

32000R0847

L 103/5

ÚRADNÝ VESTNÍK EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV

28.4.2000

NARIADENIE KOMISIE (ES) č. 847/2000**z 27. apríla 2000,****ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá ku kritériám na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia a definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“**

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na nariadenie (ES) č. 141/2000 Európskeho parlamentu a Rady zo dňa 16. decembra 1999 o liekoch na ojedinelé ochorenia ⁽¹⁾, najmä na jeho článok 3 a 8,

keďže:

- (1) Nariadenie (ES) č. 141/2000 vyzýva Komisiu, aby prijala opatrenia nevyhnutné na uplatňovanie článku 3 a aby prijala definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“.
- (2) S cieľom uplatňovania článku 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 by mohli dodatočné podrobnosti o faktoroch, ktoré by mali byť posúdené pri ustanovení rozšírenia, pravdepodobného výnosu investícií a prijateľnosti alternatívnych spôsobov diagnostiky, prevencie a liečby, byť užitočné pre sponzorov a Výbor pre lieky na ojedinelé ochorenia.
- (3) By mala byť táto informácia predložená v súlade s usmernením vypracovaným Komisiou podľa čl. 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000.
- (4) So zreteľom na povahu dotknutých liekov a na pravdepodobnosť, že ochorenia, ktoré majú byť liečené, sú zriedkavé, nie je vhodné ustanoviť príliš predpisujúce požiadavky na preukázanie, či sú kritéria splnené.
- (5) Hodnotenie kritérií uvedených v článku 3 by malo byť založené na informáciách s najvyššou možnou mierou objektivity.
- (6) By mali byť zohľadnené iné opatrenia spoločenstva v oblasti zriedkavých chorôb.
- (7) Na účely zabezpečenia primeraného dodržiavania ustanovení o výhradnom práve na trhu ustanovených v článku 8 nariadenia (ES) č. 141/2000 je nevyhnutné vymedziť definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“; tieto definície by mali zohľadňovať prácu a skúsenosti Výboru pre hromadne vyrábané lieky pri hodnotení existujúcich liekov a príslušné stanoviská Vedeckého výboru pre lieky a zdravotnícke pomôcky.
- (8) Definície by mali byť ďalej podporené metodickými pokynmi predpokladanými podľa článku 8 ods. 5 nariadenia (ES) č. 141/2000.
- (9) Tieto ustanovenia by mali byť pravidelne aktualizované na základe vedeckých a technických poznatkov a skúseností so zaraďovaním a reguláciou liekov na ojedinelé ochorenia.

- (10) Opatrenia tohto nariadenia sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1**Účel**

Toto nariadenie ustanovuje faktory, ktoré majú byť posúdené pri uplatňovaní článku 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia, a zavádza definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“ na účely uplatňovania článku 8 uvedeného nariadenia. Je určené ako pomoc potenciálnym sponzorom, Výboru pre lieky na ojedinelé ochorenia a príslušným orgánom pri výklade nariadenia (ES) č. 141/2000.

Článok 2**Kritériá na zaraďovanie****1. Rozšírenie ochorenia v spoločenstve**

Na účel ustanovení podľa prvého pododseku článku 3 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 141/2000, je liek určený na diagnostiku, prevenciu alebo liečbu život ohrozujúceho alebo chronicky invalidizujúceho ochorenia postihujúceho nie viac ako päť osôb na 10 000 osôb v spoločenstve, sa uplatnia tieto osobitné pravidlá a predloží sa uvedená dokumentácia v súlade s usmerneniami vypracovanými podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000:

- a) dokumentácia obsahuje v dodatku smerodajné odkazy, ktoré preukazujú, že choroba alebo ochorenie, pre ktoré by sa liek podával, postihuje v čase podania žiadosti o zaradenie nie viac ako päť osôb na 10 000 osôb v spoločenstve, pokiaľ sú tieto dostupné;
- b) údaje zahŕňajú primerané podrobnosti o ochorení, ktoré má byť liečené, a odôvodnenie život ohrozujúcej alebo chronicky invalidizujúcej povahy ochorenia podložené vedeckými a lekárskeymi odkazmi;
- c) dokumentácia predložená sponzorom musí obsahovať alebo odkazovať na prehľad príslušnej vedeckej literatúry a musí poskytovať informácie z príslušných databáz v spoločenstve, pokiaľ sú dostupné. Ak nie je v spoločenstve dostupná žiadna databáza, môže byť uvedený odkaz na databázu dostupnú v tretích krajinách za predpokladu, že sa vykonajú primerané extrapolácie;

(¹) Ú. v. ES L 18, 22.1.2000, s. 1.

d) pokiaľ sa choroby alebo ochorenia posudzovali v rámci iných aktivít spoločenstva týkajúcich sa zriedkavých chorôb, musia byť tieto informácie predložené. V prípade chorôb alebo ochorení začlenených v projektoch finančne podporovaných spoločenstvom, s cieľom zlepšenia informácií o zriedkavých chorobách sa predloží príslušný výťah z týchto informácií, vrátane najmä podrobností o rozšírení dotknutej choroby alebo ochorenia.

2. Potenciálny výnos investícií

Na účel ustanovení podľa druhého pododseku článku 3 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 141/2000, že je liek určený pre diagnostiku, prevenciu alebo liečbu život ohrozujúceho, závažne invalidizujúceho alebo závažného a chronického ochorenia v spoločenstve a že je bez stimulov nepravdepodobné, že by uvedenie lieku na trh v spoločenstve vytvorilo zisk dostatočný na odôvodnenie nevyhnutných investícií, sa použijú tieto osobitné pravidlá a predloží sa primeraná dokumentácia v súlade s usmernením vypracovaným podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000:

- a) údaje zahŕňajú primerané podrobnosti o ochorení, ktoré má byť liečené, a odôvodnenie život ohrozujúcej alebo závažne invalidizujúcej alebo závažnej a chronickej povahy ochorenia podložené vedeckými a lekáorskými odkazmi;
- b) dokumentácia predložená sponzorom obsahuje údaje o všetkých nákladoch, ktoré mal sponzor v priebehu vývoja lieku;
- c) predložená dokumentácia obsahuje podrobnosti o všetkých grantoch, daňových stimuloch alebo iných náhradách nákladov prijatých buď v rámci spoločenstva alebo v tretích krajinách;
- d) v prípadoch, kedy je liek už registrovaný pre niektorú indikáciu alebo kedy je liek preskúmaný pre jednu alebo viac ďalších indikácií, sa predloží jasné vysvetlenie a odôvodnenie spôsobu použitého pre rozdelenie nákladov na vývoj medzi rôzne indikácie;
- e) predloží sa prehľad a odôvodnenie všetkých nákladov na vývoj, ktoré sponzor predpokladá po predložení žiadosti o zaradenie;
- f) predloží sa prehľad a odôvodnenie všetkých nákladov na výrobu a uvedenie na trh, ktoré mal sponzor v minulosti a ktoré predpokladá počas prvých 10 rokov, počas ktorých je liek registrovaný;
- g) odhad a odôvodnenie predpokladaných príjmov z predaja lieku v spoločenstve počas prvých 10 rokov po registrácii;
- h) všetky údaje o nákladoch a príjmoch sa určujú podľa všeobecne uznávanej účtovnej praxe a osvedčuje ich účtovník registrovaný v spoločenstve;

i) predložená dokumentácia zahŕňa informácie o rozšírení a výskyte ochorenia, na ktoré by bol liek v spoločenstve podávaný v čase prijatia žiadosti o zaradenie.

3. Existencia iných spôsobov diagnostiky, prevencie alebo liečby

Žiadosť o zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia možno predložiť buď podľa odseku 1 alebo podľa odseku 2 tohto článku. Bez ohľadu na to, či je žiadosť o zaradenie predložená podľa odseku 1 alebo 2, musí sponzor ďalej preukázať, že neexistuje uspokojivý spôsob diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, alebo, pokiaľ takýto spôsob existuje, že liek bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú uvedeným ochorením postihnutí.

Na účely zaradovania podľa článku 3 ods. 1 písm. b) nariadenia (ES) č. 141/2000, že neexistuje uspokojivý spôsob diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, alebo, pokiaľ takýto spôsob existuje, že liek bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú uvedeným ochorením postihnutí, sa uplatnia tieto pravidlá:

- a) predložia sa podrobnosti o existujúcich spôsoboch diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, ktoré boli registrované v spoločenstve, s uvedením odkazu na vedeckú a lekáorskú literatúru alebo iné príslušné informácie. Tieto podrobnosti môžu zahŕňať registrované lieky, zdravotnícke pomôcky alebo iné spôsoby diagnostiky, prevencie alebo liečby, ktoré sú používané v spoločenstve;
 - b) buď odôvodnenia, prečo spôsoby uvedené v odseku a) nie sú považované za uspokojivé,
- alebo
- c) odôvodnenia pre predpoklad, že liek, kvôli ktorému sa žiada o zaradenie, bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú ochorením postihnutí.

4. Všeobecné ustanovenia

- a) Sponzor žiadajúci o zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia žiada o zaradenie v ktoromkoľvek štádiu vývoja lieku pred podaním žiadosti o registráciu. Žiadosť o zaradenie však môže byť predložená pre novú liečebnú indikáciu už registrovaného lieku. V tomto prípade držiteľ rozhodnutia o registrácii uplatní oddelenú registráciu, ktorá pokryje len indikáciu/e na ojedinelé ochorenia.
- b) Viac ako jeden sponzor môže získať zaradenie medzi lieky na ojedinelé ochorenia pre ten istý liek určený na prevenciu, liečbu alebo diagnostiku za predpokladu, že je pre každý prípad predložená úplná žiadosť o zaradenie podľa usmernení určených v článku 5 ods. 3.
- c) Pokiaľ je liek zaradený Výborom pre lieky na ojedinelé ochorenia, uvedie sa odkaz na kritériá pre zaradovanie buď podľa článku 2 ods. 1 alebo podľa článku 2 ods. 2 tohto nariadenia.

Článok 3

Definície

1. Definície pojmov v článku 2 nariadenia (ES) č. 141/2000 sa uplatnia na tie pojmy, ktoré sú použité v tomto nariadení:

— „látka“ znamená látku použitú pri výrobe lieku na humánne použitie, ako je určené v článku 1 smernice 65/65/EHS.

2. Na účely vykonávania článku 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia sa uplatnia tieto definície pojmov:

— „významný úžitok“ znamená klinicky podstatný prospech alebo závažný príspevok pri starostlivosti o pacienta.

3. Na účely vykonávania článku 8 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia sa uplatnia tieto definície pojmov:

a) „účinná látka“ znamená látku s fyziologickým alebo farmakologickým účinkom;

b) „podobný liek“ znamená liek obsahujúci účinnú látku alebo látku podobnú tým, ktoré obsahuje v súčasnosti registrovaný liek na ojedinelé ochorenia, a ktorý je určený na tú istú terapeutickú indikáciu;

c) „podobná účinná látka“ znamená totožnú účinnú látku alebo účinnú látku s rovnakou hlavnou charakteristikou molekulevej štruktúry (ale nie nevyhnutne všetkými rovnakými charakteristikami molekulevej štruktúry), ktorá účinkuje rovnakým mechanizmom.

Toto zahŕňa:

1. izoméry, zmesi izomérov, komplexy, estery, soli a nekovalentné deriváty pôvodnej účinnej látky alebo účinnej látky, ktorá sa odlišuje od pôvodnej účinnej látky len z hľadiska malých zmien molekulevej štruktúry, akou je štruktúrna analógia;

alebo

2. rovnakú makromolekulu alebo makromolekulu odlišujúcu sa od pôvodnej len z hľadiska na zmeny molekulevej štruktúry, ako:

2.1. bielkovinové látky, ak:

— je rozdiel spôsobený odchýlkou v transkripcii alebo prevode,

— je rozdiel v štruktúre medzi nimi spôsobený postprevodovými procesmi (ako sú rozdielne typy hydrolyzy glykozidov) alebo odlišnou terciárnou štruktúrou,

— nie je závažný rozdiel v sekvencii aminokyselín. Preto dve farmakologicky príbuzné bielkovinové látky rovnakej skupiny (napríklad dve biologické látky s rovnakým podkmeňom medzinárodne

nechráneného názvu) by boli bežne považované za podobné,

— sa viažu ako monoklonálne protilátky na rovnaký cieľový epitop. Takéto látky budú bežne považované za podobné;

2.2. polysacharidy s totožnými opakujúcimi sa sacharidovými jednotkami, i keď je počet jednotiek rôzny a aj keď došlo k modifikáciám po polymerizácii (vrátane konjugácie);

2.3. polynukleotidy (vrátane látok na prenos génov a „antisencie“ látok) pozostávajúce z dvoch alebo viacerých odlišných nukleotidov, ak:

— rozdiel v sekvencii purinových a pyrimidinových báz nukleotidu alebo ich derivátov nie je závažnejší. Preto antisencia látok odlišujúca sa pridaním alebo vypustením jedného alebo viacerých nukleotidov, ktoré významne neovplyvňujú kinetiku hybridizácie s cieľovou molekulou, by sa považovali bežne za podobné. Látky na prenos génov by sa bežne považovali za podobné, pokiaľ rozdiely v sekvencii nie sú významné,

— rozdiel v ich štruktúre sa vzťahuje na modifikácie ribózového alebo deoxyribózového skeletu alebo nahradenie tohoto skeletu syntetickými analógmi,

— rozdiel je vo vektore alebo v systéme prenosu;

2.4. blízke príbuzné komplexné čiastočne definovateľné látky (ako sú dve príbuzné vírusové očkovacie látky alebo dva príbuzné prípravky pre bunkovú terapiu);

alebo

3. rovnaká účinná látka rádioaktívneho lieku alebo látka odlišujúca sa od pôvodnej rádionuklidom, ligandom, miestom značenia alebo mechanizmom včlenenia rádionuklidu do molekuly za predpokladu, že účinkuje rovnakým mechanizmom;

d) „klinicky nadradený“ znamená, že je preukázané, že liek vykazuje významný liečebný alebo diagnostický prospech prevyšujúci prospech, ktorý poskytuje registrovaný liek na ojedinelé ochorenia v jednom alebo viacerých týchto smeroch:

1. vyššia účinnosť ako registrovaný liek na ojedinelé ochorenia (hodnotené účinkom na klinicky zmysluplný ukazovateľ v primeraných a dobre kontrolovaných klinických hodnoteniach). Všeobecne to predstavuje rovnaký druh dôkazu, ktorý je potrebný na podporu tvrdenia o porovnateľnej účinnosti dvoch rôznych liekov. Priame porovnacie klinické hodnotenia sú všeobecne nevyhnutné, avšak môžu byť použité porovnania založené na iných ukazovateľoch, vrátane nepriamych ukazovateľov. V každom prípade by mal byť metodologický prístup odôvodnený;

alebo

2. vyššia bezpečnosť pri podstatnej časti cieľovej populácie. V niektorých prípadoch sú nevyhnutné priame porovnávacie klinické hodnotenia;

alebo

3. vo výnimočných prípadoch, pokiaľ nie je preukázaná ani vyššia bezpečnosť ani vyššia účinnosť, dôkaz, že liek prináša inak významný príspevok pri diagnostike alebo starostlivosti o pacienta.

Článok 4

Účinnosť

Toto nariadenie nadobúda účinnosť v deň nasledujúci po jeho prijatí Komisiou a uplatňuje sa od toho istého dňa.

Toto nariadenie je záväzné vo svojej celistvosti a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 27. apríla 2000

Za Komisiu
Erkki LIIKANEN
člen Komisie