

32000R0847

L 103/5

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

28.4.2000

**UREDBA KOMISIJE (ES) št. 847/2000
z dne 27. aprila 2000**

o določbah za izvajanje meril za določitev zdravila kot zdravila sirote in opredelitvah za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

(10) Ukrepi, predvideni v tej uredbi, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za ljudi –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Uredbe (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah ⁽¹⁾ in zlasti členov 3 in 8 Uredbe,

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

ob upoštevanju naslednjega:

Člen 1

Namen

(1) Uredba (ES) št. 141/2000 poziva Komisijo, da sprejme določbe, potrebne za izvajanje člena 3 ter opredelitvi za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“.

Ta uredba predpisuje dejavnike, ki jih je treba upoštevati pri izvajanju člena 3 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah, in uvaja opredelitvi pojmov za „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“ zaradi izvajanja člena 8 zgoraj navedene uredbe. Njen namen je pomagati morebitnim sponzorjem, Odboru za zdravila sirote in pristojnim organom pri razlagi Uredbe (ES) št. 141/2000.

(2) Zaradi izvajanja člena 3 Uredbe (ES) št. 141/2000 bi lahko bile sponzorjem in Odboru za zdravila sirote v pomoč dodatne podrobnosti o dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri ugotavljanju razširjenosti, morebitne donosnosti naložbe in zadovoljive vrste alternativnih metod diagnosticiranja, preprečevanja in zdravljenja.

Člen 2

Merila za določitev

(3) Ta informacija mora biti predstavljena skladno z navodili, ki jih je pripravila Komisija na podlagi člena 5(3) Uredbe (ES) št. 141/2000.

1. Razširjenost bolezni v Skupnosti

(4) Ob upoštevanju vrste zadevnih zdravil in verjetnosti, da so bolezni, ki jih je treba zdraviti, redke, ni primerno določiti preveč zahtevnih pogojev za ugotovitev, da so merila izpolnjena.

Zaradi ugotavljanja na podlagi prvega pododstavka člena (3)(1)(a) Uredbe (ES) št. 141/2000, da je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje smrtno nevarne ali kronično izčrpavajoče bolezni, zaradi katere je v Skupnosti prizadetih največ pet oseb od 10 000, se uporabljajo naslednja posebna pravila in zagotovi spodaj navedena dokumentacija, skladno z navodili iz člena 5(3) Uredbe (ES) št. 141/2000:

(5) Ocena meril iz člena 3 mora temeljiti na podatkih, ki so kar najbolj nepristranski.

(a) dokumentacija vključuje pripete ugledne vire, če so na voljo, ki dokazujejo, da bolezen, za katero bi bilo potrebno zdravilo, ni prizadela več kakor pet oseb od 10 000 v Skupnosti v času, ko je bila podana vloga za določitev;

(6) Upoštevati je treba še druge ukrepe Skupnosti na področju redkih bolezni.

(b) podatki vključujejo ustrezne podrobnosti o bolezni, ki bo zdravljena, in obrazložitev smrtno nevarne ali kronično izčrpavajoče narave bolezni, podprto še z znanstvenimi ali medicinskimi viri;

(7) Za zagotovitev ustreznega upoštevanja določb tržne ekskluzivnosti iz člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000, je treba opredeliti pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“; ti opredelitvi naj bi upoštevali delo in izkušnje Odbora za lastniška zdravila pri ovrednotenju obstoječih zdravil, pa tudi ustrezna mnenja Znanstvenega odbora za zdravila in medicinske pripomočke .

(8) Opredelitvi naj bi podprli tudi smernice, predvidene v členu 8(5) Uredbe (ES) št. 141/2000.

(c) dokumentacija, ki jo predloži sponzor, vključuje ali se nanaša na pregled ustrezne znanstvene literature in navaja podatke iz ustreznih podatkovnih zbirk v Skupnosti, če so na voljo. Če podatkovne zbirke niso na voljo, se je mogoče sklicevati na podatkovne zbirke v tretjih državah pod pogojem, da so primerno ekstrapolirane;

(9) Te določbe je treba redno ažurirati v luči znanstvenega in tehničnega znanja in izkušenj, pridobljenih z določanjem in urejanjem zdravil sirot.

⁽¹⁾ UL L 18, 22.1.2000, str. 1.

(d) če je bila bolezen upoštevana v okviru drugih dejavnosti v Skupnosti glede redkih bolezni, se predloži tudi ta informacija. Če gre za bolezen, vključene v programe, ki jih Skupnost finančno podpira, da bi izboljšala vedenje o redkih boleznih, se predloži ustrezen izvleček iz informacije, ki vključuje zlasti podrobnosti o razširjenosti zadevne bolezni.

2. Možnost za donosnost naložbe

Zaradi ugotavljanja na podlagi drugega pododstavka člena (3)(1)(a) Uredbe (ES) št. 141/2000, da je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje smrtno nevarne oziroma resno izčrpavajoče ali resne in kronične bolezni v Skupnosti ter je verjetno, da brez spodbud promet z zdravili v Skupnosti ne bo dovolj donosen za upravičenje potrebne naložbe, se uporabljajo naslednja posebna pravila in zagotovi ustrežna dokumentacija skladno z navodili iz člena 5(3) Uredbe (ES) št. 141/2000:

- (a) podatki vsebujejo ustrezne podrobnosti o bolezni, ki bo zdravljena, in obrazložitev smrtno nevarne ali izčrpavajoče bolezni oziroma njene resnosti in kroničnosti, podprto še z znanstvenimi ali medicinskimi viri;
- (b) dokumentacija, ki jo predloži sponzor, vsebuje podatke o vseh stroških, ki jih je imel sponzor in so nastali med razvijanjem zdravila;
- (c) predložena dokumentacija vključuje podrobnosti o vseh subvencijah, davčnih spodbudah ali drugih ukrepih za povračilo stroškov, ki jih je sponzor prejel v Skupnosti ali v tretjih državah;
- (d) kadar je za zdravilo že izdano dovoljenje za neko indikacijo ali kadar je še v raziskavi za eno ali več indikacij, se navedeta jasna obrazložitev in upravičenost metode, ki se uporablja, da bi lahko porazdelili stroške razvoja po različnih indikacijah;
- (e) predloži se izjava o vseh stroških razvoja, ki bodo po sponzorjevem pričakovanju nastali po predložitvi vloge za določitev;
- (f) predloži se izjava o in upravičenost vseh stroškov proizvodnje in prometa, ki so nastali v preteklosti in bodo po sponzorjevih pričakovanjih nastali v prvih desetih letih po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom;
- (g) navede se ocena in upravičenost pričakovanih prihodkov od prodaje zdravila v Skupnosti v prvih desetih letih po izdaji dovoljenja;
- (h) vsi podatki o stroških in prihodkih se določijo skladno s splošno sprejeto računovodsko prakso, potrdi pa jih računovodja, registriran v Skupnosti;

(i) predložena dokumentacija vključuje podatke o razširjenosti in pogostnosti bolezni v Skupnosti, za katero bi se zdravilo uporabljalo, ob predložitvi vloge za določitev.

3. Obstoj drugih metod diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja

Vloga za določitev zdravila kot zdravila sirote se lahko predloži skladno z odstavkom 1 ali odstavkom 2 tega člena. Ne glede na to, ali je vloga za določitev predložena skladno z odstavkom 1 ali 2, mora sponzor dodatno dokazati, da ni nobene zadovoljive metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevne bolezni ali, če taka metoda je, da bo zdravilo pomembno koristilo obolelim za to boleznijo.

Zaradi ugotavljanja v skladu s členom 3(1)(b) Uredbe (ES) št. 141/2000, da ni zadovoljive metode za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje zadevne bolezni ali, če taka metoda je, da bo zdravilo pomembno koristilo obolelim za to boleznijo, se uporabljajo naslednja pravila:

- (a) predložijo se podrobni podatki o kakršnikoli obstoječi metodi diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevne bolezni, za katero je bilo v Skupnosti izdano dovoljenje, z napotitvijo na znanstveno in medicinsko literaturo ali druge ustrezne informacije. Te lahko vključujejo zdravila z dovoljenjem za promet, medicinske pripomočke ali druge metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja, ki se uporabljajo v Skupnosti;
- (b) bodisi kot upravičenost, zakaj v odstavku a navedene metode niso zadovoljive;
ali
- (c) upravičenost domneve, da bo zdravilo, za katero se zahteva določitev, pomembno koristilo obolelim za navedeno boleznijo.

4. Splošne določbe

- (a) Sponzor, ki vloži vlogo za določitev zdravila kot zdravila sirote, zaprosi za določitev na kateri koli stopnji njegovega razvoja, preden vloži vlogo za pridobitev dovoljenja za promet. Vloga za določitev pa se lahko predloži za novo terapevtsko indikacijo za zdravilo, za katero je bilo dovoljenje že izdano. V tem primeru imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaprosi za posebno dovoljenje za promet z zdravilom, ki bo zajemalo le indikacijo(-e) zdravila sirote.
- (b) Določitev zdravila kot zdravila sirote za isto zdravilo, ki je namenjeno preprečevanju, zdravljenju ali diagnosticiranju iste bolezni, lahko dobi več sponzorjev pod pogojem, da je vsakokrat predložena popolna vloga za določitev, kakor je določeno v smernicah iz člena 5(3).
- (c) Če Odbor za zdravila sirote določi zdravilo, navede napotilo na merila za določitev, bodisi na člen 2(1) ali člen 2(2) te uredbe.

Člen 3

Opredelitev pojmov

1. Opredelitve pojmov v členu 2 Uredbe (ES) št. 141/2000 se uporabljajo za izraze, uporabljene v tej uredbi:

— „snov“ pomeni snov, ki se uporablja v proizvodnji zdravila za ljudi, kakor je opredeljena v členu 1 Direktive 65/65/EGS.

2. Zaradi izvajanja člena 3 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah se uporablja naslednja opredelitev pojma:

— „pomembna korist“ pomeni klinično prednost ali glavni prispevek k oskrbi bolnika.

3. Zaradi izvajanja člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

(a) „učinkovina“ pomeni snov s fiziološkim ali farmakološkim učinkom;

(b) „podobno zdravilo“ pomeni zdravilo s podobno učinkovino ali učinkovinami, kakršne vsebuje zdravilo sirota, ki je odobreno in ki je namenjeno za enako terapevtsko indikacijo;

(c) „podobna učinkovina“ pomeni enako učinkovino ali učinkovino z enakimi lastnostmi osnovne molekulske strukture (vendar pa ne nujno povsem enakimi vsemi strukturnimi lastnostmi) in ki učinkuje po enakem mehanizmu.

To vključuje:

(1) izomere, mešanice izomer, komplekse, estre, soli in nekovalentne derivate izvorne učinkovine ali učinkovino, ki se od izvorne razlikuje le glede na manjše spremembe v molekulski strukturi, kakršna je strukturni analog;

ali

(2) enako makromolekulo ali makromolekulo, ki se razlikuje od izvorne le glede na spremembe v molekulski strukturi, denimo:

(2.1) proteine, če:

— je razlika nastala na ravni prepisa ali prenosa,

— je razlika v strukturi med njimi nastala po prenosu (denimo različni vzorci glikozilacije) ali zaradi različnih terciarnih struktur,

— razlika v aminokislinskem zaporedju ni pomembna. Zato bi se dva proteina iste skupine, ki imata farmakološko podobne lastnosti (na primer biološki sestavini, ki imata isti podkoren mednarodnega nelastniškega imena (INN)), ponavadi štela kot podobna,

— monoklonska protitelesa se vežejo na isti ciljni epitop. Ta bi se ponavadi štela kot podobna;

(2.2) polisaharidi, ki imajo enake ponavljajoče se sladkorne enote, četudi število enot variira in četudi so spremembe posledica polimerizacije (s konjugacijo vred);

(2.3) polinukletidi (vključno terapevtski geni in protismiselni oligonukleotidi), ki so sestavljeni iz dveh ali več različnih nukleotidov, če:

— razlika v nukleotidnem zaporedju purinskih in pirimidinskih baz ali njihovih derivatov ni pomembna. Zato bi protismiselne oligonukleotide, pri katerih dodajanje ali opustitev nukleotida(-ov) znatno ne vpliva na kinetiko hibridizacije na ciljnem mestu, ponavadi šteli za podobne. Terapevtski geni, če razlike v zaporedju niso večje, bi se ponavadi šteli za podobne;

— je razlika v strukturi med njimi v zvezi s spremembami riboznega ali deoksiriboznega sladkornega ogrodja ali z nadomestitvijo ogrodja s sintetičnimi analogi;

— je razlika v vektorskem ali prenosnem sistemu;

(2.4) zelo podoben kompleks delno določljivih snovi (kakršni sta dve sorodni virusni cepivi ali dva sorodna izdelka za ciljno celično terapijo);

ali

(3) enaka učinkovina v radiofarmaceutskem izdelku ali učinkovina, ki se od izvorne razlikuje v radioaktivnem izotopu (radionuklidu), ligandu, mestu označevanja ali mehanizmu označevanja molekule z radioaktivnim izotopom pod pogojem, da deluje po enakem mehanizmu;

(d) „klinično superioren“ pomeni, da ima zdravilo dokazano pomembno terapevtsko ali diagnostično prednost pred zdravilom siroto, za katero je dovoljenje že izdano, in sicer na en ali več načinov:

(1) ima večjo učinkovitost, kakor jo ima zdravilo sirota z že izdanim dovoljenjem (ocenjeno po učinku na klinično pomemben rezultat pri ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih preskusih). Ponavadi gre za isto vrsto dokazil, potrebnih za podporo primerjavi učinkovitosti dveh različnih zdravil. Ponavadi so potrebni neposredni primerjalni klinični preskusi, lahko pa se uporabijo primerjave na podlagi drugih rezultatov, z nadomestnimi vred. V vsakem primeru je treba metodološki prijem utemeljiti;

ali

(2) ima večjo varnost za bistveni del ciljnega prebivalstva. V nekaterih primerih bodo potrebni neposredni primerjalni klinični preskusi;

ali

(3) v izjemnih primerih, če ni bila dokazana niti večja varnost niti večja učinkovitost, nazoren dokaz, da zdravilo sicer pomembno prispeva k diagnozi ali oskrbi bolnika.

Člen 4

Začetek veljavnosti

Ta uredba začne veljati naslednji dan po tem, ko jo sprejme Komisija, in se uporablja od tega dne.

Uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 27. aprila 2000

Za Komisijo

Erkki LIIKANEN

Član Komisije
