

Tämä asiakirja on ainoastaan dokumentoinnin apuväline eikä sillä ole oikeudellista vaikutusta. Unionin toimielimet eivät vastaa sen sisällöstä. Säädösten todistusvoimaiset versiot on johdanto-osineen julkaistu Euroopan unionin virallisessa lehdessä ja ne ovat saatavana EUR-Lexissä. Näihin virallisiin teksteihin pääsee suoraan tästä asiakirjasta siihen upotettujen linkkien kautta.

► **B**

**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**

(EYVL L 103, 28.4.2000, s. 5)

sellaisena kuin se on muutettuna seuraavilla:

virallinen lehti

	N:o	sivu	päivämäärä
► <b>M1</b> Komission asetus (EU) 2018/781, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018	L 132	1	30.5.2018

**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***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***Harvinaislääkkeeksi määrittelemisen perusteet**1. *Sairaudentilan esiintyvyys 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 yksityiskohdat 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 yhteenveto asiaa koskevasta tieteellisestä kirjallisuudesta tai viitteet tällaiseen yhteenvetoon ja siinä on annettava yhteisön asiaa koskevista 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.

**▼B**

- d) Jos sairautta tai sairaudentilaa on tarkasteltu osana muita harvinaisia sairauksia koskevia yhteisön toimia, kyseiset tiedot on toimitettava. Jos sairaus tai sairaudentila on ollut mukana yhteisön rahoittamissa hankkeissa, joissa on pyritty hankkimaan lisää tietoa harvinaisista sairauksista, tiedoista on toimitettava asianmukainen ote, johon sisältyy erityisesti yksityiskohtaiset tiedot kyseisen sairauden tai sairaudentilan 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 sairaudentilan 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 yksityiskohdat sairaudentilasta, 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 jaottelua koskevat perustelut.
- e) Ilmoitus kaikista kustannuksista, joita rahoittaja odottaa aiheutuvan sen jälkeen, kun määrittelyistä 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.

**▼B**

- 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 sairaudentilan, jonka hoitamiseen lääkettä annettaisiin, esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta yhteisössä määrittelemistä koskevan hakemuksen jättämisaikakohtana.

### 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 sairaudentilaan ole olemassa tyydyttävää diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmää, tai jos sellainen menetelmä on olemassa, että lääkkeestä on merkittävää etua tällaisesta sairaudentilasta kärsiville. Osoitettaessa asetuksen (EY) N:o 141/2000 3 artiklan 1 kohdan b alakohdan mukaisesti, ettei kyseiseen sairaudentilaan ole olemassa tyydyttävää diagnoosi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmää tai, jos sellainen menetelmä on olemassa, että lääkkeestä on merkittävää etua tällaisesta sairaudentilasta kärsiville, sovelletaan seuraavia sääntöjä:

- a) yksityiskohtaiset tiedot kyseiseen sairaudentilaan tarkoitetusta 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 tyydyttäväiksi;

tai

- c) perustelut oletukselle, että lääkkeestä, jolle määrittelemistä haetaan, on merkittävää etua kyseisestä sairaudentilasta 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**

- b) Sama lääke voidaan määritellä harvinaislääkkeeksi useamman kuin yhden rahoittajan hakemuksesta saman sairauden tai sairaudentilan ehkäisemistä, hoitamista tai diagnosoimista varten edellyttäen, että jokaisessa tapauksessa on jätetty täydellinen määrittelemistä koskeva hakemus 5 artiklan 3 kohdassa määriteltyjen 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.

**▼M1**

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

a) kumotaan;

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

c) 'vastaavanlaisella vaikuttavalla aineella' tarkoitetaan identtistä vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavaa ainetta, jonka molekyyliarakenteen tärkeimmät ominaisuudet ovat samat (mutta kaikki molekyyliarakenteen ominaisuudet eivät välttämättä ole samat) ja joka toimii samalla mekanismilla. Kuitenkin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävillä lääkkeillä, joiden osalta molekyyliarakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ei voida määritellä kattavasti, kahden vaikuttavan aineen välinen vastaavuus arvioidaan biologisten ja toiminnallisten ominaisuuksien perusteella.

Edellä olevan c alakohdan soveltamiseksi sovelletaan seuraavaa:

▼ **M1**

## 1) Kemiaalliset lääkkeet

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat vaikuttavan aineen merkitykselliset rakennekomponentit. Ne voivat olla koko molekyyli tai sen osa. Molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien samankaltaisuus kahden tai useamman molekyylin välillä määritellään vertaamalla molekyylien rakenteita.

1.1) Alkuperäisen vaikuttavan aineen tai sellaisen vaikuttavan aineen, joka poikkeaa alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta ainoastaan molekyylirakenteen vähäisten erojen (esimerkiksi rakenteellinen analogia) perusteella, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit, esterit, eetterit, suolat ja johdannaiset katsotaan vastaavanlaisiksi.

1.2) Yksi- ja kaksisäikeiset synteettiset polynukleotidit, jotka koostuvat kahdesta tai useammasta erillisestä nukleotidista, joiden

— puriini- ja pyrimidiiniemästen tai näiden johdannaisten nukleotidisekvenssin ero ei ole suuri, katsotaan vastaavanlaisiksi. Tämän vuoksi antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaisen nukleotidin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen, joka ei vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi,

— rakenne-ero, joka liittyy riboosi- tai deoksiriboosi-sokeriosan muutoksiin tai kyseisten sokerien korvaamiseen synteettisillä analogeilla, tuottaa tavallisesti tulokseksi aineita, jotka katsotaan vastaavanlaisiksi. Antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaiset (deoksi)riboosia koskevat muutokset, jotka eivät vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

## 2) Biologiset lääkkeet (muut kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet)

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat ne vaikuttavan aineen rakennekomponentit, joilla on merkitystä kyseisen aineen toiminnallisten ominaisuuksien kannalta. Molekyylirakenteen tärkeimmät ominaisuudet voivat muodostua terapeuttisesta osasta tai terapeuttisesta osasta yhdessä vaikuttavan aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin merkittävästi vaikuttavan yhden tai useamman rakenteellisen lisäelementin kanssa.

Rakenteellinen lisäelementti voi olla konjugoitunut, sulautunut tai muulla tavoin yhdistynyt terapeuttiseen osaan, tai se voi olla lisäaminohapoista koostuva terapeuttisen osan valkuaisaineketjun jatke. Aineet, joilla on samanlaisiin muuntamismenetelmiin tai konjugointitekniikoihin perustuvia rakenne-elementtejä, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi aineiksi.

▼ **M1**

Biologiset vaikuttavat aineet, jotka poikkeavat alkuperäisestä biologisesta aineesta ainoastaan molekyyliarakenteen vähäisten erojen perusteella, katsotaan vastaavanlaisiksi.

## 2.1) Valkuaisaineet

Jos aineiden rakenne-ero johtuu translaation jälkeisistä tapahtumista (esimerkiksi erilaisesta glykosylaatiosta), aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Jotkin translaation jälkeiset muutokset saattavat kuitenkin poikkeuksellisesti tuottaa tulokseksi aineita, jotka eivät ole vastaavanlaisia, jos muutos vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Jos aminohapposekvenssin ero ei ole suuri, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Näin ollen kaksi samaan ryhmään kuuluvaa farmakologisesti samantapaista valkuaisainetta (joiden erot liittyvät esimerkiksi N-terminaaliseen metioniiniin, luontaisesti uutettuihin / rDNA:sta johdettuihin valkuaisaineisiin tai muihin vähäisiin muunnoksiin) katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Rakenne-elementin lisääminen saattaa kuitenkin tuottaa tulokseksi aineita, joiden ei katsota olevan vastaavanlaisia, jos lisäys vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Monoklonaaliset vasta-aineet, jotka sitoutuvat samaan epitoppiin, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Voidaan kuitenkin katsoa, että kahden monoklonaalisen vasta-aineen konjugaatti- tai fuusioproteiinit eivät ole vastaavanlaisia, jos joko vasta-aineen täydentävän määräävän alueen sekvenssit tai konjugoituneen monoklonaalisen vasta-aineen uusi rakenne-elementti olivat erilaiset.

## 2.2) Polysakkaridit

Jos aineiden toistuvat sakkariidisyksiköt ovat identtiset, myös jos niiden määrä vaihtelee, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

Polysakkaridikonjugaattirokotteen ei katsota olevan vastaavanlainen aine kuin samaa vasta-ainetta sisältävä konjugoimaton polysakkaridirokote.

## 3) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet (ATMP-lääkkeet)

## 3.1) Solupohjaiset ATMP-lääkkeet: kaksi samantapaista lääkettä eivät ole vastaavanlaisia, jos

— erot tuotteen lähtöaineissa tai lopullisessa koostumuksessa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta. Se, että lähtöaineet ovat peräisin eri lähteistä (kuten autologisten ATMP-lääkkeiden tapauksessa), ei ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi tuotetta ole vastaavanlaisia; tai

**▼ M1**

— erot valmistustekniikassa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

- 3.2) Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet: kahta geeniterapiassa käytettävää lääkettä ei ole syytä katsoa vastaavanlaisiksi, jos niiden terapeuttisen sekvenssin, virusvektorin, siirtojärjestelmän, säätelysekvenssin tai valmistustekniikan erot vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

Terapeuttisen sekvenssin erot, jotka eivät vaikuta merkittävästi aiotuun terapeuttiseen vaikutukseen, eivät ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi geeniterapiassa käytettävää lääkettä ole vastaavanlaisia.

- 3.3) Geneettisesti muunnetut solut. Tässä pätevät 3.1 ja 3.2 kohdassa esitetyt näkökohdat.

4) Radiofarmaseuttiset lääkkeet

Sama radiofarmaseuttinen vaikuttava aine tai sellainen vaikuttava aine, joka eroaa alkuperäisestä radionuklidin, ligandin, leiman sijaintipaikan tai molekyylin ja radionuklidin sidosmekanismin osalta, katsotaan vastaavanlaiseksi aineeksi edellyttäen, että aine toimii samalla mekanismilla kuin alkuperäinen aine;

**▼ B**

- 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,



**▼B**

- 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 sellaiseen kaikissa jäsenvaltioissa.