

**RÈGLEMENT (CE) N° 847/2000 DE LA COMMISSION  
du 27 avril 2000**

**établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins <sup>(1)</sup>, et notamment ses articles 3 et 8,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 141/2000 dispose que la Commission adopte les dispositions requises pour la mise en œuvre de l'article 3 ainsi que les définitions des expressions «médicament similaire» et «supériorité clinique».
- (2) Aux fins de l'application de l'article 3 du règlement (CE) n° 141/2000, les promoteurs et le comité des médicaments orphelins pourraient avoir besoin de précisions supplémentaires sur les facteurs devant être pris en considération pour déterminer la prévalence, les perspectives de rendement de l'investissement et la valeur des autres méthodes diagnostiques, préventives et thérapeutiques disponibles.
- (3) Ces renseignements doivent être présentés conformément aux lignes directrices établies par la Commission en application de l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000.
- (4) Étant donné la nature des médicaments concernés et la probabilité que les affections à traiter soient rares, il ne paraît pas opportun de fixer des exigences trop contraignantes pour démontrer le respect des critères.
- (5) L'évaluation des critères visés à l'article 3 doit être fondée sur des renseignements aussi objectifs que possible.
- (6) Les autres mesures communautaires concernant le domaine des maladies rares doivent être prises en considération.
- (7) Afin de garantir le respect des dispositions relatives à l'exclusivité commerciale énoncées à l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000, il y a lieu de définir les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»; ces définitions doivent tenir compte des travaux et de l'expérience du comité des spécialités pharmaceutiques en matière d'évaluation des médicaments ainsi que des avis pertinents du comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux.
- (8) Ces définitions doivent être étayées par les lignes directrices prévues par l'article 8, paragraphe 5, du règlement (CE) n° 141/2000.
- (9) Les présentes dispositions doivent être mises à jour régulièrement à la lumière des connaissances scientifiques et techniques ainsi que de l'expérience acquises dans le

domaine de la désignation et de la réglementation des médicaments orphelins.

- (10) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

**Objet**

Le présent règlement énonce les facteurs à prendre en considération pour l'application de l'article 3 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins et définit les expressions «médicament similaire» et «supériorité clinique» aux fins de l'application de l'article 8 du règlement susmentionné. Le présent règlement est destiné à faciliter l'interprétation du règlement (CE) n° 141/2000 par les promoteurs, le comité des médicaments orphelins et les autorités compétentes.

*Article 2*

**Critère de désignation**

1. *Prévalence d'une affection dans la Communauté*

En vue de démontrer, conformément à l'article 3, paragraphe 1, point a), premier alinéa, du règlement (CE) n° 141/2000, qu'un médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, les règles spécifiques suivantes sont applicables et la documentation mentionnée ci-après est fournie conformément aux lignes directrices établies en application de l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000:

- a) la documentation est accompagnée, s'il en existe, de documents de référence faisant autorité, qui démontrent que la maladie ou l'affection qui justifierait l'administration du médicament ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté au moment où la demande de désignation est introduite;
- b) la documentation contient tous les détails utiles sur l'affection à traiter et démontre, références scientifiques ou médicales à l'appui, que l'affection peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique;
- c) la documentation fournie par le promoteur contient ou fait référence à une analyse bibliographique de la littérature scientifique pertinente et fournit des renseignements issus des bases de données appropriées de la Communauté, le cas échéant. En l'absence de bases de données communautaires, il est possible de faire référence aux bases de données de pays tiers, à condition de procéder aux extrapolations nécessaires;

<sup>(1)</sup> JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

d) si une maladie ou une affection a été étudiée dans le cadre d'autres activités communautaires portant sur les maladies rares, cette information est précisée. Dans le cas de maladies ou d'affections faisant partie de projets qui bénéficient d'un concours financier de la Communauté en vue d'améliorer la connaissance des maladies rares, un extrait adéquat des informations s'y rapportant est fourni, incluant des détails sur la prévalence de la maladie ou de l'affection en question.

## 2. Perspectives de rendement de l'investissement

En vue de démontrer, conformément à l'article 3, paragraphe 1, point a), deuxième alinéa, du règlement (CE) n° 141/2000, qu'un médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement dans la Communauté d'une affection mettant la vie en danger, très invalidante ou grave et chronique et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire, les règles spécifiques suivantes sont applicables et la documentation mentionnée ci-après est fournie conformément aux lignes directrices établies en application de l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000:

- a) la documentation contient tous les détails utiles sur l'affection à traiter et démontre, références scientifiques ou médicales à l'appui, que l'affection peut constituer une menace pour la vie, qu'elle est très invalidante, ou grave et chronique;
- b) la documentation fournie par le promoteur contient des renseignements sur toutes les dépenses supportées par le fabricant durant la mise au point du médicament;
- c) la documentation fournie précise toute subvention, incitation fiscale ou autre disposition de recouvrement de coûts dont le promoteur aurait bénéficié au sein de la Communauté ou dans des pays tiers;
- d) si le médicament est déjà autorisé pour une indication ou si le médicament fait l'objet d'investigations en vue de l'autorisation d'une ou de plusieurs autres indications, la méthode utilisée pour répartir les coûts de développement entre les différentes indications est clairement expliquée et justifiée;
- e) tous les coûts de développement que le promoteur s'attend à encourir après introduction de la demande de désignation sont spécifiés et justifiés;
- f) tous les coûts de production et de commercialisation que le promoteur a encourus précédemment ainsi que ceux qu'il s'attend à encourir pendant les dix premières années suivant l'autorisation du médicament sont spécifiés et justifiés;
- g) une estimation et un justificatif des recettes escomptées des ventes du médicament pendant les dix premières années suivant son autorisation sont fournis;
- h) tous les coûts et recettes sont déterminés conformément aux pratiques comptables généralement acceptées et sont certifiés par un expert-comptable de la Communauté;
- i) la documentation fournie contient des informations sur la prévalence et l'incidence, dans la Communauté, de l'affec-

tion qui justifierait l'administration du médicament, au moment où la demande de désignation est introduite.

## 3. Existence d'autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement

Une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin peut être introduite en application du paragraphe 1 ou du paragraphe 2 du présent article. Que la demande soit introduite en application du paragraphe 1 ou du paragraphe 2, le promoteur doit, en outre, démontrer qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection considérée ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable aux personnes souffrant de cette affection.

En vue de démontrer, conformément à l'article 3, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 141/2000, qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection considérée ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable aux personnes souffrant de cette affection, les règles suivantes sont applicables:

- a) des renseignements détaillés sont fournis sur toute méthode existante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection, ayant été autorisée dans la Communauté, accompagnés de références à la littérature scientifique et médicale ou à toute autre information pertinente. Ces méthodes peuvent consister en médicaments, dispositifs médicaux ou autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisés et utilisés dans la Communauté;
- b) la documentation expose les raisons pour lesquelles les méthodes visées au point a) ne sont pas jugées satisfaisantes  
ou
- c) les raisons pour lesquelles on estime que le médicament faisant l'objet de la demande de désignation procurera un bénéfice notable aux personnes souffrant de l'affection.

## 4. Dispositions générales

- a) Un promoteur souhaitant obtenir la désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin introduit la demande de désignation à n'importe quel stade de développement du médicament avant la demande d'autorisation de mise sur le marché. Une demande de désignation peut, toutefois, être introduite pour une nouvelle indication d'un médicament déjà autorisé. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché distincte, couvrant uniquement la ou les indications orphelines.
- b) Plusieurs promoteurs peuvent obtenir une désignation de médicament orphelin pour un même médicament destiné à prévenir, traiter ou diagnostiquer la même maladie ou affection, à condition qu'une demande de désignation complète, conformément aux lignes directrices visées à l'article 5, paragraphe 3, ait été introduite dans chaque cas.
- c) Lorsqu'un médicament est désigné par le comité des médicaments orphelins, il est fait référence aux critères de désignation visés à l'article 2, paragraphe 1, ou à l'article 2, paragraphe 2, du présent règlement.

## Article 3

**Définitions**

1. Aux fins du présent règlement, les définitions figurant à l'article 2 du règlement (CE) n° 141/2000 sont applicables; on entend par:

— «substance», une substance utilisée dans la fabrication d'un médicament à usage humain tel que défini à l'article 1<sup>er</sup> de la directive 65/65/CEE.

2. Aux fins de l'application de l'article 3 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, on entend par:

— «bénéfice notable», un avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués au patient.

3. Aux fins de l'application de l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, on entend par:

a) «substance active», une substance ayant une activité physiologique ou pharmacologique;

b) «médicament similaire», un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique;

c) «substance active similaire», une substance active identique ou une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire (mais pas nécessairement toutes les caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le même mécanisme,

notamment:

1) isomères, mélange d'isomères, complexes, esters, sels et dérivés non covalents de la substance active originale, ou une substance active qui ne diffère de la substance active originale que par des variations mineures de la structure moléculaire, telle qu'un analogue structural

ou

2) la même macromolécule ou une macromolécule qui ne diffère de la macromolécule originale que par des variations de la structure moléculaire, comme dans le cas de:

2.1) substances protéiques:

— lorsque la différence est due à un problème de traduction ou de transcription,

— lorsque la différence de structure entre les deux est due à des phénomènes post-traductionnels (par exemple, des types de glycosylation différents) ou à des structures tertiaires différentes,

— lorsqu'il n'y a pas de grande différence dans la séquence d'acides aminés. Ainsi, deux substances protéiques pharmacologiquement apparentées du même groupe [par exemple, deux composés biologiques ayant le même sous-radical de dénomination commune internationale (DCI)] seront normalement considérées comme similaires,

— lorsque les anticorps monoclonaux se lient au même épitope; ces substances seront normalement considérées comme similaires;

2.2) substances polysaccharidiques ayant les mêmes motifs saccharidiques répétés, même si le nombre de motifs est différent et même en cas de modifications postpolymérisation (y compris conjugaison);

2.3) substances polynucléotidiques (y compris substances de transgénèse et substances antisens) contenant un ou deux nucléotides distincts:

— lorsqu'il n'y a pas de grande différence dans la séquence nucléotidique des bases puriques ou pyrimidiques ou de leurs dérivés. Ainsi, pour les substances antisens, en cas d'addition ou de suppression de nucléotide(s) n'ayant pas d'influence notable sur la cinétique d'hybridation avec la cible, les substances seront normalement considérées comme similaires. Pour les substances de transgénèse, à moins de différences importantes dans la séquence, les substances seront normalement considérées comme similaires,

— lorsque la différence de structure entre les deux réside dans les modifications du squelette de sucres à base de ribose ou de désoxyribose ou dans le remplacement du squelette par des analogues synthétiques,

— lorsque la différence réside dans le système vecteur ou de transfert;

2.4) substances complexes, partiellement définissables et très proches (par exemple, deux vaccins viraux apparentés ou deux produits de thérapie cellulaire apparentés)

ou

3) la même substance active radiopharmaceutique, ou une qui diffère de la substance originale par le radionucléide, le ligand, le site de marquage ou le mécanisme de liaison entre la molécule et le radionucléide, à condition que le mécanisme d'action soit le même.

d) On entend par «médicament cliniquement supérieur», un médicament qui présente un avantage thérapeutique ou diagnostique notable par rapport aux effets d'un médicament orphelin autorisé, sous un ou plusieurs des angles suivants:

1) efficacité supérieure à celle d'un médicament orphelin autorisé (évaluée d'après l'effet constaté sur un paramètre cliniquement significatif dans des essais cliniques appropriés et bien contrôlés). En règle générale, il s'agit du même type de preuves que celles requises pour étayer une allégation concernant l'efficacité relative de deux médicaments différents. Des essais cliniques comparatifs directs sont généralement nécessaires, mais les comparaisons peuvent également reposer sur d'autres paramètres, y compris des paramètres d'évaluation intermédiaires. En tout état de cause, l'approche méthodologique retenue doit être justifiée

ou

- 2) plus grande innocuité pour une importante proportion de la ou des populations concernées. Dans certains cas, des essais cliniques comparatifs directs seront nécessaires  
ou
- 3) dans les cas exceptionnels où il n'est pas démontré que le médicament présente une efficacité supérieure ou garantit une plus grande innocuité, il est prouvé que le médicament apporte d'une autre façon une contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient.

*Article 4*

**Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le jour suivant celui de son adoption par la Commission et est applicable à partir de cette date.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 27 avril 2000.

*Par la Commission*  
Erkki LIIKANEN  
*Membre de la Commission*

---