

32000R0847

L 103/5

EIROPAS KOPIENU OFICIĀLAIS VĒSTNESIS

28.4.2000.

**KOMISIJAS REGULA (EK) Nr. 847/2000****(2000. gada 27. aprīlis),****ar ko izklāsta noteikumus kritēriju īstenošanai, lai zālēm piešķirtu zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusu, un jēdzienu "līdzīgas zāles" un "klīniskais pārākums" definīcijas**

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 141/2000 (1999. gada 16. decembris) par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai <sup>(1)</sup>, un jo īpaši tās 3. un 8. pantu,

tā kā:

- (1) Regula (EK) Nr. 141/2000 aicina Komisiju pieņemt noteikumus, kas nepieciešami 3. panta īstenošanai, un pieņemt "līdzīgu zāļu" un "klīniskā pārākuma" definīcijas.
- (2) Lai īstenotu Regulas (EK) Nr. 141/2000 3. pantu, papildinformācija par faktoriem, kas būtu jāņem vērā, nosakot izplatību, iespējamo peļņu no kapitālieguldījuma un diagnozes, profilakses un ārstēšanas alternatīvo metožu apmierinošajiem rezultātiem, var būt noderīga iniciatoriem un Komitejai zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai.
- (3) Šī informācija būtu jāsniedz saskaņā ar Komisijas izstrādātajiem ieteikumiem, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 5. panta 3. Punktu.
- (4) Ņemot vērā attiecīgo zāļu raksturu un iespēju, ka ārstējamā saslimšana reti sastopama, nav lietderīgi noteikt pārāk preskriptīvas prasības, lai konstatētu atbilstību kritērijiem.
- (5) 3. pantā minēto kritēriju novērtēšanai būtu jābalstās uz iespējami objektīvu informāciju.
- (6) Būtu jāņem vērā citi Kopienas pasākumi reto slimību jomā.
- (7) Lai nodrošinātu, ka atbilstoši tiek ievēroti tirgus izņēmumtiesību noteikumi, kas izklāstīti Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. pantā, jānosaka jēdzienu "līdzīgas zāles" un "klīniskais pārākums" definīcijas; šajās definīcijās būtu jāņem vērā Patentēto zāļu komitejas darbs un pieredze pastāvošo zāļu novērtēšanā, kā arī attiecīgi Zāļu un medicīnas ierīču zinātniskās komitejas atzinumi.
- (8) Definīcijas būtu jābalsta arī uz pamatnostādnēm, kas paredzētas Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 5. punktā.
- (9) Šie noteikumi būtu regulāri jāatjaunina, ņemot vērā zinātniskās un tehniskās zināšanas un pieredzi zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusa piešķiršanā un regulēšanā.

- (10) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Cilvēkiem paredzēto zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIENĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

**Mērķis**

Šī regula nosaka faktorus, kas jāņem vērā, īstenojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai 3. pantu, un ievieš "līdzīgu zāļu" un "klīniskā pārākuma" definīcijas iepriekšminētās regulas 8. panta īstenošanai. Tā paredzēta, lai palīdzētu potenciālajiem iniciatoriem, Komitejai zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai un kompetentajām iestādēm interpretēt Regulu (EK) Nr. 141/2000.

2. pants

**Statusa piešķiršanas kritēriji**

## 1. Saslimšanas izplatība Kopienā

Lai, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 3. panta 1. punkta a) apakšpunkta pirmo daļu, noteiktu, ka zāles paredzētas dzīvību apdraudošas vai hroniski novājinošas tādas saslimšanas diagnozei, profilaksei un ārstēšanai, kas skar ne vairāk kā piecas no 10 000 personām Kopienā, piemēro īpašus noteikumus un sniedz turpmāk tekstā uzskaitīto dokumentāciju saskaņā ar pamatnostādnēm, kas sastādītas, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 5. panta 3. punktu:

- a) dokumentācija ietver pievienotas autoritatīvas atsauksmes, ja tādas pieejamas, kas parāda, ka slimība vai saslimšana, kam zāles būtu paredzētas, skar ne vairāk kā piecas no 10 000 personām Kopienā laikā, kad iesniegts pieteikums statusa piešķiršanai;
- b) informācija ietver attiecīgas sīkas ziņas par ārstējamo saslimšanu un pamatojumu par saslimšanas dzīvību apdraudošo vai hroniski novājinošo raksturu, ko apstiprina zinātniskas vai medicīniskas atsauksmes;
- c) iniciatora iesniegtā dokumentācija ietver atbilstošas zinātniskās literatūras pārskatu vai atsauces uz to un sniedz informāciju no attiecīgām Kopienas datu bāzēm, ja tādas pieejamas. Ja Kopienā nav pieejama datu bāze, var atsaukties uz trešās valstīs pieejamām datu bāzēm, ar nosacījumu, ka veiktas atbilstīgas ekstrapolācijas;

<sup>(1)</sup> OV L 18, 22.1.2000., 1. lpp.

d) ja slimība vai saslimšana aplūkota citu Kopienas pasākumu ietvaros, kas skar retas slimības, sniedz šādu informāciju. Ja slimības vai saslimšanas ietvertas projektos, ko finansiāli atbalsta Kopiena, lai pilnveidotu informāciju par retām slimībām, sniedz atbilstošus izvilkumus no šīs informācijas, tai skaitā sīkas ziņas par attiecīgās slimības vai saslimšanas izplatību.

## 2. Iespējamā peļņa no kapitālieguldījuma

Lai, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 3. panta 1. punkta a) apakšpunkta otro daļu, noteiktu, ka zāles paredzētas dzīvību apdraudošas, būtiski novājinošas vai smagas un hroniskas saslimšanas diagnozei, profilaksei un ārstēšanai Kopienā un ka maz ticams, ka bez stimulēšanas zāļu tirdzniecība Kopienā dotu pietiekamu peļņu, lai attaisnotu nepieciešamo ieguldījumu, piemēro īpašus noteikumus un sniedz atbilstīgu dokumentāciju saskaņā ar pamatnostādņēm, kas sastādītas, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 5. panta 3. punktu:

- a) informācija ietver attiecīgās sīkas ziņas par ārstējamo saslimšanu un pamatojumu par saslimšanas dzīvību apdraudošo vai būtiski novājinošo, vai smago un hronisko raksturu, ko apstiprina zinātniskas vai medicīniskas atsauksmes;
- b) iniciatora iesniegtā dokumentācija ietver ziņas par visām izmaksām, ko iniciators sedzis zāļu izstrādāšanas gaitā;
- c) sniegtā dokumentācija ietver sīkas ziņas par jebkādam subsīdijām, nodokļu atvieglojumiem vai citiem izdevumu atlīdzināšanas pasākumiem, kas saņemti Kopienā vai trešās valstīs;
- d) ja zāles jau apstiprinātas jebkurām indikācijām vai ja zāles tiek pārbaudītas vienai vai vairākām citām indikācijām, sniedz skaidru izskaidrojumu un pamatojumu metodei, kas tiek lietota, lai sadalītu izstrādes izmaksas starp atšķirīgajām indikācijām;
- e) sniedz pārskatu un pamatojumu par visām izstrādes izmaksām, kuras iniciators gatavoja segt pēc pieteikuma par statusa piešķiršanu iesniegšanas;
- f) sniedz pārskatu un pamatojumu par visām ražošanas un tirdzniecības izmaksām, kuras iniciators sedzis iepriekš un gatavoja segt pirmo 10 gadu laikā pēc zāļu apstiprināšanas;
- g) sniedz novērtējumu un pamatojumu paredzamajiem ienākumiem no zāļu pārdošanas Kopienā 10 gadu laikā pēc apstiprināšanas;
- h) visus izdevumu un ienākumu datus nosaka saskaņā ar vispārpieņemto grāmatvedības praksi un tos apstiprina Kopienā reģistrēts grāmatvedis;

i) sniegtā dokumentācija ietver informāciju par tās saslimšanas izplatību un biežumu Kopienā, kurai paredzētas zāles, laikā, kad iesniegts pieteikums par statusa piešķiršanu.

## 3. Citu diagnozes, profilakses un ārstniecības metožu pastāvēšana

Pieteikumu par zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusa piešķiršanu zālēm var iesniegt saskaņā ar šā panta 1. vai 2. punktu. Neatkarīgi no tā, vai pieteikums statusa piešķiršanai iesniegts saskaņā ar 1. vai 2. punktu, iniciatoram papildus jānorāda, ka nepastāv apmierinoša attiecīgās saslimšanas diagnozes, profilakses vai ārstniecības metode, vai, ja šāda metode pastāv, ka zāles dos ievērojamu labumu tiem, ko skārusi šī saslimšana.

Lai, ievērojot Regulas (EK) Nr. 141/2000 3. panta 1. punkta b) apakšpunktu, noteiktu, ka nepastāv apmierinoša attiecīgās saslimšanas diagnozes, profilakses vai ārstniecības metode, vai, ja tāda metode pastāv, ka zāles dos ievērojamu labumu tiem, ko skārusi šī saslimšana, piemēro šādus noteikumus:

- a) sniedz sīkas ziņas par jebkuru pastāvošu attiecīgās saslimšanas diagnozes, profilakses vai ārstniecības metodi, kas apstiprināta Kopienā, atsaucoties uz zinātnisku un medicīnisku literatūru vai citu būtisku informāciju. Šī informācija var ietvert apstiprinātas zāles, ārstniecības līdzekļus vai citas diagnozes, profilakses vai ārstniecības metodes, ko izmanto Kopienā;
  - b) sniedz pamatojumu tam, kāpēc a) apakšpunktā minētās metodes nav uzskatāmas par apmierinošām,
- vai
- c) sniedz pamatojumu pieņemumam, ka zāles, kurām lūdz statusa piešķiršanu, dos ievērojamu labumu tiem, ko skārusi šī saslimšana.

## 4. Vispārīgie noteikumi

- a) Iniciators, kas zālēm prasa piešķirt zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusu, pieprasa statusa piešķiršanu jebkurā zāļu izstrādes posmā, pirms tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniegšanas. Tomēr pieteikumu statusa piešķiršanai var iesniegt par jau apstiprinātu zāļu jaunu terapeitisku indikāciju. Šajā gadījumā tirdzniecības atļaujas īpašnieks pieprasa atsevišķu tirdzniecības atļauju, kas attiecas tikai uz indikāciju (indikācijām) reti sastopamu slimību ārstēšanai.
- b) Vairāk kā viens iniciators var vienām un tām pašām zālēm, kas paredzētas vienas un tās pašas slimības vai saslimšanas profilaksei, ārstēšanai vai diagnozei, iegūt zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusu, ar nosacījumu, ka katrā gadījumā tiek iesniegts pilnīgs pieteikums statusa piešķiršanai, kā noteikts 5. panta 3. punktā konkrētizētajās pamatnostādnes.
- c) Ja zālēm statusu piešķir Komiteja zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, atsauci uz statusa piešķiršanas kritērijiem izdara ar šīs regulas 2. panta 1. punktu vai 2. panta 2. punktu.

## 3. pants

**Definīcijas**

1. Regulas (EK) Nr. 141/2000 2. panta definīcijas piemēro šīs regulas noteikumiem:

— “viela” nozīmē vielu, kas izmantota cilvēkiem paredzēto zāļu ražošanai, kā noteikts Direktīvas 65/65/EEK 1. pantā.

2. Regulas (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai 3. panta īstenošanai lieto šādu definīciju:

— “ievērojams labums” nozīmē klīniski nozīmīgas priekšrocības vai būtisku ieguldījumu pacienta aprūpē.

3. Regulas (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai 8. panta īstenošanai lieto šādas definīcijas:

a) “aktīvā viela” nozīmē vielu ar fizioloģisku vai farmakoloģisku iedarbību;

b) “līdzīgas zāles” nozīmē zāles, kas satur līdzīgu aktīvo vielu vai vielas kā tās, kuras sastopamas pašlaik apstiprinātās zālēs reti sastopamu slimību ārstēšanai, un kas paredzētas tām pašām terapeitiskajām indikācijām;

c) “līdzīga aktīvā viela” nozīmē identisku aktīvo vielu vai aktīvo vielu ar tādām pašām molekulārās struktūras pamatiezīmēm (bet ne obligāti ar visām vienādām molekulārās struktūras iezīmēm) un kas iedarbojas tādā pašā veidā.

Tas ietver:

1) izomērus, izomēru maisījumus, salikumus, esterus, sāļus un sākotnējās aktīvās vielas nekovalentus atvasinājumus vai aktīvo vielu, kas atšķiras no sākotnējās aktīvās vielas tikai ar nelielām izmaiņām molekulārajā struktūrā, piemēram, strukturālu analogu,

vai

2) tādu pašu makromolekulu vai tādu, kas atšķiras no sākotnējās makromolekulas tikai ar izmaiņām molekulārajā struktūrā, piemēram:

2.1.) olbaltumvielām līdzīgas vielas, kur:

— atšķirība radusies transkripcijas vai translācijas neprecizitātes rezultātā,

— atšķirība to struktūrā radusies pēctranslācijas notikumu (tādu kā dažādas glikozilācijas modeļi) vai atšķirīgu terciāro struktūru rezultātā,

— atšķirība aminoskābes secībā nav būtiska. Tādēļ divas farmakoloģiski radniecīgas olbaltumvielas no vienas un tās pašas grupas (piemēram, divus bioloģiskus savienojumus, kas ietilpst vienā un

tajā pašā Starptautiskā nepatentētā nosaukuma (SNN) apakšsistēmā) parasti uzskatīs par līdzīgiem,

— monoklonālās antivielas saistās ar vienu un to pašu mērķa epitopu. Tās parasti uzskata par līdzīgām;

2.2.) polisaharīda vielas, kam atkārtojas identiskas saharīda vienības, pat ja vienību skaits atšķiras un pat ja pastāv pēcpolimerizācijas pārmaiņas (tai skaitā konjugācija);

2.3.) polinukleotīda vielas (tai skaitā gēnu pārvešanas un antiinformācijas vielas), kas sastāv no diviem vai vairākiem atsevišķiem nukleotīdiem, kur:

— atšķirības nukleotīdu purīna un pirimidīna bāzes vai to atvasinājumu secībā nav būtiskas. Tādēļ antiinformācijas vielas, kam nukleotīda (nukleotīdu) pievienošana vai atņemšana būtiski neskar hibridizācijas kinētiku, parasti uzskata par līdzīgām. Gēnu pārvešanas vielas, ja vien atšķirības secībā nav būtiskas, parasti uzskata par līdzīgām,

— atšķirības to struktūrā saistītas ar izmaiņām ribozes vai dezoksiribozes cukura skeletā vai skeleta aizstāšanu ar sintētiskiem analogiem,

— atšķirība ir vektorā vai pārvešanas sistēmā;

2.4.) cieši saistītas sarežģītas, daļēji nosakāmas vielas (tādas kā divas saistītas pretvīrusu vakcīnas vai divi saistīti šūnu terapijas līdzekļi);

vai

3) tādu pašu radioloģijā lietojamu zāļu aktīvo vielu vai tādu, kas atšķiras no sākotnējās radioaktīvā izotopa, liganda, iezīmēšanas vietas vai molekulas–radionuklīda savienojuma mehānismā, kas saista molekulu un radionuklīdu, ar nosacījumu, ka tā iedarbojas tādā pašā veidā;

d) “klīniskais pārākums” nozīmē, ka zāles uzrāda nozīmīgu terapeitisku vai diagnostisku pārākumu pār apstiprinātu zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai uzrādīto kādā no šiem veidiem:

1) lielāka efektivitāte kā apstiprinātām zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai (kā novērtēts pēc iedarbības uz klīniski nozīmīgiem galamērķiem atbilstošos un labi kontrolētos klīniskos izmēģinājumos). Parasti tas sniegtu līdzīgus pierādījumus, kas nepieciešami, lai apstiprinātu salīdzinošās efektivitātes prasības divām atšķirīgām zālēm. Parasti nepieciešami tieši, salīdzinoši klīniski izmēģinājumi, tomēr var izmantot salīdzinājumus, kas balstās uz citiem galamērķiem, tai skaitā aizstājējiem galamērķiem. Jebkurā gadījumā jāpamato metodoloģiskā pieeja;

vai

- 2) lielāka drošība nozīmīgas mērķa sabiedrības (sabiedrību) daļā. Dažos gadījumos būs nepieciešami tieši, salīdzinoši klīniski izmēģinājumi;

vai

- 3) izņēmuma gadījumos, kad nav uzrādīta ne lielāka drošība, ne lielāka efektivitāte, pierādījums, ka zāles dod būtisku ieguldījumu diagnozē vai pacienta aprūpē.

*4. pants*

**Stāšanās spēkā**

Šī regula stājas spēkā nākošajā dienā pēc tās pieņemšanas Komisijā un to piemēro no šīs dienas.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2000. gada 27. aprīlī

*Komisijas vārdā —*

*Komisijas loceklis*

Erkki LIIKANEN

---