

**KOMISSION ASETUS (EY) N:o 847/2000,****annettu 27 päivänä huhtikuuta 2000,****lääkkeiden harvinaislääkkeiksi määrittelemistä koskevien arviointiperusteiden soveltamista koskevista säännöksistä sekä "vastaavanlaisen lääkkeen" ja "kliinisen paremmuuden" käsitteiden määrittelemisestä**

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon harvinaislääkkeistä 16 päivänä joulukuuta 1999 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 141/2000 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 3 ja 8 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Asetuksessa (EY) N:o 141/2000 edellytetään komission antavan 3 artiklan soveltamisen edellyttämät säännökset sekä "vastaavanlaisen lääkkeen" ja "kliinisen paremmuuden" määritelmät.
- (2) Lisätiedot esiintyvyyttä määritellessä huomioon otettavista tekijöistä, investoinneista todennäköisesti saatavasta tuotosta ja muiden diagnoosi-, ehkäisy- ja hoitomenetelmien tyydyttävästä tasosta voivat olla hyödyllisiä lääkkeiden rahoittajille ja harvinaislääkkeitä käsittelevälle komitealle asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklan soveltamiseksi.
- (3) Kyseiset tiedot olisi esitettävä komission asetuksen (EY) N:o 141/2000 5 artiklan 3 kohdan mukaisesti laatimien ohjeiden mukaisesti.
- (4) Asianomaisten lääkkeiden luonne ja todennäköisyys, että hoidettavat sairaudentilat ovat harvinaisia, huomioon ottaen perusteiden noudattamiseksi ei ole syytä säätää liian tiukkoja edellytyksiä.
- (5) Asetuksen 3 artiklassa tarkoitettujen perusteiden arvioinnin olisi perustuttava mahdollisimman puolueettomaan tietoon.
- (6) Muut yhteisön toimet harvinaisten sairauksien alalla olisi otettava huomioon.
- (7) Asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklassa säädettyjen lääkkeen kaupallista yksinoikeutta koskevien säännösten asianmukaisen noudattamisen varmistamiseksi on tarpeen vahvistaa määritelmät "vastaavanlaisen lääkkeen" ja "kliinisen paremmuuden" käsitteille. Näissä määritelmässä olisi otettava huomioon lääkevalmistekomitean työ ja kokemus olemassa olevien lääkkeiden arvioinnista sekä lääkkeitä ja lääkinnällisiä laitteita käsittelevän tiedekomitean asiaa koskevat lausunnot.
- (8) Kyseisten määritelmien tueksi olisi vielä annettava asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen ohjeet.
- (9) Kyseisiä säännöksiä olisi ajantasaistettava säännöllisesti tieteellisen ja teknisen tiedon sekä harvinaislääkkeiden määrittelemisestä ja sääntelystä saadun kokemuksen mukaisesti.

- (10) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN ASETUKSEN:

**1 artikla****Tarkoitus**

Tässä asetuksessa säädetään tekijöistä, jotka on otettava huomioon sovellettaessa harvinaislääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklaa, ja määritellään käsitteet "vastaavanlainen lääke" ja "kliininen paremmuus" mainitun asetuksen 8 artiklan soveltamiseksi. Tämän asetuksen on tarkoitus toimia lääkkeiden mahdollisten rahoittajien, harvinaislääkkeitä käsittelevän komitean ja toimivaltaisten viranomaisten apuna asetusta (EY) N:o 141/2000 tulkittaessa.

**2 artikla****Harvinaislääkkeiksi määrittelemisen perusteet****1. Sairaudentilan esiintyvyyys yhteisössä**

Osoitettaessa asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklan 1 kohdan a alakohdan ensimmäisen alakohdan mukaisesti, että lääke on tarkoitettu sellaisen hengenvaarallisen sairaudentilan tai pysyvän invaliditeetin aiheuttavan sairaudentilan diagnosointiin, ehkäisyyn tai hoitoon, jota esiintyy yhteisössä enintään viidellä henkilöllä kymmentä tuhatta henkilöä kohti, on sovellettava seuraavia erityisiä sääntöjä ja toimitettava jäljempänä luetellut asiakirjat asetuksen (EY) N:o 141/2000 5 artiklan 3 kohdan nojalla laadittujen ohjeiden mukaisesti:

- a) Asiakirjoihin on liitettävä viranomaisten antamat viitteet, joista käy ilmi, että sairautta tai sairaudentilaa, jonka hoitamiseen lääkettä annettaisiin, esiintyy määrittelemistä koskevan hakemuksen jättämisaikana yhteisössä enintään viidellä henkilöllä kymmentä tuhatta henkilöä kohti, jos tällaiset viitteet ovat saatavilla.
- b) Tietoihin on sisällyttävä asianmukaiset yksityiskohtat hoidettavaksi aiotusta sairaudentilasta ja sen hengenvaarallista tai pysyvän invaliditeetin aiheuttavaa luonnetta koskevat perustelut, joiden tukena on tieteellisiä tai lääketieteellisiä viitteitä.
- c) Rahoittajan toimittamiin asiakirjoihin on sisällyttävä yhteenvedo asiaa koskevasta tieteellisestä kirjallisuudesta tai viitteet tällaiseen yhteenvedoon ja siinä on annettava yhteisön asiaa koskevasta tietokannoista saatu tieto, jos kyseisiä tietokantoja on käytettävissä. Jos yhteisöllä ei ole tietokantoja käytettävissä, voidaan viitata yhteisön ulkopuolisissa maissa käytettävissä oleviin tietokantoihin edellyttäen, että viitteet ekstrapoloidaan asianmukaisesti.

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

d) Jos sairautta tai sairautentilaa on tarkasteltu osana muita harvinaisia sairauksia koskevia yhteisön toimia, kyseiset tiedot on toimitettava. Jos sairaus tai sairautentila on ollut mukana yhteisön rahoittamissa hankkeissa, joissa on pyritty hankkimaan lisää tietoa harvinaisista sairauksista, tietoista on toimitettava asianmukainen ote, johon sisältyy erityisesti yksityiskohtaiset tiedot kyseisen sairauden tai sairautentilan esiintyvyydestä.

## 2. Investoinnista saatavaa tuottoa koskevat mahdollisuudet

Osoitettaessa asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklan 1 kohdan a alakohdan toisen alakohdan mukaisesti, että lääke on tarkoitettu hengenvaarallisen, vaikean invaliditeetin aiheuttavan tai vaikean ja kroonisen sairautentilan diagnosointiin, ehkäisyyn tai hoitoon yhteisössä ja että sen kaupan pitäminen ilman kannustimia ei todennäköisesti antaisi riittävää tuottoa tarvittavien investointien kattamiseksi, on sovellettava seuraavia erityisiä sääntöjä ja toimitettava asianmukaiset asiakirjat asetuksen (EY) N:o 141/2000 5 artiklan 3 kohdan nojalla laadittujen ohjeiden mukaisesti:

- a) Tietoihin on sisällyttävä asianmukaiset yksityiskohtaiset sairautentilasta, jonka hoitoon lääke on aiottu, ja sen hengenvaarallista tai pysyvän invaliditeetin aiheuttavaa tai vaikeaa ja kroonista luonnetta koskevat perustelut, joiden tukena on tieteellisiä tai lääketieteellisiä viitteitä.
- b) Rahoittajan toimittamiin asiakirjoihin on sisällyttävä tiedot kaikista sille lääkkeen kehittämisen aikana aiheutuneista kustannuksista.
- c) Toimitettuihin asiakirjoihin on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista joko yhteisössä tai yhteisön ulkopuolisissa maissa saaduista avustuksista, verokannustimista tai muista kustannusten kattamiseen tarkoitetuista järjestelyistä.
- d) Jos lääkkeelle on jo annettu lupa jotakin käyttöaihetta varten tai sitä tarkastellaan parhaillaan yhden tai useamman muun käyttöaiheen kannalta, on annettava selkeä selvitys menetelmästä, jolla kehittämisestä aiheutuneet kustannukset jaotellaan suhteessa eri käyttöaiheiden kesken sekä jaotellua koskevat perustelut.
- e) Ilmoitus kaikista kustannuksista, joita rahoittaja odottaa aiheutuvan sen jälkeen, kun määrittelemistä koskeva hakemus on jätetty, sekä niitä koskevat perustelut.
- f) Ilmoitus kaikista tuotanto- ja markkinointikustannuksista, jotka rahoittajalle on aiheutunut aiemmin ja joita se odottaa aiheutuvan kymmenen vuoden kuluessa siitä, kun lääkkeelle on myönnetty lupa, sekä niitä koskevat perustelut.
- g) Arvio tuloista, jotka odotetaan saatavan lääkkeen myynnistä yhteisössä kymmenen vuoden kuluessa siitä, kun lääkkeelle on myönnetty lupa, sekä niitä koskevat perustelut.
- h) Kaikki kustannuksia ja tuloja koskevat tiedot on määriteltävä yleisesti hyväksytyjen kirjanpitokäytäntöjen mukaisesti ja niiden on oltava yhteisössä rekisteröidyn kirjanpitäjän oikeaksi todistamat.
- i) Toimitettuihin asiakirjoihin on sisällyttävä tieto sairautentilan, jonka hoitamiseen lääkettä annettaisiin, esiintyvyy-

destä ja ilmaantuvuudesta yhteisössä määrittelemistä koskevan hakemuksen jättämisaikana.

## 3. Muut diagnoosi-, ehkäisy- ja hoitomenetelmät

Lääkkeen harvinaislääkkeeksi määrittelemistä koskeva hakemus voidaan jättää joko tämän artiklan 1 tai 2 kohdan mukaisesti. Riippumatta siitä, onko määrittelemistä koskeva hakemus jätetty 1 tai 2 kohdan mukaisesti, rahoittajan on lisäksi osoitettava, ettei kyseiseen sairautentilaan ole olemassa tyydyttävää diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmää, tai jos sellainen menetelmä on olemassa, että lääkkeestä on merkittävää etua tällaisesta sairautentilasta kärsiville. Osoitettaessa asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklan 1 kohdan b alakohdan mukaisesti, ettei kyseiseen sairautentilaan ole olemassa tyydyttävää diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmää tai, jos sellainen menetelmä on olemassa, että lääkkeestä on merkittävää etua tällaisesta sairautentilasta kärsiville, sovelletaan seuraavia sääntöjä:

- a) yksityiskohtaiset tiedot kyseiseen sairautentilaan tarkoitettua yhteisössä luvan saaneesta diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmästä on toimitettava siten, että niissä viitataan tieteelliseen ja lääketieteelliseen kirjallisuuteen tai muihin asiaa koskeviin tietoihin. Niitä voivat olla tiedot yhteisössä käytettävistä, luvan saaneista lääkkeistä, lääkinnällisistä laitteista tai muista diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmistä;
  - b) lisäksi on toimitettava joko perustelut siitä, miksi edellä a alakohdassa tarkoitettuja menetelmiä ei katsota tyydyttäviksi;
- tai
- c) perustelut oletukselle, että lääkkeestä, jolle määrittelemistä haetaan, on merkittävää etua kyseisestä sairautentilasta kärsiville.

## 4. Yleiset säännökset

- a) Lääkkeen harvinaislääkkeeksi määrittelemistä hakevan rahoittajan on haettava määrittelemistä missä tahansa lääkkeen kehittämisen vaiheessa ennen markkinoille saattamista koskevan luvan hakemista. Jo luvan saaneen lääkkeen osalta voidaan kuitenkin jättää määrittelemistä koskeva hakemus uutta terapeuttista käyttöaihetta varten. Tällöin markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on haettava uutta, erillistä markkinoille saattamista koskevaa lupaa ainoastaan harvinaisiin sairauksiin liittyvälle käyttöaiheelle tai liittyville käyttöaiheille.
- b) Sama lääke voidaan määritellä harvinaislääkkeeksi useamman kuin yhden rahoittajan hakemuksesta saman sairauden tai sairautentilan ehkäisemistä, hoitamista tai diagnosoimista varten edellyttäen, että jokaisessa tapauksessa on jätetty täydellinen määrittelemistä koskeva hakemus 5 artiklan 3 kohdassa määriteltujen ohjeiden mukaisesti.
- c) Kun harvinaislääkkeitä käsittelevä komitea määrittelee lääkkeen harvinaislääkkeeksi, on viitattava joko tämän asetuksen 2 artiklan 1 kohdassa tai 2 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin määrittelemisen perusteisiin.

## 3 artikla

**Määritelmät**

1. Asetuksen (EY) N:o 141/2000 2 artiklassa esitettyjä määritelmiä sovelletaan kyseisiin ilmaisuihin myös tässä asetuksessa.

— 'aineella' tarkoitetaan direktiivin 65/65/ETY 1 artiklassa määriteltyjä ihmisille tarkoitettuja lääkevalmisteita valmistettaessa käytettäviä aineita.

2. Sovellettaessa harvinaislääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklaa käytetään seuraavaa määritelmää:

— 'merkittävällä edulla' tarkoitetaan kliinisesti merkityksellistä hyötyä tai suurta vaikutusta potilaan hoitoon.

3. Sovellettaessa harvinaislääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklaa käytetään seuraavia määritelmiä:

a) 'vaikuttavalla aineella' tarkoitetaan ainetta, jolla on fysiologisia tai farmakologisia vaikutuksia

b) 'vastaavanlaisella lääkkeellä' tarkoitetaan lääketta, joka sisältää samaa vaikuttavaa ainetta tai samoja vaikuttavia aineita kuin jo luvan saanut, samaan terapeuttiseen käyttöaiheeseen tarkoitettu harvinaislääke;

c) 'vastaavanlaisella vaikuttavalla ainella' tarkoitetaan identtistä vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavaa ainetta, jonka molekyyli-rakenteen tärkeimmät ominaisuudet ovat samat (mutta kaikki molekyyli-rakenteen ominaisuudet eivät välttämättä ole samat) ja joka toimii samalla mekanismilla.

Näihin kuuluvat

1) alkuperäisen vaikuttavan aineen tai sellaisen vaikuttavan aineen, joka poikkeaa alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta ainoastaan molekyyli-rakenteen vähäisten erojen (esimerkiksi rakenteellinen analogia) perusteella, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit, esterit, suolat ja ei-kovalentit johdannaiset

tai

2) sama makromolekyyli tai sellainen makromolekyyli, joka eroaa alkuperäisestä makromolekyylistä ainoastaan esimerkiksi seuraavien molekyyli-rakenteen vähäisten erojen perusteella:

2.1) valkuaisaineet, joiden

— välinen ero johtuu siitä, ettei translaatio tai transkriptio vastaa alkuperäistä,

— rakenne-ero johtuu translaation jälkeisistä tapahtumista (esimerkiksi erilaisesta glykosylaatiosta) tai erilaisesta tertiäärirakenteesta,

— aminohaposekvenssin ero ei ole suuri. Näin ollen kaksi samaan ryhmään kuuluvaa farmakologisesti samantapaista valkuaisainetta (esimerkiksi kaksi biologista yhdistettä, joilla on sama

yhteisen kansainvälisen nimistön nimen [INN] alanimi) katsottaisiin tavallisesti samankaltaiseksi,

— kaksi monoklonaalista vasta-ainetta sitoutuu samaan epitoppiin. Ne katsottaisiin tavallisesti samankaltaisiksi,

2.2) polysakkaridit, joiden toistuvat sakkariidisyksiköt ovat identtiset vaikka niiden määrä vaihtelee ja vaikka niissä on polymeroitumisen jälkeisiä muutoksia (mukaan lukien konjugaatio),

2.3) polynukleotidit (geenisiirto- ja antisense-aineet mukaan lukien), jotka koostuvat kahdesta tai useammasta erillisestä nukleotidista, joiden

— puriini- ja pyrimidiinien tai näiden johdannaisten nukleotidisekvenssin erot eivät ole suuret. Tämän vuoksi antisense-aineiden osalta sellaisen nukleotidin tai sellaisten nukleotidien lisääminen tai poistaminen, joka ei vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti samankaltaiseksi. Geenisiirtoaineet katsotaan tavallisesti samankaltaisiksi, elleivät erot sekvenssissä ole merkittävät,

— rakenteiden välinen ero liittyy riboosi- tai deoksiriboosi-osan muutoksiin tai sokerien korvaamiseen synteettisillä analogeilla,

— ero on vektori- tai siirtojärjestelmässä,

2.4) samanlaiset, monimutkaiset, osittain määriteltävissä olevat aineet (kuten kaksi samantapaista virusrokotetta tai kaksi samantapaista soluterapiavalmistetta)

tai

3) sama radiofarmaseuttinen vaikuttava aine tai sellainen vaikuttava aine, joka eroaa alkuperäisestä radionuklidin, ligandin, leiman sijaintipaikan tai molekyylin ja radionuklidin sidosmekanismin osalta, jos aine toimii samalla mekanismilla;

d) 'kliinisellä paremmuudella' tarkoitetaan, että lääkkeellä osoitetaan olevan merkittävästi enemmän terapeuttista tai diagnostista hyötyä kuin luvan saaneella harvinaislääkkeellä seuraavasti:

1) se on tehokkaampi kuin luvan saanut harvinaislääke (mikä on osoitettu kliinisesti relevantilla määrityksellä riittävän laajoissa ja hyvin valvotuissa kliinisissä kokeissa). Yleensä osoituksena olisi samanlaiset todisteet kuin ne, jotka tarvitaan verrattaessa kahden eri lääkkeen suhteellista tehokkuutta. Yleisesti tarvitaan suoraa kliinisiä vertailukokeita, mutta myös muihin muuttujiin, myös korvikemuuttujiin, perustuvia vertailuja voidaan käyttää. Joka tapauksessa käytetty menettely on perusteltava,

tai

- 2) se on turvallisempi huomattavassa osassa kohdepopulaatio(i)ta. Suoria kliinisiä vertailukokeita tarvitaan tietyissä tapauksissa,  
tai
- 3) poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa ei voida osoittaa parempaa turvallisuutta eikä parempaa tehoa, on pystyttävä osoittamaan, että lääkkeestä on muunlaista suurta hyötyä diagnosoinnissa tai potilaiden hoidossa.

*4 artikla*

**Voimaantulo**

Tämä asetus tulee voimaan seuraavana päivänä sen jälkeen, kun komissio on antanut sen, ja sitä sovelletaan kyseisestä päivästä alkaen.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 27 päivänä huhtikuuta 2000.

*Komission puolesta*

Erkki LIIKANEN

*Komission jäsen*

---