

32000R0847

L 103/5

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK HIVATALOS LAPJA

2000.4.28.

**A BIZOTTSÁG 847/2000/EK RENDELETE**  
(2000. április 27.)

**a gyógyszerek ritka betegségek gyógyszereivé való minősítésére vonatkozó kritériumok alkalmazásával kapcsolatos rendelkezések megállapításáról, valamint a „hasonló gyógyszer” és a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalmának meghatározásáról**

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel a ritka betegségek gyógyszereiről szóló, 1999. december 16-i 141/2000/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup>, és különösen annak 3. és 8. cikkére,

mivel:

- (1) A 141/2000/EK rendelet felkéri a Bizottságot a 3. cikk végrehajtására vonatkozó szükséges rendelkezések elfogadására és a „hasonló gyógyszer”, illetve a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalom meghatározásának elfogadására.
- (2) A 141/2000/EK rendelet 3. cikkének végrehajtása érdekében az elterjedtségnek, a befektetés várható megtérülésének, illetve a diagnózis, a megelőzés vagy a kezelés alternatív módszerei megfelelőségének megállapításakor figyelembe veendő tényezőkre vonatkozó további adatok segíthetik a szponzorok és a ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottság munkáját.
- (3) Ezeket az információkat a 141/2000/EK rendelet 5. cikkének (3) bekezdése alapján a Bizottság által összeállított iránymutatással összhangban kell benyújtani.
- (4) Az érintett gyógyszerek jellegére és a kezelendő betegségek ritkáságára tekintettel nem célszerű túlságosan sok követelményt előírni a kritériumoknak való megfelelés megállapítására.
- (5) A 3. cikkben említett kritériumok értékelését a lehető leg-tárgyilagósbab információra kell alapozni.
- (6) A ritka betegségekre vonatkozó más közösségi intézkedéseket is figyelembe kell venni.
- (7) A 141/2000/EK rendelet 8. cikkében meghatározott piaci kizárólagosságra vonatkozó rendelkezések megfelelő betartásának biztosítása érdekében meg kell állapítani a „hasonló gyógyszer” és a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalom meghatározását; e meghatározásokról figyelembe kell venni a törzskönyvi kötelezettséggel bíró gyógyszerek értékelő bizottsága a már meglévő gyógyszerkészítmények értékelésére vonatkozó munkáját és tapasztalatait, és a gyógyszerek és orvostechikai eszközök tudományos bizottságának erre vonatkozó véleményét.
- (8) A 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (5) bekezdése szerinti iránymutatásoknak a továbbiakban e meghatározásoknak kell megfelelniük.
- (9) E rendelkezéseket a ritka betegségek gyógyszereinek minősítésével és szabályozásával kapcsolatos tudományos és szakmai ismeretek és tapasztalatok fényében rendszeresen frissíteni kell.

- (10) Az e rendeletben előírt rendelkezések összhangban vannak az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó állandó bizottság véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

**Cél**

E rendelet megállapítja a ritka betegségek gyógyszereiről szóló 141/2000/EK rendelet 3. cikkének végrehajtásakor figyelembe veendő tényezőket, és meghatározza a „hasonló gyógyszer”, illetve a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalmát az említett rendelet 8. cikkének végrehajtása céljából. Célja, hogy segítse a potenciális szponzorokat, a ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságot, valamint az illetékes hatóságokat a 141/2000/EK rendelet értelmezésében.

2. cikk

**A minősítés kritériumai**

- (1) *A betegségek gyakorisága a Közösségben*

A következő meghatározott szabályokat kell alkalmazni, és a 141/2000/EK rendelet 5. cikkének (3) bekezdése alapján kidolgozott iránymutatásokkal összhangban az alábbiakban felsorolt dokumentációt kell benyújtani annak érdekében, hogy a 141/2000/EK rendelet 3. cikke (1) bekezdése a) pontjának első albekezdése szerint megállapítsák, hogy a kérdéses gyógyszer életet veszélyeztető vagy maradandó károsodást okozó, a Közösségben 10 000-ből legfeljebb öt embert érintő betegség diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére szolgál:

- a) a dokumentációnak – amennyiben rendelkezésre áll - tartalmaznia kell azokat a csatolt hiteles iratokat, amelyek bizonyítják, hogy a betegség vagy kóros állapot, amelyre a gyógyszert alkalmazni fogják legfeljebb 10 000-ből öt embert érint a Közösségben a minősítés iránti kérelem benyújtásakor;
- b) az adatoknak tartalmazniuk kell a kezelendő betegségekre vonatkozó megfelelő részleteket és a betegség életet veszélyeztető vagy maradandó károsodást okozó jellegének igazolását tudományos vagy orvostudományi hivatkozásokkal alátámasztva;
- c) a lehetőségek függvényében a szponzor által benyújtott dokumentumoknak a vonatkozó szakirodalom áttekintését kell tartalmazniuk vagy arra utalniuk kell, továbbá a Közösség megfelelő adatbázisai révén rendelkezésre álló információt össze kell foglalniuk, ha ezek rendelkezésre állnak. Amennyiben egyetlen közösségi adatbázis sem érhető el, hivatkozni lehet a harmadik országokban rendelkezésre álló adatbázisokra is, feltéve, hogy elvégezték a megfelelő extrapolálást;

<sup>(1)</sup> HL L 18., 2000.1.22., 1. o.

d) ezt az információt akkor is biztosítani kell, ha egy betegséget vagy kóros állapotot a ritka betegségekkel kapcsolatos egyéb közösségi tevékenységek keretén belül vesznek figyelembe. A Közösség által pénzügyi támogatásban részesített projektekben szereplő ritka betegségek vagy állapotok esetében, a ritka betegségekről szóló információk javítása érdekében biztosítják a fenti információ megfelelő kivonatát, beleértve különösen a kérdéses betegség vagy kóros állapot előfordulási gyakoriságára vonatkozó adatokat, ha ezek rendelkezésre állnak.

(2) *A befektetés megtérülésének lehetősége*

A 141/2000/EK rendelet 3. cikke (1) bekezdése a) pontjának második albekezdése alapján annak megállapítása céljából, hogy a gyógyszert az életet veszélyeztető, súlyos egészségkárosodást okozó, illetve súlyos és maradandó betegség diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére szánják a Közösségben, és hogy anyagi ösztönzők nélkül a gyógyszer közösségi forgalmazása valószínűleg nem hozna annyi bevételt, hogy az a szükséges befektetéseket indokolja, a következő meghatározott szabályokat kell alkalmazni, és a megfelelő dokumentációt a 141/2000/EK rendelet 5. cikkének (3) bekezdése szerint kidolgozott iránymutatások alapján kell biztosítani:

- a) az adatok közé tartoznak a kezelésre szánt betegségre vonatkozó megfelelő részletek és a betegség életet veszélyeztető, súlyos egészségkárosodást okozó, illetve súlyos és maradandó jellegének igazolása, amelyet tudományos vagy orvostudományi hivatkozások támasztanak alá;
- b) a szponzor által benyújtott dokumentumok tartalmazzák a gyógyszer fejlesztése során felmerült költségekre vonatkozó adatokat;
- c) a benyújtott dokumentumoknak tartalmazniuk kell a Közösségben vagy harmadik országban kapott segélyekkel, adókedvezményekkel vagy más költségcsökkentő rendelkezésekkel kapcsolatos adatokat;
- d) amennyiben a gyógyszert egy felhasználási területen már hivatalosan engedélyezték, vagy ha folyamatban van a gyógyszer vizsgálata egy vagy több más felhasználási terület szempontjából, akkor a fejlesztési költségek különböző felhasználási területek közötti megosztására használt módszert világosan meg kell magyarázni és indokolni;
- e) meg kell adni a minősítés iránti kérelem benyújtása után a szponzor szerint várhatóan felmerülő valamennyi fejlesztési költséget és ezek igazolását;
- f) minden, a szponzor számára a múltban vagy a gyógyszer engedélyezése utáni első 10 évben valószínűleg felmerülő termelési és forgalmazási költséget meg kell adni és indokolni kell;
- g) a gyógyszer engedélyezése utáni első 10 évben a közösségi eladásokból származó várható bevételt meg kell becsülni és a becsülést indokolni kell;
- h) minden költségre és bevételre vonatkozó adatot az általánosan elfogadott számviteli gyakorlat szerint kell meghatározni, és egy Közösségben bejegyzett könyvvizsgálónak kell hitelesíteni ezeket;

i) az átadott dokumentumoknak tartalmazniuk kell azon betegség gyakoriságát és előfordulását a Közösségben, amelyre a minősítés iránti kérelem benyújtásakor a gyógyszert alkalmaznák.

(3) *A diagnózis, a megelőzés és a kezelés egyéb módszereinek megléte*

E cikk 1. vagy 2. bekezdése szerint kérelmezni lehet a gyógyszer ritka betegségek gyógyszerévé való minősítését. Függetlenül attól, hogy a minősítés iránti kérelmet az 1. vagy a 2. bekezdés szerint nyújtották be, a szponzornak továbbá bizonyítania kell, hogy nem létezik más kielégítő módszer a kérdéses betegség diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére, vagy ha ilyen mégis létezik, akkor a gyógyszer jelentős mértékű kedvező hatást gyakorol az adott betegségben szenvedőkre.

A 141/2000/EK rendelet 3. cikke 1. bekezdésének b) pontja szerint annak megállapítása céljából, hogy nem létezik-e a kérdéses betegség diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére szolgáló más kielégítő módszer, vagy ha ilyen módszer létezik, akkor az a gyógyszer jelentős mértékű kedvező hatást gyakorol-e az adott betegségben szenvedőkre, a következő szabályokat kell alkalmazni:

- a) meg kell adni a kérdéses betegség minden létező, a Közösségben hivatalosan engedélyezett diagnosztikai, megelőzési, illetve kezelési módszerének részleteit, és hivatkozni kell a tudományos és klinikai szakirodalomra vagy más vonatkozó információkra. Az utóbbi információk közé tartozhatnak a Közösségben használt, engedélyezett gyógyszerrel, orvostudományi készülékekkel vagy más diagnosztikai, megelőzési és kezelési módszerekkel kapcsolatos adatok;
- b) vagy annak indoklását, hogy az a) pontban említett módszereket miért nem tekintik elegendőnek;  
vagy
- c) azon feltételezés igazolása, miszerint a minősítés iránti kérelemben foglalt gyógyszer jelentős kedvező hatást gyakorol az adott betegségben szenvedőkre.

(4) *Általános rendelkezések*

- a) A gyógyszer ritka betegségek gyógyszerévé való minősítését a szponzor a forgalmazási engedély iránti kérelmének benyújtása előtt, a gyógyszer fejlesztésének bármely szakaszában kérelmezheti. Kérelmezni lehet a minősítést a már engedélyezett gyógyszerek új gyógyászati felhasználási területeire is. Az utóbbi esetben a forgalmazási engedély birtokosa egy külön forgalmazási engedélyért folyamodik, amely kizárólag a ritka betegségek gyógyszerévé felhasználási területe(i)re vonatkozik.
- b) Több szponzor is kaphat ritka betegségek gyógyszereként való minősítést ugyanazon betegség vagy kóros állapot megelőzésére, kezelésére vagy diagnosztizálására szánt egyező gyógyszerre, amennyiben minden esetben benyújtották az 5. cikk (3) bekezdésében meghatározott iránymutatásnak megfelelő teljes minősítési kérelmet.
- c) E rendelet 2. cikkének 1. bekezdésére vagy 2. cikkének 2. bekezdésére kell hivatkozni a minősítési kritériumok tekintetében, ha a gyógyszer besorolását a ritka betegségek gyógyszerévé foglalkozó bizottság elvégzi.

## 3. cikk

**Fogalmeghatározás**

(1) A 141/2000/EK rendelet 2. cikkének meghatározásai vonatkoznak az e rendeletben használt kifejezésekre:

– „anyag”: a 65/65/EGK irányelv 1. cikkében meghatározottak szerint emberi felhasználásra szánt gyógyszerek gyártásánál használt anyag.

(2) A ritka betegségek gyógyszereiről szóló 141/2000/EK rendelet 3. cikke végrehajtásának alkalmazásában a következő meghatározásokat kell alkalmazni:

– „jelentős kedvező hatás”: a klinikailag releváns kedvező hatás, illetve a betegellátáshoz történő nagymértékű hozzájárulás.

(3) A ritka betegségek gyógyszereiről szóló 141/2000/EK rendelet 8. cikke végrehajtásának alkalmazásában az alábbi fogalmak a következő jelentéssel bírnak:

a) „hatóanyag”: fiziológiai vagy gyógyszeres hatással bíró anyag;

b) „hasonló gyógyszer”: olyan gyógyszer, amely egy engedélyezett ritka betegség gyógyszerének hatóanyagaihoz hasonló hatóanyagot tartalmaz, és amelyet ugyanarra a terápiás felhasználási területre szánnak;

c) „hasonló hatóanyag”: azonos hatóanyag vagy ugyanolyan fő molekuláris szerkezeti jellemzőkkel rendelkező (de nem szükséges, hogy minden molekuláris szerkezeti jellemző megegyezzen), azonos módon működő, közös hatásmechanizmust kiváltó hatóanyag.

Ide tartoznak a következők:

1. izomerek, izomerkeverékek, komplexek, észterek, sók és az eredeti hatóanyag nem kovalens származékai, vagy olyan hatóanyag, amely az eredeti hatóanyagtól csak kis jelentőségű (minor) molekuláris szerkezeti különbséggel tér el, mint például egy szerkezeti analóg;

vagy

2. azonos makromolekula vagy olyan makromolekula, amely az eredetitől csak az alábbi molekuláris szerkezeti változásokban tér el:

2.1. fehérjetartalmú vegyületek, amelyekben:

- a különbséget a transzkripció, illetve transláció eltérése okozza,
- a közöttük meglévő szerkezeti különbséget poszttranszlációs biokémiai folyamatok (például a különböző glikozilációs minták) vagy az eltérő harmadlagos szerkezet okozzák,
- a különbség az aminosavsorrendben nem számottevő. Ezért két, gyógyszeres szempontból egymással rokonítható, azonos csoportba tartozó fehérjevegyület (például két biológiai vegyület, melyeknél nemzetközi szabadneveik (INN) szótöve megegyezik,

– az azonos célkötőhelyhez (epitóphoz) kötődő monoklonális ellenanyagok általában hasonlóknak tekinthetők;

2.2. poliszacharidok vegyületek azonos, ismétlődő szacharid-egységekkel, még ha az egységek száma eltérő is, és vannak polimerizáció utáni változások (beleértve a konjugációt);

2.3. olyan polinukleotidok (beleértve a géntranszferanyagokat), amelyek két vagy több különböző nukleotidból állnak, ha:

– a purin- és a pirimidinbázis vagy azok származékainak nukleotid-szekvenciájának különbsége nem jelentős. Ezért az ellentétes szekvenciájú anyagok esetében, ha a targettel történő hibridizáció kinetikáját jelentősen nem befolyásolja nukleotidok hozzáadása, illetve törlése jelentősen. A géntranszfer anyagok esetében, ha a szekvencia nem különbözik jelentős mértékben, az anyagok általában hasonlóknak tekinthetők,

– a közöttük fennálló szerkezeti különbség a ribóz vagy a dezoxiribózból álló cukor gerinc módosításával vagy a gerinc szintetikus analóggal történő helyettesítésével kapcsolatos,

– a különbség a vektorrendszerben vagy a transzferrendszerben van;

2.4. közeli kapcsolatban levő, részben meghatározható komplex vegyületek (például két rokon vírusos vakcina vagy két egymással kapcsolatban levő sejterápiás termék);

vagy

3. azonos radiofarmakonok, illetve olyan radiofarmakon, amely az eredeti, radionuklidtól a radioaktív jelzés típusában, a ligandum természetében, a jelölés helyében vagy a radioaktív izotópot a molekulához kötő mechanizmusban mutat eltérést, feltéve, hogy a hatásmechanizmus változatlan marad;

d) „klinikailag nagyobb hatásosság”: egy gyógyszerről bizonyították, hogy jelentősebb terápiás, illetve diagnosztikai előnyöket biztosít egy hivatalosan engedélyezett ritka betegség gyógyszeréhez viszonyítva, a következő egy vagy több módon:

1. nagyobb hatékonyságú, mint egy hivatalosan engedélyezett ritka betegség gyógyszere (egy klinikai szempontból fontos végpont mérése alapján megfelelő és jól kontrollált klinikai vizsgálatok során). Ez általában ugyanolyan típusú bizonyítékot jelent, mint amely két különböző gyógyszer összehasonlítható hatékonyságára vonatkozó állítás alátámasztásához szükséges. Általában közvetlen, összehasonlítható klinikai vizsgálatok szükségesek, bár használhatók más végpontra alapozott összehasonlítások, beleértve a helyettesítő végpontokat is. Amódszertani megközelítést minden esetben indokolni kell;

vagy

2. a célpopuláció(k) jelentős részének nagyobb biztonsága. Egyes esetekben közvetlen összehasonlító klinikai vizsgálatokat kell végezni;
3. kivételes esetekben, ha sem a nagyobb biztonságot, sem pedig a nagyobb hatékonyságot nem sikerült bizonyítani, annak bemutatása, hogy a gyógyszer egyébként jelentősen hozzájárul a diagnózis felállításához vagy a betegellátáshoz.

*4. cikk*

**Hatálybalépés**

Ez a rendelet a Bizottság általi elfogadását követő napon lép hatályba, és ugyanattól a naptól kell alkalmazni.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2000. április 27-én.

*a Bizottság részéről*

Erkki LIIKANEN

*a Bizottság tagja*

---