

**KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 847/2000**

af 27. april 2000

**om fastlæggelse af bestemmelser for gennemførelse af kriterierne for udpegelse af lægemidler som lægemidler til sjældne sygdomme og definitionerne på udtrykkene »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed«**

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

i henhold til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme<sup>(1)</sup>, særlig artikel 3 og 8, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Forordning (EF) nr. 141/2000 indeholder en opfordring til Kommissionen om at vedtage de nødvendige bestemmelser for gennemførelsen af artikel 3 og at vedtage definitioner på »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed«.
- (2) Med henblik på gennemførelsen af artikel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 vil yderligere detaljer om de faktorer, der skal tages i betragtning ved fastlæggelsen af prævalensen, investeringens sandsynlige afkast og værdien af tilfredsstillende alternative diagnostiserings-, forebyggelses- og behandlingsmetoder være til hjælp for sponsorer og Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme.
- (3) Disse oplysninger skal fremlægges i overensstemmelse med de retningslinjer, som Kommissionen har fastsat i henhold til artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000.
- (4) I betragtning af de pågældende lægemidlers art og sandsynligheden for, at de sygdomme, der skal behandles, er sjældne, er det ikke hensigtsmæssigt at fastlægge meget restriktive krav for at fastslå, om kriterierne er opfyldt.
- (5) Vurderingen af de i artikel 3 nævnte kriterier bør ske på grundlag af så objektive oplysninger som muligt.
- (6) Der bør tages hensyn til andre fællesskabsforanstaltninger vedrørende sjældne sygdomme.
- (7) For at sikre passende overholdelse af de bestemmelser om eksklusiv ret på markedet, der er fastsat i artikel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000, er det nødvendigt at fastlægge definitioner på udtrykkene »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed«. Ved fastlæggelsen af disse definitioner skal der tages hensyn til Udvalget for Farmaceutiske Specialiteters arbejde og erfaringer med at evaluere eksisterende lægemidler, og de relevante udtalelser fra Den Videnskabelige Komité for Lægemidler og Medicinsk Udstyr.
- (8) Definitionerne bør desuden fastlægges i henhold til de retningslinjer, der er fastsat i artikel 8, stk. 5, i forordning (EF) nr. 141/2000.
- (9) Bestemmelserne bør regelmæssigt ajourføres i forhold til den videnskabelige og tekniske viden og erfaringerne

med udpegelse og regulering af lægemidler til sjældne sygdomme.

- (10) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanlægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

*Artikel 1***Formål**

I denne forordning fastlægges de faktorer, der skal tages i betragtning ved gennemførelsen af artikel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 om lægemidler til sjældne sygdomme og der udarbejdes definitioner på »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed« med henblik på gennemførelse af artikel 8 i ovennævnte forordning. Formålet er at bistå potentielle sponsorer, Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme og de kompetente myndigheder med fortolkningen af forordning (EF) nr. 141/2000.

*Artikel 2***Udpegelseskriterier**1. *Prævalensen af en sygdom i Fællesskabet*

Med henblik på i henhold til artikel 3, stk. 1, litra a), første afsnit i forordning (EF) nr. 141/2000 at fastslå, at et lægemiddel er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af en livstruende eller kronisk invaliderende lidelse, der berører højst 5 ud af 10 000 personer i Fællesskabet, gælder følgende specifikke regler, og nedenstående dokumentation skal fremlægges i overensstemmelse med de retningslinjer, der er fastsat i artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000:

- a) Dokumentationen skal være vedlagt autoritative referencer, hvis sådanne findes, som viser, at den sygdom eller lidelse, som lægemidlet vil blive anvendt mod, højst rammer 5 ud af 10 000 personer i Fællesskabet på det tidspunkt, hvor ansøgningen om udpegelse forelægges.
- b) Dokumentationen skal omfatte passende detaljer om den lidelse, det er hensigten at behandle, og bevis for, at lidelsen er livstruende eller kronisk invaliderende med støtte i videnskabelige eller medicinske referencer.
- c) Den dokumentation, som sponsor forelægger, skal omfatte eller henvise til en oversigt over relevant videnskabelig litteratur og skal indeholde oplysninger fra relevante databaser i Fællesskabet, hvis sådanne findes. Hvis der ikke findes databaser i Fællesskabet, kan der henvises til databaser, der foreligger i tredjelande, på betingelse af at der foretages de nødvendige ekstrapolationer.

<sup>(1)</sup> EFT L 18 af 22.1.2000, s. 1.

d) Hvis en sygdom eller lidelse er blevet undersøgt inden for rammerne af andre fællesskabsaktiviteter vedrørende sjældne sygdomme, skal disse oplysninger angives. I forbindelse med sygdomme eller lidelser, der indgår i projekter, som Fællesskabet støtter finansielt med henblik på at forbedre oplysningerne om sjældne sygdomme, skal der forelægges et relevant uddrag af disse oplysninger, herunder især detaljer om den pågældende sygdoms eller lidelsens prævalens.

## 2. Investeringens mulige afkast

Med henblik på i henhold til artikel 3, stk. 1, litra a), andet afsnit, i forordning (EF) nr. 141/2000 at fastslå, at et lægemiddel er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af en livstruende, alvorligt invaliderende eller alvorlig og kronisk lidelse i Fællesskabet, og at det ikke er sandsynligt, at markedsføring af lægemidlet i Fællesskabet uden incitamerter vil give tilstrækkeligt afkast til at gøre den nødvendige investering berettiget, finder følgende specifikke regler anvendelse, og der skal fremlægges dokumentation i overensstemmelse med de retningslinjer, der er fastsat i artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000:

- a) Dokumentationen skal omfatte relevante detaljer om den lidelse, der skal undersøges, og et bevis på, at lidelsen er livstruende, alvorligt invaliderende eller alvorlig og kronisk ved hjælp af videnskabelige eller medicinske referencer.
- b) Den dokumentation, som sponsor forelægger, skal indeholde oplysninger om alle de omkostninger, som sponsor har afholdt i løbet af udviklingen af lægemidlet.
- c) Den forelagte dokumentation skal omfatte detaljer om enhver form for tilskud, skattelettelser eller andre omkostningsreducerende ydelser, der er modtaget enten i Fællesskabet eller i tredjelande.
- d) I tilfælde, hvor lægemidlet allerede er godkendt til en bestemt indikation, eller hvor lægemidlet undersøges med henblik på en eller flere andre indikationer, skal der fremlægges en klar forklaring på og bevis for, hvordan udviklingsomkostningerne fordeles på de forskellige indikationer.
- e) Der skal forelægges en oversigt og begrundelse for alle de udviklingsomkostninger, som sponsor forventer vil opstå efter forelæggelsen af ansøgningen om udpegelse.
- f) Der skal forelægges en oversigt over og begrundelse for alle de produktions- og markedsføringsomkostninger, som sponsor hidtil har afholdt, og som man forventer vil opstå i de første 10 år efter, at lægemidlet er blevet godkendt.
- g) Der skal forelægges et skøn og en begrundelse for de forventede indtægter fra salg af lægemidlet i Fællesskabet i de første 10 år efter godkendelsen.
- h) Alle omkostninger og indtægter skal fastsættes i overensstemmelse med generelt anerkendt bogføringspraksis og skal undertegnes af en registreret revisor i Fællesskabet.
- i) Den forelagte dokumentation skal omfatte oplysninger om prævalens og udbredelse i Fællesskabet for den lidelse, som lægemidlet vil blive anvendt imod, på det tidspunkt hvor ansøgningen om udpegelse forelægges.

## 3. Andre metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling

Der kan forelægges ansøgning om udpegelse af et lægemiddel som et lægemiddel til sjældne sygdomme enten i overensstemmelse med stk. 1 eller stk. 2 i denne artikel. Uanset om ansøgningen om udpegelse forelægges i henhold til stk. 1 eller stk. 2, skal sponsor desuden bevise, at der ikke eksisterer nogen tilfredsstillende metode til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af den pågældende lidelse, eller hvis en sådan metode findes, at lægemidlet vil være til væsentlig gavn for personer med den pågældende lidelse.

Med henblik på i henhold til artikel 3, stk. 1, litra b), i forordning (EF) nr. 141/2000 at bevise, at der ikke findes nogen tilfredsstillende metode til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af den pågældende lidelse, eller hvis en sådan metode findes, at lægemidlet vil være til væsentlig gavn for personer med denne lidelse, gælder følgende regler:

- a) Der skal fremlægges detaljerede oplysninger om alle eksisterende metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af den pågældende lidelse, som Fællesskabet har godkendt, idet der refereres til den videnskabelige og medicinske litteratur eller andre relevante oplysninger. Disse metoder kan omfatte godkendte lægemidler, medicinsk udstyr eller andre metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling, der anvendes i Fællesskabet.
- b) Der skal enten forelægges en begrundelse for, hvorfor de i litra a) nævnte metoder ikke anses for at være tilfredsstillende  
eller  
c) det skal begrundes, hvorfor det formodes, at det lægemiddel, som der ansøges om udpegelse for, vil være til væsentlig gavn for personer med denne lidelse.

## 4. Generelle bestemmelser

- a) En sponsor, der ansøger om at få udpeget et lægemiddel som et lægemiddel til sjældne sygdomme, skal anmode om udpegelse på et hvilket som helst trin i udviklingen af lægemidlet, inden ansøgningen om markedsføringstilladelse indgives. For et lægemiddel, som allerede er godkendt, kan der imidlertid anmodes om udpegelse i forbindelse med en ny terapeutisk indikation. I dette tilfælde skal indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøge om en særskilt markedsføringstilladelse, som kun omfatter indikationerne vedrørende sjældne sygdomme.
- b) Mere end en sponsor kan få udpeget det samme lægemiddel til forebyggelse, behandling eller diagnosticering af den samme sygdom eller lidelse som et lægemiddel mod sjældne sygdomme, forudsat at der i hvert enkelt tilfælde indsendes en fuldstændig ansøgning om udpegelse som fastsat i de retningslinjer, der er nævnt i artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 141/2000.
- c) Når Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme udpeger et lægemiddel, vil der blive henvist til udpegelseskriterierne i enten artikel 2, stk. 1, eller artikel 2, stk. 2, i denne forordning.

## Artikel 3

## Definitioner

1. Definitionerne i artikel 2 i forordning (EF) nr. 141/2000 gælder for de tilsvarende begreber, der anvendes i denne forordning:

— Ved »stof« forstås et stof, der anvendes til fremstilling af et humanlægemiddel som defineret i artikel 1 i direktiv 65/65/EØF.

2. I forbindelse med gennemførelsen af artikel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 om lægemidler til sjældne sygdomme gælder følgende definition:

— Ved »væsentlig gevind« forstås en klinisk relevant fordel eller et væsentligt bidrag til behandlingen af patienten.

3. I forbindelse med gennemførelsen af artikel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 om lægemidler til sjældne sygdomme gælder følgende definitioner:

a) Ved »aktivt stof« forstås et stof med fysiologisk eller farmakologisk aktivitet.

b) Ved »lignende lægemiddel« forstås et lægemiddel, der indeholder et lignende aktivt stof eller stoffer, som er indeholdt i et eksisterende godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme, og som er beregnet til samme terapeutiske indikation.

c) Ved »lignende aktivt stof« forstås: et identisk aktivt stof eller et aktivt stof, som har samme væsentlige molekylestruktur (men ikke nødvendigvis nøjagtig den samme molekylestruktur på alle punkter), og som virker via den samme mekanisme.

Det omfatter:

1) isomerer, blanding af isomerer, komplekser, estere, salte og ikke-kovalente afledninger af det oprindelige aktive stof, eller et aktivt stof, som kun adskiller sig fra det oprindelige aktive stof med hensyn til mindre ændringer i molekylestrukturen, som f.eks. en strukturel analog

eller

2) det samme makromolekyle eller et, som kun adskiller sig fra det oprindelige makromolekyle med hensyn til ændringer i molekylestrukturen som f.eks.:

2.1) proteinstoffer, hvor:

— forskellen skyldes ukorrekt translation eller transskription

— forskellen i struktur skyldes posttranslational-hændelser (f.eks. forskellige glycosyleringsmønstre) eller forskellige tertiære strukturer

— der ikke er større forskel i aminosyresekvensen. Derfor vil to farmakologisk relaterede proteinstoffer af samme gruppe (f.eks. to biologiske forbindelser, som har samme stamme i det

internationale fællesnavn (INN) normalt blive anset for at være lignende

— de monoklonale antistoffer binder sig til samme målepitop. De vil normalt blive anset for at være lignende

2.2) polysaccharider, der har samme repeterende enheder, selv om der ikke er samme antal enheder, og selv om der er ændringer efter polymerisationen (inklusive konjugation)

2.3) polynukleotider (inklusive gentransfer- og antisensstoffer), som består af to eller flere særskilte nukleotider, hvor

— der ikke er større forskel i sekvensen af purin- og pyridaminbaserne eller deres derivater. For antisensstoffer vil addition eller deletion af nukleotider, som ikke i væsentlig grad påvirker målhybridiseringens kinetik, derfor blive anset for at være lignende. For gentransferstoffer vil stofferne blive anset for at være lignende, medmindre der er væsentlige forskelle i sekvensen

— den indbyrdes forskel i struktur vedrører modifikationer i ribose- eller deoxyriboseskelettet eller erstatning af skelettet af syntetiske analoger

— forskellen ligger i vektor- eller overførselsystemet

2.4) nært relaterede komplekse, kun delvis definerbare stoffer (så som to relaterede virusvacciner eller to relaterede celleterapiprodukter)

eller

3) det samme radiofarmaceutiske aktive stof eller et, der adskiller sig fra det originale i radionuklid, ligand, mærkningssted eller molekyle-radionuklid-koblingsmekanisme, som binder molekylet og radionukliden, forudsat at det virker via samme mekanisme.

d) Ved »klinisk overlegenhed« forstås, at et lægemiddel viser sig at have en væsentlig terapeutisk eller diagnostisk fordel, som ligger over den fordel, der er ved et andet godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme på en eller flere af følgende måder:

1) større effekt end et godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme (som vurderet ved virkning på et klinisk meningsfuldt slutpunkt i adækvate og velkontrollerede kliniske forsøg). Generelt vil dette repræsentere den samme form for bevis, som er nødvendig for at støtte en komparativ effektanmodning for to forskellige lægemidler; det vil normalt være nødvendigt at gennemføre direkte komparative kliniske forsøg, men sammenligninger, der er baseret på andre endepunkter, herunder surrogatendepunkter, kan anvendes. Under alle omstændigheder skal den metode, der vælges, begrundes

eller

- 2) større sikkerhed i en væsentlig stor del af målpopulationen. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at gennemføre direkte komparative kliniske forsøg eller
- 3) i usædvanlige tilfælde, hvor der hverken er påvist større sikkerhed eller større effekt ved lægemidlet, påvisning af at lægemidlet på anden vis yder et væsentligt bidrag til diagnosticering eller behandling af sygdommen.

*Artikel 4*

**Ikrafttræden**

Denne forordning træder i kraft på dagen efter dens vedtagelse i Kommissionen og gælder fra samme dato.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 27. april 2000.

*På Kommissionens vegne*

Erkki LIIKANEN

*Medlem af Kommissionen*

---