

32000R0847

28.4.2000.

SLUŽBENI LIST EUROPSKIH ZAJEDNICA

L 103/5

UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 847/2000**od 27. travnja 2000.****o utvrđivanju odredbi za provedbu kriterija za uvrštenje lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti te definicije pojmova „sličan lijek” i „klinička superiornost”**

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti ⁽¹⁾, a posebno njezine članke 3. i 8.,

budući da:

- (1) Uredbom (EZ) br. 141/2000 od Komisije se zahtijeva usvajanje odredbi potrebnih za provedbu članka 3. i usvajanje definicija „sličnog lijeka” i „kliničke superiornosti”.
- (2) Radi provedbe članka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000, sponzorima i Odboru za lijekove za rijetke bolesti od koristi mogu biti dodatne pojedinosti o čimbenicima koje treba uzeti u obzir kod utvrđivanja prevalencije, vjerojatnog povrata ulaganja te prihvatljivosti drugih metoda za dijagnozu, prevenciju i liječenje.
- (3) Te bi se informacije trebale iskazati u skladu s naputcima Komisije sastavljenima na temelju članka 5. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000.
- (4) S obzirom na narav dotičnih lijekova i vjerojatnost da su oboljenja koja treba liječiti rijetka, nije uputno propisivati prestroge zahtjeve za zadovoljenje kriterija.
- (5) Procjenu kriterija iz članka 3. trebalo bi provesti na temelju što objektivnijih podataka.
- (6) Trebalo bi uzeti u obzir i druge mjere Zajednice na području rijetkih bolesti.
- (7) Kako bi se osiguralo odgovarajuće poštovanje odredaba o isključivom pravu stavljanja u promet utvrđenih u članku 8. Uredbe (EZ) br. 141/2000, potrebno je definirati pojmove „sličan lijek” i „klinička superiornost”; u tim definicijama trebalo bi uzeti u obzir rad i iskustvo Odbora za lijekove zaštićene patentnim pravom u ocjenjivanju postojećih lijekova te mjerodavna mišljenja Znanstvenog odbora za lijekove i medicinske proizvode.
- (8) U utvrđivanju definicija treba uzeti u obzir i smjernice predviđene člankom 8. stavkom 5. Uredbe (EZ) br. 141/2000.
- (9) Ove odredbe trebalo bi redovito ažurirati s obzirom na znanstvena i tehnička saznanja i iskustva stečena u

uređenju i uvrštavanju lijekova u skupinu lijekova za rijetke bolesti i njihovu uređenju.

- (10) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za ljudsku uporabu,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.**Svrha**

Ovom se Uredbom utvrđuju čimbenici koje treba razmotriti pri provedbi članka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 o lijekovima za rijetke bolesti i usvajaju definicije „sličnog lijeka” i „kliničke superiornosti” u svrhu provedbe članka 8. navedene Uredbe. Svrha ove Uredbe je potencijalnim sponzorima, Odboru za lijekove za rijetke bolesti i nadležnim tijelima pomoći u tumačenju Uredbe (EZ) br. 141/2000.

Članak 2.**Kriteriji za uvrštenje****1. Prevalencija bolesti u Zajednici**

Za potrebe utvrđivanja, sukladno prvom podstavku članka 3. stavka 1. točke (a) Uredbe (EZ) br. 141/2000 o tome da je određeni lijek namijenjen za dijagnozu, prevenciju ili liječenje bolesti opasne po život odnosno iscrpljujuće kronične bolesti koja ne zahvaća više od pet od 10 000 osoba u Zajednici, primjenjuju se sljedeća posebna pravila te se u skladu s uputama sastavljenim na temelju članka 5. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 dostavlja niže navedena dokumentacija:

- (a) dokumentacija obuhvaća dostupne mjerodavne reference koje dokazuju da bolest ili zdravstveno stanje koje bi se liječilo ovim lijekom ne zahvaćaju više od pet od 10 000 osoba u Zajednici u vrijeme podnošenja zahtjeva za uvrštenjem;
- (b) podaci obuhvaćaju odgovarajuće pojedinosti o bolesti koja se namjerava liječiti i obrazloženje naravi po život opasne ili iscrpljujuće kronične bolesti iz znanstvenih ili medicinskih referenci;
- (c) dokumentacija koju dostavi sponzor obuhvaća ili se poziva na pregled odgovarajuće znanstvene literature i prenosi informacije iz odgovarajućih baza podataka u Zajednici, kada su one dostupne. Kada u Zajednici ne postoje baze podataka, može se pozvati na baze podataka trećih zemalja, uz obveznu primjerenu ekstrapolaciju.

⁽¹⁾ SL L 18, 22.1.2000., str. 1.

(d) svakako treba navesti jesu li se određena bolest ili zdravstveno stanje razmatrani u okviru drugih djelatnosti Zajednice vezanih uz rijetke bolesti. U slučaju da je bolest ili zdravstveno stanje obuhvaćeno projektom koji Zajednica financijski podupire u svrhu boljeg saznanja o rijetkim bolestima, prilaže se odgovarajući izvadak s informacijama iz kojih su vidljive pojedinosti posebno o prevalenciji bolesti odnosno zdravstvenog stanja.

2. Izgledi za povrat ulaganja

Za potrebe utvrđivanja, sukladno drugom podstavku članka 3. stavka 1. točke (a) Uredbe (EZ) br. 141/2000 o tome da je određeni lijek namijenjen za dijagnozu, prevenciju ili liječenje po život opasne bolesti, ozbiljne iscrpljujuće odnosno ozbiljne kronične bolesti u Zajednici te da bez poticaja nije vjerojatno da bi stavljanje u promet tog lijeka u Zajednici donijelo dovoljan povrat da se opravda potrebno ulaganje, primjenjuju se sljedeća posebna pravila te se u skladu s uputama sastavljenima na temelju članka 5. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 dostavlja odgovarajuća dokumentacija:

- (a) podaci obuhvaćaju odgovarajuće pojedinosti o zdravstvenom stanju koja se namjerava liječiti i obrazloženje naravi po život opasne ili iscrpljujuće kronične bolesti iz znanstvenih ili medicinskih referenci;
- (b) dokumentacija koju dostavlja sponzor obuhvaća podatke o svim troškovima koje je imao tijekom razvoja medicinskog proizvoda;
- (c) priložena dokumentacija mora uključivati detalje o svim dodijeljenim novčanim sredstvima, poreznim poticajima i ostalim mogućnostima povrata troškova iskorištenima unutar Zajednice ili u trećim zemljama;
- (d) u slučajevima kada je lijek već odobren za neku indikaciju ili kada se lijek ispituje za jednu ili više indikacija, dostavlja se jasno objašnjenje i obrazloženje za metodu koja se koristi, kako bi se sredstva za pokriće troškova razvoja mogla raspodijeliti među različitim indikacijama;
- (e) dostavlja se izjava i obrazloženje za sve troškove razvoja koje sponzor očekuje nakon podnošenja zahtjeva za uvrštenje;
- (f) dostavlja se izjava i obrazloženje za sve troškove proizvodnje i stavljanja u promet koje je sponzor imao u prošlosti i koje očekuje da će imati u prvih 10 godina nakon odobrenja lijeka;
- (g) procjena i obrazloženje očekivanih prihoda od prodaje lijeka u Zajednici u prvih 10 godina nakon njegova odobrenja;
- (h) svi podaci o troškovima i prihodima utvrđuju se sukladno općeprihvaćenoj računovodstvenoj praksi te ih ovjerava ovlašteni računovođa u Zajednici;
- (i) dostavljena dokumentacija obuhvaća podatke o prevalenciji i incidenciji u Zajednici bolesti za koju se lijek primjenjuje u vrijeme podnošenja zahtjeva za uvrštenje.

3. Postojanje drugih metoda za dijagnozu, prevenciju i liječenje

Zahtjev za uvrštenje lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti može se podnijeti u skladu sa stavkom 1. ili 2. ovog članka. Bez obzira na to podnosi li se zahtjev u skladu sa stavkom 1. ili 2., sponzor mora utvrditi i da ne postoji zadovoljavajuća metoda za dijagnozu, prevenciju ili liječenje odgovarajuće bolesti, ili, ako takva metoda postoji, da će lijek biti od značajne dobrobiti za oboljele.

Za potrebe utvrđivanja, sukladno članku 3. stavku 1. točki (b) Uredbe (EZ) br. 141/2000, činjenice da ne postoji zadovoljavajuća metoda za dijagnozu, prevenciju ili liječenje odgovarajuće bolesti, odnosno, ako takva metoda postoji, da će lijek biti od značajne dobrobiti za oboljele, primjenjuju se sljedeća pravila:

- (a) dostavljaju se detalji o eventualno postojećim metodama za dijagnozu, prevenciju ili liječenje dotične bolesti odobrenima u Zajednici, navodeći referencu iz znanstvene i medicinske literature ili drugi relevantan izvor podataka. To mogu biti i odobreni lijekovi, medicinski proizvodi ili druge metode za dijagnozu, prevenciju ili liječenje koji se koriste u Zajednici;
- (b) obrazloženje zašto se metode iz stavka (a) ne smatraju zadovoljavajućima;
- ili
- (c) obrazloženje zašto se za lijek za koji se traži uvrštenje smatra da je od značajne dobrobiti za oboljele.

4. Opće odredbe

- (a) Sponzor koji podnosi zahtjev za uvrštenjem lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti zahtjev podnosi na bilo kojem stupnju razvoja lijeka, a prije predaje zahtjeva za odobrenje stavljanja lijeka u promet. Zahtjev za uvrštenje može se međutim predati za novu terapijsku indikaciju već odobrenog lijeka. U tom slučaju, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnosi poseban zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje će obuhvatiti samo indikaciju (indikacije) za lijek za rijetke bolesti.
- (b) Uvrštenje u skupinu lijekova za rijetke bolesti za isti lijek namijenjen prevenciji, liječenju ili dijagnozi iste bolesti može dobiti više od jednog sponzora, uz uvjet da je za svaki pojedini slučaj predan potpuni zahtjev za uvrštenje kako je utvrđen smjernicama navedenima u članku 5. stavku 3.
- (c) Kada Odbor za lijekove za rijetke bolesti uvrsti određeni lijek, navest će se jesu li zadovoljeni kriteriji za uvrštenje iz članka 2. stavka 1. ili iz članka 2. stavka 2. ove Uredbe.

Članak 3.

Definicije

1. Definicije u članku 2. Uredbe (EZ) br. 141/2000 primjenjuju se na ove pojmove kada se koriste u ovoj Uredbi:

— „tvar” znači tvar koja se rabi u proizvodnji lijeka za ljudsku uporabu kako je definirana u članku 1. Direktive 65/65/EEZ.

2. Za potrebe provedbe članka 3. Uredbe (EZ) br. 141/2000 o lijekovima za rijetke bolesti, primjenjuje se sljedeća definicija:

— „značajna dobrobit” znači klinički relevantan napredak ili velik doprinos njezi bolesnika.

3. Za potrebe provedbe članka 8. Uredbe (EZ) br. 141/2000 o lijekovima za rijetke bolesti, primjenjuju se sljedeće definicije:

(a) „djelatna tvar” znači tvar s fiziološkim ili farmakološkim djelovanjem:

(b) „sličan lijek” znači lijek koji sadrži djelatnu tvar sličnu tvarima sadržanima u trenutačno odobrenom lijeku za rijetke bolesti, a koja je namijenjena istoj terapijskoj indikaciji;

(c) „slična djelatna tvar” znači istovjetna djelatna tvar ili djelatna tvar s istom osnovnom molekulskom strukturom (ali ne nužno s potpuno istovjetnom molekulskom strukturom), a koja ima isti mehanizam djelovanja.

To obuhvaća:

(1) izomere, mješavinu izomera, komplekse, estere, soli i nekovalentne derivate izvorne djelatne tvari ili djelatnu tvar koja se od izvorne djelatne tvari razlikuje samo u pogledu manjih odstupanja u molekulskoj strukturi poput strukturnih analoga;

ili

(2) istu makromolekulu ili onu koja se od izvorne makromolekule razlikuje samo u pogledu odstupanja u molekulskoj strukturi, kao što su:

(2.1.) bjelančevinaste tvari koje se:

— razlikuju zbog netočne transkripcije ili translacije,

— razlikuju u strukturi zbog posttranslacijskih događaja (poput različitih obrazaca glikozilacije) ili različitih terciarnih struktura,

— značajno ne razlikuju u slijedu aminokiselina. Stoga se dvije farmakološki srodne bjelančevinaste tvari iz iste skupine (npr. dva biološka

spoja s istim interfiksom međunarodnog nezaštićenog imena (INN)) obično smatraju sličnima,

— monoklonskim antitijelima vežu za isti ciljani epitop. One se obično smatraju sličnima;

(2.2.) polisaharidne tvari s istovjetnim nizom saharidnih jedinica, čak i ako broj jedinica varira te čak i ako postoje post-polimerizacijske promjene (uključujući konjugaciju);

(2.3.) polinukleotidne tvari (uključujući one koje sudjeluju u prijenosu gena i *antisense* tvari) koje se sastoje od dva ili više različitih nukleotida koji se:

— bitno ne razlikuju u slijedu nukleotida sekvenci purinske i pirimidinske baze odnosno njihovih derivata. Stoga se *antisense* tvari kod kojih dodavanje (adicija) ili gubitak (delecija) nukleotida značajno ne utječu na kinetiku hibridizacije s ciljnim mjestom obično smatraju sličnima. Tvari koje sudjeluju u prijenosu gena, osim ako su razlike u slijedu značajne, obično se smatraju sličnima,

— strukturno razlikuju s obzirom na promjene u šećernoj okosnici riboze ili deoksiriboze ili u zamjeni okosnice sintetičkim analogima,

— razlikuju u vektorskom ili prijenosnom sustavu;

(2.4.) blisko srodne kompleksne tvari koje se djelomično mogu definirati (kao što su dva srodna antivirusna cjepiva ili dva srodna proizvoda za staničnu terapiju);

ili

(3) istu radiofarmaceutsku djelatnu tvar ili onu koja se od izvorne razlikuje u radionuklidu, ligandu, mjestu označavanja ili mehanizmu kojim se molekula i radionuklid povezuju, uz uvjet da imaju isti mehanizam djelovanja;

(d) „klinički superioran” znači da je lijek pokazao da omogućuje značajan terapijski ili dijagnostički napredak u odnosu na odobreni lijek za rijetke bolesti na jedan ili više sljedećih načina:

(1) da je djelotvorniji od odobrenog lijeka za rijetke bolesti (što je ispitano na prikladnom kliničkom parametru u odgovarajućim i dobro kontroliranim kliničkim ispitivanjima). Općenito, ovo bi predstavljalo isti tip dokaza koji je potreban za zahtjev za odobrenje na temelju usporedbe djelotvornosti dva različita lijeka. Obično je potrebno provesti izravna usporedna klinička ispitivanja iako se smiju koristiti i usporedbe koje se temelje na drugim parametrima, uključujući zamjenske parametre. Bez obzira na to, metodološki pristup mora biti opravdan;

ili

- (2) da pruža veću sigurnost primjene u znatnom dijelu ciljne populacije (ciljnih populacija). U nekim će slučajevima trebati provesti izravna usporedna klinička ispitivanja;
- ili
- (3) u izuzetnim slučajevima, kada nije dokazana ni veća sigurnost primjene ni veća djelotvornost, da lijek dokazano znatno doprinosi boljoj dijagnostici ili njezi bolesnika.

Članak 4.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu sljedećeg dana od dana na koji je donese Komisija, a od toga se dana i primjenjuje.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 27. travnja 2000.

Za Komisiju
Erkki LIIKANEN
Član Komisije
