w drodze procedury scentralizowanej (art. 3 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004). W ten sposób drugi produkt może zostać dopuszczony do obrotu wyłącznie w drodze procedury krajowej, o ile nie jest to sierocy produkt leczniczy.

nr 847/2000, i zakończone wnioskami dotyczącymi istnienia podobieństwa lub jego braku, uwzględniającymi trzy kryteria oceny podobieństwa:

- podstawowe cechy struktury molekularnej,
- mechanizm działania, oraz
- wskazanie terapeutyczne.

Szczególny nacisk należy położyć na wyjaśnienie dwóch pierwszych kryteriów. Jeżeli wnioskodawca twierdzi, że dwa produkty nie są podobne, powinien podać dowody na poparcie tego twierdzenia.

3.3.2. Odstępstwa

W celu potwierdzenia wystąpienia przesłanek dla **jednego z odstępstw** określonych w art. 8 ust. 3 lit. a)–c) tego samego rozporządzenia w module 1.7.2 należy w odpowiednich przypadkach podać następujące informacje:

3.3.2.1. Art. 8 ust. 3 lit. a)

Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego sierociego produktu leczniczego udzielił **zgody** drugiemu wnioskodawcy:

Pismo podpisane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego sierociego produktu leczniczego, potwierdzające zgodę na złożenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez drugiego wnioskodawcę zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

3.3.2.2. Art. 8 ust. 3 lit. b)

Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego sierociego produktu leczniczego **nie jest w stanie dostarczać wystarczających ilości** produktu:

Sprawozdanie wyjaśniające, dlaczego podaż sierociego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu została uznana za niewystarczającą zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

Sprawozdanie to powinno zawierać szczegóły problemów z podażą oraz wyjaśnienie, dlaczego potrzeby pacjentów ze wskazaniem do leczenia danym sierocym produktem leczniczym nie są zaspakajane. Wszystkie twierdzenia należy poprzeć dowodami jakościowymi i ilościowymi.

3.3.2.3. Art. 8 ust. 3 lit. c)

Jeżeli drugi wnioskodawca może dowieść we wniosku, że drugi produkt leczniczy, jakkolwiek podobny do sierociego produktu leczniczego już dopuszczonego do obrotu, jest bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem **przewyższa klinicznie** ten pierwszy:

Krytyczne sprawozdanie wyjaśniające, dlaczego uznano, że drugi produkt charakteryzuje się „wyższością kliniczną” względem sierociego produktu leczniczego zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

Sprawozdanie to powinno zawierać porównanie tych dwóch produktów pod względem „wyższości klinicznej” zgodnie z definicją w art. 3 ust. 3 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 847/2000, w szczególności na podstawie:

- wyników badań klinicznych,
- literatury naukowej.

3.4. Identyfikacja odpowiednich produktów do przeprowadzenia kontroli podobieństwa

W przypadku każdego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu właściwy organ oceniający powinien sprawdzić, które dopuszczone sieroce produkty lecznicze należy wziąć pod uwagę na potrzeby oceny ewentualnego podobieństwa. Takiego sprawdzenia należy dokonać po raz pierwszy **przed kontrolą formalną** wniosku.

Jeśli właściwy organ oceniający stwierdzi istnienie pewnej kwestii dotyczącej podobieństwa, której wnioskodawca nie uwzględnił przed kontrolą formalną, wówczas wnioskodawca zostanie poproszony o uzupełnienie wniosku o informacje dotyczące „podobieństwa” oraz, w razie potrzeby, informacje dotyczące przesłanek dla jednego z odstępstw, o których mowa w art. 8 ust. 3. Kontrola formalna wniosku może nastąpić dopiero po złożeniu przez wnioskodawcę bądź sprawozdania uzasadniającego brak podobieństwa, bądź informacji uzasadniających odstępstwo na podstawie jednego z kryteriów wymienionych w art. 8 ust. 3 (zob. powyżej w rozdziale 3.3 „Informacje składane przez wnioskodawcę”).

Ponieważ od czasu kontroli formalnej wniosku do czasu przyjęcia opinii lub wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może upłynąć dużo czasu, właściwy organ oceniający powinien przed wydaniem lub zmianą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ponownie sprawdzić ewentualne podobne sieroce produkty lecznicze — od czasu poprzedniego sprawdzenia nowe sieroce produkty lecznicze mogły zostać dopuszczone do obrotu na tych samych warunkach.

W przypadku **procedury scentralizowanej** Agencja powtórzy sprawdzenie ewentualnych podobnych sierocych produktów leczniczych przed wydaniem opinii przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Jeśli zostaną stwierdzone dodatkowe kwestie dotyczące podobieństwa, wnioskodawca zostanie poproszony o dostarczenie kolejnych odnośnych dokumentów dotyczących podobieństwa (oraz, w razie potrzeby, dokumentów uzasadniających odstępstwo według jednego z kryteriów przewidzianych w art. 8 ust. 3). Bieg terminów obowiązujących w ramach procedury zostanie wstrzymany do czasu dostarczenia wspomnianej dokumentacji.

Jeśli nowa kwestia dotycząca ewentualnego podobieństwa zostanie stwierdzona w ramach procedury na poziomie Komisji Europejskiej podczas przygotowywania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wówczas Komisja może przesłać opinię CHMP z powrotem do Agencji w celu jej dalszej oceny.

3.5. Procedura oceny podobieństwa oraz stosowania odstępstwa ze względu na „wyższość kliniczną”

Po zidentyfikowaniu odnośnych produktów, które należy uwzględnić w kontroli podobieństwa produktów, właściwy organ oceniający rozpocznie procedurę oceny podobieństwa; w przypadku opinii potwierdzającej podobieństwo rozpocznie on procedurę oceny, czy spełnione są przesłanki dla odstępstwa zgodnie z art. 8 ust. 3.

Właściwy organ oceniający powinien ocenić „podobieństwo” oraz, w razie potrzeby, spełnienie przesłanek dla odstępstwa na podstawie „wyższości klinicznej” jednocześnie z oceną jakości, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności danego produktu leczniczego.

Jeśli właściwy organ oceniający dojdzie do wniosku (jedynie w trakcie oceny jakości, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności), że między ocenianym produktem a dopuszczonym już do obrotu sierocym produktem leczniczym istnieje podobieństwo, wówczas wnioskodawca zostanie poproszony o przedstawienie dowodu, że spełnione są przesłanki dla odstępstwa zgodnie z art. 8 ust. 3.

3.5.1. Procedura scentralizowana

Opinia CHMP dotycząca „podobieństwa” oraz, w zależności od przypadku, „wyższości klinicznej” będzie częścią ogólnej opinii dotyczącej jakości, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. W przypadku oceny wyższości klinicznej podstawa dla ustalenia wyższości klinicznej zostanie opisana w europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym.

Ponowne rozpatrzenie opinii CHMP

Po zakończeniu przez CHMP oceny podobieństwa i, w zależności od przypadku, oceny spełnienia przesłanek dla odstępstwa na podstawie „wyższości klinicznej”, wnioskodawca może zwrócić się o ponowne rozpatrzenie opinii CHMP na podstawie zasad określonych w art. 9 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Doradztwo naukowe lub pomoc w kwestiach regulacyjnych w zakresie podobieństwa i wyższości klinicznej

Wnioskodawcy zamierzający opracować produkt, którego mogą dotyczyć kwestie podobieństwa do sierociego produktu leczniczego, mogą zwrócić się do CHMP o doradztwo naukowe (lub pomoc w kwestiach regulacyjnych). Składając prośbę o doradztwo wnioskodawca będzie musiał udokumentować swoje stanowisko w kwestii podobieństwa i w razie potrzeby uzasadnić przesłanki dla odstępstwa zgodnie z jednym z kryteriów.

Jeśli wnioskodawca zamierza ubiegać się o odstępstwo ze względu na wyższość kliniczną, możliwe i zalecane jest zwrócenie się o doradztwo naukowe lub pomoc w kwestiach regulacyjnych w zakresie odpowiedzialności badań mających służyć wykazaniu „wyższości klinicznej”.

3.5.2. Procedura krajowa, wzajemnego uznawania oraz zdecentralizowana

Zdecydowanie zaleca się, aby właściwe krajowe organy oceniające w ramach procedury krajowej, wzajemnego uznawania lub procedury zdecentralizowanej powiadamiały Agencję niezwłocznie o wykryciu potencjalnej kwestii dotyczącej podobieństwa do dopuszczonego sierociego produktu leczniczego. W celu zapewnienia jednolitości oceny podobieństwa i wyższości klinicznej w całej Wspólnocie pożądanym byłoby wprowadzenie procesu konsultacji pomiędzy CHMP a organem krajowym.

Agencja powinna we wszystkich przypadkach być informowana o końcowych wnioskach organu krajowego dotyczących podobieństwa i, w odpowiednich przypadkach, wyższości klinicznej.

3.6. Procedura stosowania odstępstwa ze względu na „niemożność dostarczania wystarczających ilości”

W przypadku ubiegania się o odstępstwo przewidziane w art. 8 ust. 3 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 141/2000 (ze względu na fakt, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego sierocego produktu leczniczego nie jest w stanie dostarczać wystarczających ilości produktu leczniczego) wnioskodawca składający wniosek dotyczący drugiego produktu będzie musiał dostarczyć właściwemu organowi oceniającemu sprawozdanie uzasadniające takie odstępstwo (zob. powyżej w rozdziale 3.3 „Informacje składane przez wnioskodawcę”).

Właściwy organ oceniający powinien rozesłać sprawozdanie wnioskodawcy do (pozostałych) państw członkowskich w celu uzyskania ich uwag. Właściwy organ oceniający powinien również nawiązać kontakt z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego produktu i zwrócić się do niego o przedstawienie uwag na piśmie. Właściwy organ oceniający powinien określić swoje **stanowisko** w kwestii spełnienia kryteriów odstępstwa, uwzględniając sprawozdanie wnioskodawcy oraz uwagi otrzymane od państw członkowskich i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jeśli odstępstwo podlega ocenie w ramach procedury scentralizowanej, stanowisko to powinno być częścią opinii CHMP.

3.7. Równoczesna ocena dwóch wniosków dotyczących produktów sierocych przewidzianych w leczeniu tego samego stanu chorobowego

3.7.1. Procedura scentralizowana

W przypadku gdy Agencja otrzyma w tym samym czasie dwa wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu potencjalnie podobnych sierocych produktów leczniczych, w wyniku czego

dwie procedury będą biec równocześnie, możliwe są następujące scenariusze:

W wysoce wyjątkowym przypadku, gdy w tym samym czasie złożone zostaną wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocych produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu tej samej choroby oraz zgodnie z odpowiednimi przepisami prawodawstwa farmaceutycznego procedury dopuszczania do obrotu będą nadal biec równocześnie, nie jest konieczna opinia o podobieństwie obu produktów.

Natomiast jeśli w odniesieniu do równocześnie przedłożonych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w wyniku niezależnej oceny każdego wniosku, procedury dopuszczenia do obrotu nie biegną jednocześnie, konieczna jest opinia o podobieństwie. Niezwłocznie po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do jednego z tych dwóch produktów, mającego status produktu sierociego, wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie dla drugiego produktu zostanie powiadomiony, że wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu potencjalnie podobnego sierocego produktu leczniczego. Wnioskodawca ten zostanie wezwany do złożenia sprawozdania o „podobieństwie” oraz, w razie potrzeby, przedstawienia dowodu spełnienia przesłanek dla odstępstwa według jednego z kryteriów przewidzianych w art. 8 ust. 3.

3.7.2. Procedura krajowa, wzajemnego uznawania oraz zdecentralizowana

Jeśli dany produkt leczniczy został uznany za sierocy produkt leczniczy, a dopuszczenie go do obrotu jest przedmiotem oceny, ale Komisja Europejska nie wydała jeszcze pozwolenia, wówczas organ krajowy może prowadzić równoczesną ocenę potencjalnie podobnego produktu leczniczego (innego niż sierocy (!)). Ponieważ w danym momencie nie ma jeszcze sierocego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, można wydać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (bez opinii o podobieństwie).

(!) Zobacz w rozdziale 3.1 powyżej: od dnia 20 listopada 2005 r. sierocy produkty lecznicze mogą być dopuszczane do obrotu jedynie w drodze procedury scentralizowanej.