

32000R0847

L 103/5

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

28.4.2000

ROZPORZĄDZENIE KOMISJI (WE) NR 847/2000**z dnia 27 kwietnia 2000 r.****ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”**

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 3 i 8,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 wzywa Komisję do przyjęcia przepisów niezbędnych do wykonania art. 3 oraz do przyjęcia definicji „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”.
- (2) W celu wykonania przepisów art. 3 dodatkowe informacje szczegółowe w sprawie czynników, które powinny być wzięte pod uwagę przy ustalaniu chorobowości, prawdopodobnej rentowności inwestycji oraz zadowalającego charakteru alternatywnych metod diagnozowania, zapobiegania i leczenia mogą być pomocne dla sponsorów oraz Komitetu ds. sierocych produktów leczniczych.
- (3) Niniejsze informacje powinny być przedstawiane zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez Komisję na podstawie art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000.
- (4) Z uwagi na charakter danych produktów leczniczych oraz prawdopodobieństwo, że będą one stosowane do leczenia rzadkich stanów, nie jest właściwe ustanowienie nadmierne nakazowych wymogów w celu ustalenia, że kryteria są spełnione.
- (5) Ocena kryteriów, określonych w art. 3, powinna opierać się na informacjach możliwie jak najbardziej obiektywnych.
- (6) Należy uwzględnić inne środki wspólnotowe w zakresie rzadkich chorób.
- (7) W celu zapewnienia odpowiedniego przestrzegania przepisów w zakresie wyłączności obrotu na rynku, ustanowionych w art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000, konieczne jest ustanowienie definicji pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”; definicje te powinny uwzględniać prace i doświadczenia Komitetu ds. patentowych produktów leczniczych w zakresie oceny istniejących produktów leczniczych, jak również odpowiednie opinie Naukowego Komitetu ds. produktów leczniczych i wyrobów medycznych;
- (8) Definicjom powinny nadal towarzyszyć wytyczne przewidziane w art. 8 ust. 5 rozporządzenia (WE) nr 141/2000.
- (9) Przepisy te należy regularnie uaktualniać w świetle wiedzy naukowej i technicznej oraz doświadczeń związanych z oznaczaniem i regulacjami dotyczącymi sierocych produktów leczniczych.

- (10) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1**Cel**

Niniejsze rozporządzenie ustanawia czynniki, jakie należy uwzględnić w trakcie wykonywania art. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych, oraz ustanawia definicje „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej” do celów wykonania art. 8 wyżej wymienionego rozporządzenia. Przeznaczone jest to celem wspierania potencjalnych sponsorów, Komitetu ds. sierocych produktów leczniczych oraz właściwym władzom w wykładni rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

Artykuł 2**Kryteria oznaczania****1. Częstotliwość występowania stanu chorobowego we Wspólnocie**

Do celów ustalenia, na mocy art. 3 ust. 1 lit a) akapit pierwszy rozporządzenia (WE) nr 141/2000, że produkt leczniczy jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania stanowi chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego chroniczny ubytek zdrowia występuje u nie więcej niż pięciu na 10 000 osób we Wspólnocie, stosuje się następujące specjalne reguły, a wyszczególnioną poniżej dokumentację przedkłada się zgodnie z wytycznymi opracowanymi na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000:

- a) dokumentacja zawiera informacje z właściwego źródła potwierdzające, że choroba lub stany, w stosunku do których byłby zastosowany produkt leczniczy, występuje u nie więcej niż pięciu na 10 000 osób we Wspólnocie w momencie składania wniosku o oznaczenie, jeżeli takie dane są dostępne;
- b) dane zawierają właściwe szczegóły o stanie, który ma być leczony, oraz uzasadnienie zagrażającego życiu lub chronicznie osłabiającego charakteru tego stanu, poparte naukowymi lub medycznymi odniesieniami/wzmiankami;
- c) dokumentacja składana przez sponsora zawiera lub odwołuje się do przeglądu odpowiedniej literatury naukowej, oraz dostarcza informacje z odpowiednich baz danych we Wspólnocie, w przypadku gdy takie bazy są dostępne. W przypadku gdy we Wspólnocie nie istnieją bazy danych, można odwołać się do baz danych dostępnych w państwach trzecich, pod warunkiem że dokona się odpowiednich ekstrapolacji;

⁽¹⁾ Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1.

d) w przypadku gdy choroba lub stan zostały uwzględnione w ramach innych działań wspólnotowych w sprawie rzadkich chorób, dostarcza się takich informacji. W przypadku chorób lub stanów objętych projektami, ostatecznie wspieranymi finansowo przez Wspólnotę w celu poprawy informacji o rzadkich chorobach, przedstawia się odpowiedni wyciąg z tych informacji, zawierający w szczególności dane o chorobowości lub stan.

2. Potencjalna rentowność inwestycji

Do celów ustalenia, na mocy art. 3 ust. 1 lit. a) akapit drugi rozporządzenia (WE) nr 141/2000, że produkt leczniczy przeznaczony jest do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia zagrażającego życiu, poważnie osłabiającego lub poważnego bądź chronicznego stanu we Wspólnocie, oraz że bez zachęt mało prawdopodobne jest, że sprzedaż danego produktu leczniczego we Wspólnocie nie zapewni prawdopodobnie wystarczających dochodów, celem uzasadnienia inwestycji, stosuje się podane niżej szczególne reguły, oraz dostarcza się właściwa dokumentację zgodnie z wytycznymi opracowanymi na podstawie art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000:

- a) dane zawierają właściwe szczegóły o stanie, który ma być leczony, oraz uzasadnienie zagrażającego życiu lub poważnie osłabiającego bądź poważnego i chronicznego charakteru tego stanu, poparte ekspertyzą naukową lub medyczną;
- b) dokumentacja przedkładana przez sponsora zawiera dane o wszystkich kosztach, jakie sponsor poniósł w trakcie opracowywania produktu leczniczego;
- c) dostarczona dokumentacja zawiera szczegóły o wszelkich dotacjach, zachętach podatkowych lub innych zwrotach kosztów, jakie uzyskano w obrębie Wspólnoty lub w państwach trzecich;
- d) w przypadku gdy dla produktu leczniczego zatwierdzono już jakiegokolwiek oznaczenie lub w przypadku gdy produkt leczniczy jest badany pod kątem jednego lub większej liczby oznaczeń, dostarcza się jasnych wyjaśnień i uzasadnienia metody stosowanej w celu rozdzielenia kosztów prac rozwojowych między różne oznaczenia;
- e) dostarcza się oświadczenie oraz uzasadnienie wszystkich kosztów prac rozwojowych, jakie sponsor przewiduje ponieść po złożeniu wniosku o oznakowanie;
- f) dostarcza się zestawienie i uzasadnienie wszystkich kosztów produkcji i sprzedaży, jakie sponsor poniósł w przeszłości i przewiduje ponieść w ciągu pierwszych 10 lat po zatwierdzeniu produktu leczniczego;
- g) oszacowanie i uzasadnienie przewidywanych dochodów ze sprzedaży produktu leczniczego we Wspólnocie w ciągu pierwszych 10 lat po zatwierdzeniu;
- h) wszystkie koszty i dochody są określone zgodnie z powszechnie przyjętymi praktykami rachunkowości oraz poświadczone przez księgowego zarejestrowanego we Wspólnocie;
- i) dostarczona dokumentacja zawiera informacje o zachorowalności i chorobowości we Wspólnocie stanu chorobowego, na który zastosowany był dany produkt leczniczy, w momencie składania wniosku o oznaczenie.

3. Istnienie innych metod diagnozowania, zapobiegania lub leczenia

Wniosek o oznaczenie produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego można przedkładać albo zgodnie z ust. 1 lub zgodnie z ust. 2 niniejszego artykułu. Niezależnie od tego, czy wniosek o oznaczenie składa się zgodnie z ustępem 1 czy 2, sponsor musi dodatkowo ustalić, że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu lub, jeśli taka metoda istnieje, że dany produkt leczniczy zapewni znaczącą korzyść tym, u których występuje ten stan.

Do celów ustalenia, zgodnie z art. 3 ust. 1 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 141/2000, że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu lub, jeśli taka metoda istnieje, że dany produkt leczniczy przyniesie znaczącą korzyść tym, u których występuje ten stan, stosuje się następujące zasady:

- a) dostarcza się szczegółowych informacji o wszelkich istniejących metodach diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu, które zostały zatwierdzone we Wspólnocie, odnosząc się do literatury naukowej i medycznej lub innych istotnych informacji. Mogą one zawierać dopuszczone produkty lecznicze, wyroby medyczne lub inne metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, które stosuje się we Wspólnocie;
 - b) albo uzasadnienie, dlaczego metod określonych w lit. a) nie uznaje się za zadowalające;
- lub
- c) uzasadnienie założenia, że produkt leczniczy, którego oznaczenie jest przedmiotem wniosku, przyniesie znaczącą korzyść tym, u których występuje ten stan.

4. Przepisy ogólne

- a) Sponsor składający wniosek o oznaczenie produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego składa wniosek o takie oznaczenie na dowolnym etapie opracowywania tego produktu leczniczego przed złożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu. Można jednak również składać wniosek o oznaczenie w celu uzyskania nowego wskazania leczniczego dla już zatwierdzonego produktu leczniczego. W takim wypadku posiadacz zezwolenia na wprowadzenie do obrotu składa wniosek o odrębne wprowadzenie do obrotu, które będzie obejmować wyłącznie wskazanie lub wskazania sierocę.
- b) Oznaczenie tego samego produktu przeznaczonego do zapobiegania, leczenia lub diagnozowania tej samej choroby lub stanu jako sierociego produktu leczniczego może uzyskać więcej niż jeden sponsor pod warunkiem że w każdym wypadku składa się pełny wniosek o oznaczenie jak przewidziano w wytycznych określonych w art. 5 ust. 3.
- c) W przypadku oznaczenia przez Komitet ds. sierocych produktów leczniczych dokonywać się będzie odniesienia do kryteriów do art. 2 ust. 1 lub art. 2 ust. 2 niniejszego rozporządzenia.

Artykuł 3

Definicje

1. Do następujących terminów używanych w niniejszym rozporządzeniu stosuje się definicje w art. 2 rozporządzenia (WE) nr 141/2000:

— „substancja” oznacza substancję używaną w wytwarzaniu produktu leczniczego przeznaczonego dla człowieka, określonego w art. 1 dyrektywy 65/65/EWG.

2. Do celów wykonania art. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych stosuje się następującą definicję:

— „znacząca korzyść” oznacza zaletę z klinicznego punktu widzenia lub istotny wkład w opiekę nad pacjentem.

3. Do celów wykonania art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych stosuje się następujące definicje:

a) „substancja czynna” oznacza substancję o działaniu fizjologicznym lub farmakologicznym;

b) „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;

c) „podobna substancja czynna” oznacza identyczną substancję czynną lub substancję czynną, która ma te same podstawowe cechy struktury molekularnej (ale nie koniecznie wszystkie takie same cechy struktury molekularnej) i taki sam mechanizm działania.

Obejmuje to:

1) izomery, mieszaniny izomerów, kompleksów, estrów, soli i nie-kowalencyjnych pochodnych pierwotnej substancji czynnej lub substancję czynną, która różni się od pierwotnej substancji czynnej jedynie ze względu na takie drobne zmiany w strukturze molekularnej jak zmiany dotyczące elementu analogicznego;

lub

2) tą samą makromolekułą bądź makromolekułą, która różni się od pierwotnej makromolekuły jedynie dotyczącymi ją zmianami w strukturze molekularnej takich jak:

(2.1) substancje białkopodobne, w których:

— różnica wynika z nieściśłości transkrypcji lub przeliczania;

— różnica w strukturze między nimi wynika ze zdarzeń mających miejsce po tłumaczeniu (np. odmienne wzorce glikozylacji) lub różnych struktur trzeciorzędowych;

— różnica w sekwencji aminokwasów jest niewielka. Dlatego dwie farmakologicznie pokrewne substancje białkowe z tej samej grupy (na przykład, dwa związki biologiczne mające ten sam pod-rzeń Międzynarodowa nazwa niezatrzeżona) uznaloby się na ogół za podobne;

— przeciwciała monoklonalne wiążą się z tą samą docelową determinantą antygenową. Takie przeciwciała uznaloby się na ogół za podobne;

(2.2) substancje polisacharydowe mające identyczne powtarzające się jednostki sacharydowe, jeśli nawet liczba jednostek jest inna i jeśli nawet występują modyfikacje po polimeryzacji (w tym koniugacja);

(2.3) substancje polinukleotydowe (w tym substancje przenoszące geny i antysensowe), składające się z dwóch lub większej liczby odrębnych nukleotydów, w których:

— różnica w nukleotydowej sekwencji podstawy purynowej i podstawy pirymidynowej lub ich pochodnych jest niewielka. Dlatego, dla substancji antysensowych dodanie lub usunięcie nukleotydu lub nukleotydów niewpływających znacząco na kinetykę hybrydyzacji do założonego celu, uznaloby się normalnie za podobne. W przypadku substancji przenoszących geny, jeżeli różnice w sekwencji nie są znaczące, te substancje uznaloby się na ogół za podobne;

— różnica w strukturze między nimi dotyczy modyfikacji w szkielecie cukrowym rybozy i dezoksyrybozy lub zastąpienia tego szkieletu analogiem syntetycznym;

— różnicę stanowi system wektorów lub transferu.

(2.4) blisko spokrewnione, częściowo definiowalne substancje złożone (takie jak dwie pokrewne szczepionki wirusowe lub dwa pokrewne produkty do terapii komórkowej);

lub

3) ta sama czynna substancja radio-farmakologiczna lub czynna substancja radio-farmakologiczna, różniąca się od pierwotnej substancji radionuklidem, ligandem, miejscem etykietowania lub mechanizmem wiązania molekularno-radionuklidowego, łączącego molekułę i radionuklid, pod warunkiem że ma ten sam mechanizm działania;

d) „wyższość kliniczna” oznacza, że produkt jest przedstawiany celem zapewnienia znaczących korzyści leczniczych lub diagnostycznych względem zatwierzonego sierociego produktu leczniczego na jeden lub więcej następujących sposobów:

1) większa skuteczność niż zatwierzonego sierociego produktu leczniczego (oceniana według skutku w klinicznie istotnym punkcie końcowym, w ramach odpowiednich i właściwie kontrolowanych testów klinicznych). Ogółem, stanowiłoby to tego samego rodzaju dowody, jakich wymaga poparcie twierdzenia o porównywalnej skuteczności dwóch różnych produktów leczniczych. Na ogół niezbędne są bezpośrednie porównawcze testy kliniczne, jednakże można stosować porównania oparte na innych punktach końcowych, włącznie z możliwością wykorzystania zastępczych punktów końcowych. W każdym przypadku należy uzasadnić podejście metodologiczne;

lub

- 2) większe bezpieczeństwo w znacznej części docelowej populacji lub docelowych populacjach. W niektórych przypadkach niezbędne będą bezpośrednie porównawcze testy kliniczne;

lub

- 3) w wyjątkowych przypadkach, w przypadku gdy nie wykazano ani większego bezpieczeństwa, ani większej skuteczności, ukazanie, że produkt leczniczy w inny sposób wnosi istotny wkład w diagnozowanie lub opiekę nad pacjentem.

Artykuł 4

Wejście w życie

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie następnego dnia po jego przyjęciu przez Komisję i stosuje się od tego samego dnia.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich Państwach Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 27 kwietnia 2000 r.

W imieniu Komisji

Erkki LIIKANEN

Członek Komisji