

VERORDENING (EG) Nr. 847/2000 VAN DE COMMISSIE**van 27 april 2000****tot vaststelling van de uitvoeringsbepalingen inzake de criteria voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel en de definities van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel” en „klinische superioriteit”**

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen ⁽¹⁾, en met name op de artikelen 3 en 8,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) In Verordening (EG) nr. 141/2000 wordt bepaald dat de Commissie de bepalingen vaststelt die nodig zijn voor de uitvoering van artikel 3, en definities van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel” en „klinische superioriteit” vaststelt.
- (2) Met het oog op de uitvoering van artikel 3 van Verordening (EG) nr. 141/2000 kan het voor de initiatiefnemer en het Comité voor weesgeneesmiddelen nuttig zijn als er nadere details worden vastgesteld voor de factoren die in acht moeten worden genomen bij de vaststelling van de prevalentie, het verwachte rendement van investeringen en de bevredigende aard van andere diagnose-, preventie- en behandelingsmethoden.
- (3) Deze informatie moet worden ingediend overeenkomstig de richtsnoeren die krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000 door de Commissie zijn vastgesteld.
- (4) Gelet op de aard van de betrokken geneesmiddelen en omdat de kans groot is dat de te behandelen aandoeningen zelden voorkomen, is het niet terecht al te strikte voorschriften vast te stellen om na te gaan of aan de criteria wordt voldaan.
- (5) De evaluatie van de in artikel 3 bedoelde criteria moet gebeuren op basis van informatie die zo objectief mogelijk is.
- (6) Er moet rekening worden gehouden met andere communautaire maatregelen op het gebied van zeldzame ziekten.
- (7) Om ervoor te zorgen dat afdoende rekening wordt gehouden met de bepalingen inzake marktexclusiviteit in artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 moeten er definities worden vastgesteld van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel” en „klinische superioriteit”. Bij deze definities moet rekening worden gehouden met de werkzaamheden en de ervaring van het Comité voor farmaceutische specialiteiten bij de beoordeling van bestaande geneesmiddelen en de desbetreffende adviezen van het Wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.
- (8) De definities dienen bovendien te worden ondersteund door de in artikel 8, lid 5, van Verordening (EG) nr. 141/2000 bedoelde richtsnoeren.
- (9) Deze bepalingen dienen geregeld te worden aangepast in het licht van de wetenschappelijke en technische kennis

en de ervaring met de aanwijzing en regulering van weesgeneesmiddelen.

- (10) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1**Doel**

In deze verordening worden factoren vastgesteld die bij de uitvoering van artikel 3 van Verordening (EG) nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen in acht moeten worden genomen, en worden met het oog op de uitvoering van artikel 8 van bovengenoemde verordening definities vastgesteld van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel” en „klinische superioriteit”. Zij is bedoeld als ondersteuning van potentiële initiatiefnemers, het Comité voor weesgeneesmiddelen en de bevoegde instanties bij de interpretatie van Verordening (EG) nr. 141/2000.

Artikel 2**Aanwijzingscriteria****1. Prevalentie van een aandoening in de Gemeenschap**

Om overeenkomstig artikel 3, lid 1, onder a), eerste alinea, van Verordening (EG) nr. 141/2000 aan te tonen dat een geneesmiddel bedoeld is voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoening waaraan niet meer dan 5 op de 10 000 personen in de Gemeenschap lijden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing en wordt overeenkomstig de richtsnoeren die krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000 zijn opgesteld, onderstaande documentatie verstrekt:

- a) in de documentatie worden gezaghebbende referenties opgenomen waaruit blijkt dat op het moment waarop de aanvraag voor aanwijzing wordt ingediend, niet meer dan 5 op de 10 000 personen in de Gemeenschap lijden aan de ziekte of aandoening waarvoor het geneesmiddel zou worden toegediend, wanneer deze beschikbaar zijn;
- b) in de gegevens worden afdoende gedetailleerde informatie over de te behandelen aandoening en een motivering van het levensbedreigende of chronisch invaliderende karakter van de aandoening opgenomen, ondersteund met wetenschappelijke of medische referenties;
- c) in de door de initiatiefnemer ingediende documentatie wordt een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur opgenomen of wordt naar een dergelijk overzicht verwezen en wordt informatie uit relevante databanken in de Gemeenschap opgenomen indien deze beschikbaar zijn. Wanneer er geen databank in de Gemeenschap beschikbaar is, kan worden verwezen naar databanken die in derde landen beschikbaar zijn, mits de nodige extrapolaties worden uitgevoerd;

⁽¹⁾ PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1.

d) wanneer een ziekte of aandoening in het kader van andere communautaire activiteiten inzake zeldzame ziekten aan de orde is gekomen, wordt deze informatie verstrekt. Wanneer ziekten of aandoeningen zijn opgenomen in financieel door de Gemeenschap gesteunde projecten teneinde de informatie over zeldzame ziekten te verbeteren, wordt een relevant extract van deze informatie, met vooral details over de prevalentie van de desbetreffende ziekte of aandoening, verstrekt.

2. *Het potentieel rendement van investeringen*

Om overeenkomstig artikel 3, lid 1, onder a), tweede alinea, van Verordening (EG) nr. 141/2000 aan te tonen dat een geneesmiddel bedoeld is voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende, ernstig invaliderende of ernstige chronische aandoening in de Gemeenschap, en dat het weinig waarschijnlijk is dat zonder stimulerende maatregelen de opbrengst uit de afzet van het geneesmiddel in de Gemeenschap toereikend zou zijn om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing en wordt overeenkomstig de krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 141/2000 opgestelde richtsnoeren afdoende documentatie verstrekt:

- a) in de gegevens worden afdoende gedetailleerde informatie over de te behandelen aandoening en een motivering van het levensbedreigende, ernstig invaliderende of ernstige en chronische karakter van de aandoening opgenomen, ondersteund met wetenschappelijke of medische referenties;
- b) in de door de initiatiefnemer ingediende informatie worden gegevens opgenomen over alle kosten die de initiatiefnemer in de loop van de ontwikkeling van het geneesmiddel heeft gemaakt;
- c) in de verstrekte documentatie wordt gedetailleerde informatie opgenomen over subsidies, belastingpremies of andere financiële tegemoetkomingen die binnen de Gemeenschap of in derde landen zijn ontvangen;
- d) wanneer het geneesmiddel al voor een indicatie toegelaten is of voor een of meer indicaties in onderzoek is, wordt de methode die wordt gebruikt om de ontwikkelingskosten over de verschillende indicaties te verdelen, duidelijk uiteengezet en gemotiveerd;
- e) er wordt een overzicht met motivering ingediend van alle ontwikkelingskosten die de initiatiefnemer na de indiening van de aanvraag voor aanwijzing verwacht te zullen maken;
- f) er wordt een overzicht met motivering ingediend van alle productie- en afzetkosten die de initiatiefnemer in het verleden heeft gemaakt en de eerste tien jaar na de toelating van het geneesmiddel verwacht te zullen maken;
- g) er wordt een raming met motivering ingediend van de verwachte inkomsten uit de verkoop van het geneesmiddel in de Gemeenschap in de eerste tien jaar na de toelating;
- h) alle gegevens over kosten en inkomsten worden in overeenstemming met algemeen erkende boekhoudingspraktijken bepaald en worden door een registeraccountant in de Gemeenschap gewaarmerkt;
- i) in de verstrekte documentatie wordt informatie opgenomen over de prevalentie en incidentie in de Gemeenschap van de aandoening waarvoor het geneesmiddel zou worden toegediend, op het moment waarop de aanvraag voor aanwijzing wordt ingediend.

3. *Andere bestaande methoden voor diagnose, preventie of behandeling*

Een aanvraag voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel kan overeenkomstig lid 1 of lid 2 van dit artikel worden ingediend. Ongeacht of een aanvraag voor aanwijzing overeenkomstig lid 1 of lid 2 wordt ingediend, moet de initiatiefnemer daarnaast aantonen dat er geen bevredigende methode voor de diagnose, preventie of behandeling van de desbetreffende aandoening bestaat of, indien een dergelijke methode wel bestaat, dat degenen die aan de aandoening lijden aanzienlijk baat zullen hebben bij het geneesmiddel.

Om overeenkomstig artikel 3, lid 1, onder b), van Verordening (EG) nr. 141/2000 aan te tonen dat er geen bevredigende methode voor de diagnose, preventie of behandeling van de desbetreffende aandoening bestaat of, indien een dergelijke methode wel bestaat, dat degenen die aan de aandoening lijden aanzienlijk baat zullen hebben bij het geneesmiddel, zijn de volgende voorschriften van toepassing:

- a) er wordt gedetailleerde informatie verstrekt over bestaande methoden voor de diagnose, preventie of behandeling van de desbetreffende aandoening die in de Gemeenschap zijn toegelaten, waarbij wordt verwezen naar de wetenschappelijke of medische literatuur of andere relevante informatie. Hierbij kan het gaan om toegelaten geneesmiddelen, medische hulpmiddelen of andere methoden voor diagnose, preventie of behandeling die in de Gemeenschap worden gebruikt;
- b) er wordt een motivering gegeven van de redenen waarom de onder a) bedoelde methoden niet bevredigend worden geacht
of
- c) een motivering voor de veronderstelling dat degenen die aan de aandoening lijden aanzienlijk baat zullen hebben bij het geneesmiddel waarvoor de aanvraag voor aanwijzing wordt ingediend.

4. *Algemene bepalingen*

- a) Een initiatiefnemer die een aanvraag voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel indient, dient de aanvraag voor aanwijzing in tijdens een fase van de ontwikkeling van het geneesmiddel voordat de aanvraag voor het in de handel brengen wordt ingediend. Voor een reeds toegelaten geneesmiddel kan echter wel een aanvraag voor aanwijzing voor een nieuwe therapeutische indicatie worden ingediend. In dit geval dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag voor een aparte vergunning voor het in de handel brengen in, die alleen voor de weesindicatie(s) geldt.
- b) Meer dan één initiatiefnemer kan in aanmerking komen voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel van hetzelfde geneesmiddel dat bedoeld is voor de preventie, behandeling of diagnose van dezelfde ziekte of aandoening, mits in elk geval een volledige aanvraag voor aanwijzing overeenkomstig de in artikel 5, lid 3, bedoelde richtsnoeren wordt ingediend.
- c) Wanneer een geneesmiddel door het Comité voor weesgeneesmiddelen wordt aangewezen, wordt verwezen naar de aanwijzingscriteria die in hetzij artikel 2, lid 1, hetzij artikel 2, lid 2, van deze verordening worden genoemd.

Artikel 3

Definities

1. De definities in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 141/2000 zijn van toepassing op deze termen wanneer ze in de onderhavige verordening worden gebruikt:

— onder „substantie” wordt verstaan: een bij de vervaardiging van een geneesmiddel voor menselijk gebruik gebruikte substantie, zoals gedefinieerd in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG.

2. Met het oog op de tenuitvoerlegging van artikel 3 van Verordening (EG) nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen is de volgende definitie van toepassing:

— onder „aanzienlijk” wordt verstaan: een klinisch relevant voordeel of een belangrijke bijdrage tot de zorg voor patiënten.

3. Met het oog op de tenuitvoerlegging van artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen zijn de volgende definities van toepassing:

a) onder „werkzame substantie” wordt verstaan: een substantie met een fysiologische of farmacologische activiteit;

b) onder „gelijkwaardig geneesmiddel” wordt verstaan: een geneesmiddel met een gelijkwaardige werkzame substantie of substanties als is/zijn opgenomen in een reeds toegelaten weesgeneesmiddel, dat voor dezelfde therapeutische indicatie bedoeld is;

c) onder „gelijkwaardige werkzame substantie” wordt verstaan:

een identieke werkzame substantie of een werkzame substantie met dezelfde hoofdkenmerken qua molecuulstructuur (maar niet noodzakelijkerwijs volledig identieke molecuulstructuurkenmerken) en hetzelfde werkingsmechanisme; hieronder vallen

1. isomeren, mengsels van isomeren, complexen, esters, zouten en niet-covalente derivaten van de oorspronkelijke werkzame substantie of een werkzame substantie waarvan de molecuulstructuur slechts ondergeschikte verschillen heeft ten opzichte van de oorspronkelijke werkzame substantie, zoals een structurele analoog,

of

2. hetzelfde macromolecuul of een macromolecuul dat alleen in molecuulstructuur van het oorspronkelijke macromolecuul verschilt zoals:

2.1. eiwitachtige substanties waarbij

- het verschil wordt veroorzaakt door onnauwkeurigheden bij transcriptie of translatie;
- het structuurverschil wordt veroorzaakt door posttranslationale gebeurtenissen (zoals verschillen in de glycosyleringpatronen) of verschillen in de tertiaire structuur;
- het verschil in de aminozuurvolgorde gering is. Twee farmacologisch verwante eiwitachtige substanties van dezelfde groep (bijvoorbeeld twee biologische verbindingen met in hun INN (International Non-proprietary Name —

verkorte chemische naam) dezelfde substam) zullen dus normaal gesproken als gelijkwaardig worden beschouwd;

— de monoklonale antilichamen aan hetzelfde doel-epitop binden. Deze zullen normaal gesproken als gelijkwaardig worden beschouwd;

2.2. polysaccharidesubstanties waarbij dezelfde saccharide-eenheden zich herhalen, ook als het aantal eenheden verschilt en zelfs als er wijzigingen na polymerisatie (met inbegrip van conjugatie) zijn;

2.3. polynucleotidesubstanties (met inbegrip van genoverdracht- en antisensesubstanties) die bestaan uit twee of meer verschillende nucleotiden waarbij

— het verschil in de nucleotidevolgorde van de purine- en pyrimidinebasen of hun derivaten gering is. Voor antisensesubstanties wordt toevoeging of deletie van een of meer nucleotiden zonder significante gevolgen voor de kinetiek van hybridisatie aan de doelsequentie derhalve normaal gesproken als gelijkwaardig beschouwd. Genoverdrachtsubstanties worden normaal gesproken als gelijkwaardig beschouwd tenzij de verschillen in de sequenties significant zijn;

— het verschil in structuur verband houdt met wijzigingen in de ribose- of deoxyribosesuikerketen of de vervanging van deze keten door synthetische analogen;

— het verschil in het vector- of afgiftesysteem zit;

2.4. nauw verwante complexe gedeeltelijk te definiëren substanties (zoals twee verwante virale vaccins of twee verwante celtherapieproducten),

of

3. dezelfde radiofarmaceutische werkzame substantie of een substantie die van de oorspronkelijke werkzame substantie verschilt in radionuclide, ligand, plaats van labeling of koppelingsmechanisme tussen het molecuul en de radionuclide mits deze hetzelfde werkingsmechanisme heeft;

d) onder „klinisch superieur” wordt verstaan: een geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het in een of meer van de volgende opzichten significante therapeutische of diagnostische voordelen heeft ten opzichte van een toegelaten weesgeneesmiddel:

1. een grotere werkzaamheid dan een toegelaten weesgeneesmiddel (bij adequate en goed gecontroleerde klinische trials bepaald aan de hand van een klinisch zinvol eindpunt). In het algemeen betekent dit dat vergelijkbaar bewijsmateriaal nodig is als ter ondersteuning van een claim dat twee verschillende geneesmiddelen gelijkwaardig zijn; in het algemeen zijn directe vergelijkende klinische trials nodig maar vergelijkingen op basis van andere eindpunten, met inbegrip van vervangende eindpunten kunnen worden gebruikt; in elk geval moet de methodologische aanpak worden gemotiveerd;

of

2. een grotere veiligheid bij een aanzienlijk deel van de doelgroep(en); in sommige gevallen zijn directe vergelijkende klinische trials nodig;
of
3. in uitzonderingsgevallen, wanneer noch een grotere veiligheid noch een grotere werkzaamheid is aangetoond, een andere aantoonbare belangrijke bijdrage van het geneesmiddel tot de diagnose of de patiëntenzorg.

Artikel 4

Inwerkingtreding

Deze verordening treedt in werking op de dag volgende op die van haar vaststelling door de Commissie en is met ingang van dezelfde dag van toepassing.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 27 april 2000.

Voor de Commissie

Erkki LIIKANEN

Lid van de Commissie
