

Tento text slúži výlučne ako dokumentačný nástroj a nemá žiadny právny účinok. Inštitúcie Únie nenesú nijakú zodpovednosť za jeho obsah. Autentické verzie príslušných aktov vrátane ich preambúl sú tie, ktoré boli uverejnené v Úradnom vestníku Európskej únie a ktoré sú dostupné na portáli EUR-Lex. Tieto úradné znenia sú priamo dostupné prostredníctvom odkazov v tomto dokumente

► **B**

NARIADENIE KOMISIE (ES) č. 847/2000

z 27. apríla 2000,

ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá ku kritériám na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia a definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“

(Ú. v. ES L 103, 28.4.2000, s. 5)

Zmenené a doplnené:

► **M1**

Nariadenie Komisie (EÚ) 2018/781 z 29. mája 2018

Úradný vestník

Č.	Strana	Dátum
L 132	1	30.5.2018

**NARIADENIE KOMISIE (ES) č. 847/2000**

z 27. apríla 2000,

ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá ku kritériám na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia a definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“

*Článok 1***Účel**

Toto nariadenie ustanovuje faktory, ktoré majú byť posúdené pri uplatňovaní článku 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia, a zavádza definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“ na účely uplatňovania článku 8 uvedeného nariadenia. Je určené ako pomoc potenciálnym sponzorom, Výboru pre lieky na ojedinelé ochorenia a príslušným orgánom pri výklade nariadenia (ES) č. 141/2000.

*Článok 2***Kritériá na zaradovanie**1. *Rozšírenie ochorenia v spoločensťve*

Na účel ustanovení podľa prvého pododseku článku 3 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 141/2000, je liek určený na diagnostiku, prevenciu alebo liečbu život ohrozujúceho alebo chronicky invalidizujúceho ochorenia postihujúceho nie viac ako päť osôb na 10 000 osôb v spoločensťve, sa uplatnia tieto osobitné pravidlá a predloží sa uvedená dokumentácia v súlade s usmerneniami vypracovanými podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000:

- a) dokumentácia obsahuje v dodatku smerodajné odkazy, ktoré preukazujú, že choroba alebo ochorenie, pre ktoré by sa liek podával, postihuje v čase podania žiadosti o zaradenie nie viac ako päť osôb na 10 000 osôb v spoločensťve, pokiaľ sú tieto dostupné;
- b) údaje zahŕňajú primerané podrobnosti o ochorení, ktoré má byť liečené, a odôvodnenie život ohrozujúcej alebo chronicky invalidizujúcej povahy ochorenia podložené vedeckými a lekáorskými odkazmi;
- c) dokumentácia predložená sponzorom musí obsahovať alebo odkazovať na prehľad príslušnej vedeckej literatúry a musí poskytovať informácie z príslušných databáz v spoločensťve, pokiaľ sú dostupné. Ak nie je v spoločensťve dostupná žiadna databáza, môže byť uvedený odkaz na databázu dostupnú v tretích krajinách za predpokladu, že sa vykonajú primerané extrapolácie;

▼B

- d) pokiaľ sa choroby alebo ochorenia posudzovali v rámci iných aktivít spoločenstva týkajúcich sa zriedkavých chorôb, musia byť tieto informácie predložené. V prípade chorôb alebo ochorení začlenených v projektoch finančne podporovaných spoločenstvom, s cieľom zlepšenia informácií o zriedkavých chorobách sa predloží príslušný výťah z týchto informácií, vrátane najmä podrobností o rozšírení dotknutej choroby alebo ochorenia.

2. *Potenciálny výnos investícií*

Na účel ustanovení podľa druhého pododseku článku 3 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 141/2000, že je liek určený pre diagnostiku, prevenciu alebo liečbu život ohrozujúceho, závažne invalidizujúceho alebo závažného a chronického ochorenia v spoločenstve a že je bez stimulov nepravdepodobné, že by uvedenie lieku na trh v spoločenstve vytvorilo zisk dostatočný na odôvodnenie nevyhnutných investícií, sa použijú tieto osobitné pravidlá a predloží sa primeraná dokumentácia v súlade s usmernením vypracovaným podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 141/2000:

- a) údaje zahŕňajú primerané podrobnosti o ochorení, ktoré má byť liečené, a odôvodnenie život ohrozujúcej alebo závažne invalidizujúcej alebo závažnej a chronickej povahy ochorenia podložené vedeckými a lekáorskými odkazmi;
- b) dokumentácia predložená sponzorom obsahuje údaje o všetkých nákladoch, ktoré mal sponzor v priebehu vývoja lieku;
- c) predložená dokumentácia obsahuje podrobnosti o všetkých grantoch, daňových stimuloch alebo iných náhradách nákladov prijatých buď v rámci spoločenstva alebo v tretích krajinách;
- d) v prípadoch, kedy je liek už registrovaný pre niektorú indikáciu alebo kedy je liek preskúvaný pre jednu alebo viac ďalších indikácií, sa predloží jasné vysvetlenie a odôvodnenie spôsobu použitého pre rozdelenie nákladov na vývoj medzi rôzne indikácie;
- e) predloží sa prehľad a odôvodnenie všetkých nákladov na vývoj, ktoré sponzor predpokladá po predložení žiadosti o zaradenie;
- f) predloží sa prehľad a odôvodnenie všetkých nákladov na výrobu a uvedenie na trh, ktoré mal sponzor v minulosti a ktoré predpokladá počas prvých 10 rokov, počas ktorých je liek registrovaný;
- g) odhad a odôvodnenie predpokladaných príjmov z predaja lieku v spoločenstve počas prvých 10 rokov po registrácii;

▼ B

- h) všetky údaje o nákladoch a príjmoch sa určia podľa všeobecne uznávanej účtovnej praxe a osvedčuje ich účtovník registrovaný v spoločensťve;
- i) predložená dokumentácia zahŕňa informácie o rozšírení a výskyte ochorenia, na ktoré by bol liek v spoločensťve podávaný v čase prijatia žiadosti o zaradenie.

3. *Existencia iných spôsobov diagnostiky, prevencie alebo liečby*

Žiadosť o zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia možno predložiť buď podľa odseku 1 alebo podľa odseku 2 tohto článku. Bez ohľadu na to, či je žiadosť o zaradenie predložená podľa odseku 1 alebo 2, musí sponzor ďalej preukázať, že neexistuje uspokojivý spôsob diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, alebo, pokiaľ takýto spôsob existuje, že liek bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú uvedeným ochorením postihnutí.

Na účely zaradovania podľa článku 3 ods. 1 písm. b) nariadenia (ES) č. 141/2000, že neexistuje uspokojivý spôsob diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, alebo, pokiaľ takýto spôsob existuje, že liek bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú uvedeným ochorením postihnutí, sa uplatnia tieto pravidlá:

- a) predložia sa podrobnosti o existujúcich spôsoboch diagnostiky, prevencie alebo liečby dotknutého ochorenia, ktoré boli registrované v spoločensťve, s uvedením odkazu na vedeckú a lekársku literatúru alebo iné príslušné informácie. Tieto podrobnosti môžu zahŕňovať registrované lieky, zdravotnícke pomôcky alebo iné spôsoby diagnostiky, prevencie alebo liečby, ktoré sú používané v spoločensťve;
- b) buď odôvodnenia, prečo spôsoby uvedené v odseku a nie sú považované za uspokojivé,

alebo

- c) odôvodnenia pre predpoklad, že liek, kvôli ktorému sa žiada o zaradenie, bude mať významný úžitok pre tých, ktorí sú ochorením postihnutí.

4. *Všeobecné ustanovenia*

- a) Sponzor žiadajúci o zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia žiada o zaradenie v ktoromkoľvek štádiu vývoja lieku pred podaním žiadosti o registráciu. Žiadosť o zaradenie však môže byť predložená pre novú liečebnú indikáciu už registrovaného lieku. V tomto prípade držiteľ rozhodnutia o registráciu uplatní oddelenú registráciu, ktorá pokrýje len indikáciu/e na ojedinelé ochorenia.

▼ B

- b) Viac ako jeden sponzor môže získať zaradenie medzi lieky na ojedinelé ochorenia pre ten istý liek určený na prevenciu, liečbu alebo diagnostiku za predpokladu, že je pre každý prípad predložená úplná žiadosť o zaradenie podľa usmernení určených v článku 5 ods. 3.
- c) Pokiaľ je liek zaradený Výborom pre lieky na ojedinelé ochorenia, uvedie sa odkaz na kritériá pre zaraďovanie buď podľa článku 2 ods. 1 alebo podľa článku 2 ods. 2 tohto nariadenia.

*Článok 3***Definície**

1. Definície pojmov v článku 2 nariadenia (ES) č. 141/2000 sa uplatnia na tie pojmy, ktoré sú použité v tomto nariadení:

— „látka“ znamená látku použitú pri výrobe lieku na humánne použitie, ako je určené v článku 1 smernice 65/65/EHS.

2. Na účely vykonávania článku 3 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia sa uplatnia tieto definície pojmov:

— „významný úžitok“ znamená klinicky podstatný prospech alebo závažný príspevok pri starostlivosti o pacienta.

3. ► **M1** Na účely vykonávania článku 8 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

a) vypúšťa sa;

b) „podobný liek“ je liek obsahujúci účinnú látku alebo látky podobné tým, ktoré obsahuje v súčasnosti registrovaný liek na ojedinelé ochorenia, a ktorý je určený na tú istú terapeutickú indikáciu;

c) „podobná účinná látka“ je totožná účinná látka alebo účinná látka s rovnakými hlavnými znakmi molekulovej štruktúry (ale nie nevyhnutne so všetkými rovnakými znakmi molekulovej štruktúry), ktorá má rovnaký mechanizmus účinku. V prípade liekov na inovatívnu liečbu, pri ktorých nemožno celkom presne určiť hlavné znaky molekulovej štruktúry, sa musí posudzovať podobnosť dvoch účinných látok, a to na základe biologických a funkčných vlastností.

Na účely uplatňovania uvedeného písmena c) platia nasledujúce ustanovenia pre:

▼B

1. Chemické lieky

Hlavné znaky molekulovej štruktúry sú príslušné štruktúrne zložky účinnej látky. Môže ísť o celú molekulu alebo jej časť. Porovnaním štruktúr dvoch alebo viacerých molekúl sa zistí, či majú rovnaké hlavné znaky molekulovej štruktúry.

1.1. Za podobné sa považujú izoméry, zmesi izomérov, komplexy, estery, étery, soli a deriváty pôvodnej účinnej látky alebo účinná látka, ktorá sa odlišuje od pôvodnej účinnej látky len nepatrnými zmenami v molekulovej štruktúre, ako je napríklad štruktúrny analóg.

1.2. Za podobné sa považujú syntetické polynukleotidy alebo látky, ktoré ich obsahujú, a to jednoreťazcové či dvojreťazcové, pozostávajúce z dvoch alebo viacerých odlišných nukleotidov, kde:

- neexistuje závažný rozdiel v nukleotidovej sekvencii purínových a pyrimidínových báz alebo ich derivátov. Preto v súvislosti s tzv. antisensnými alebo interferujúcimi nukleotidmi alebo látkami, ktoré ich obsahujú, sa za bežných okolností za podobné považuje prídanie, nahradenie alebo vypustenie nukleotidu, ktorým sa významne neovplyvní kinetika hybridizácie s cieľovou molekulou;
- v dôsledku rozdielu v štruktúre súvisiaceho s modifikáciami ribózových alebo deoxyribózových jednotiek, ktoré tvoria hlavné reťazce, alebo s nahradením týchto stavebných cukrov syntetickými analógmi, sa dané látky za bežných okolností považujú za podobné. V súvislosti s tzv. antisensnými alebo interferujúcimi nukleotidmi alebo látkami, ktoré ich obsahujú, by sa za bežných okolností za podobné považovali zmeny (deoxy)ribózy, ktoré významne neovplyvňujú kinetiku hybridizácie s cieľovou molekulou.

2. Biologické lieky (iné ako lieky na inovatívnu liečbu)

Hlavné znaky molekulovej štruktúry sú štruktúrne zložky účinnej látky, ktoré sú relevantné pre funkčné vlastnosti danej látky. Hlavné znaky molekulovej štruktúry môžu pozostávať z terapeuticky účinnej zložky alebo terapeuticky účinnej zložky v kombinácii s pridaným štruktúrnym prvkom(-ami), ktorý významne prispieva k funkčným vlastnostiam predmetnej účinnej látky.

Tento pridaný štruktúrny prvok(-y) sa môže s terapeuticky účinnou zložkou spojiť konjugáciou, fúziou alebo iným spôsobom, alebo môže predstavovať rozšírenie hlavného bielkovinového reťazca terapeuticky účinnej zložky, a to pridaním ďalších aminokyselín. V prípade látok so štruktúrnymi prvkami, pri ktorých sa využívajú podobné metódy modifikácie alebo technológie konjugácie, dochádza za bežných okolností k vzniku podobných látok.

▼ B

Za podobné sa považujú biologické účinné látky, ktoré sa líšia od pôvodnej biologickej látky len nepatrnými zmenami v molekulovej štruktúre.

2.1. Látky obsahujúce bielkoviny:

Ak je ich vzájomný rozdiel v štruktúre spôsobený post-translačnými procesmi (ako sú rôzne modely glykozylácie), látky sa za bežných okolností považujú za podobné. Výnimočne však môžu niektoré post-translačné modifikácie viesť k vzniku nepodobnej látky, ak má daná modifikácia významný vplyv na funkčné vlastnosti látky.

Ak rozdiel v sekvencii aminokyselín nie je významný, látky sa za bežných okolností považujú za podobné. Preto sa dve farmakologicky príbuzné látky obsahujúce bielkoviny z rovnakej skupiny (napríklad látky vyznačujúce sa rozdielmi, ktoré sa týkajú napr. N-terminálneho metionínu, prirodzene získaných bielkovín oproti bielkovinám získaným metódou r-DNA alebo iných vedľajších variantov) za bežných okolností považujú za podobné. V dôsledku prídania štrukturálneho prvku však môže dôjsť k vzniku látok, ktoré sa považujú za nepodobné, ak sa jeho pridaním významne ovplyvnia funkčné vlastnosti látky.

Monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na rovnaký cieľový epitop, sa za bežných okolností považujú za podobné. Dva konjugáty monoklonálnej protilátky alebo fúzne bielkoviny by sa však mohli považovať za nepodobné, ak boli rozdielne buď sekvencie oblasti determinujúcej komplemenaritu (Complementary Determining Region, CDR) danej protilátky alebo pridaný štrukturálny prvok konjugovanej monoklonálnej protilátky.

2.2. Polysacharidové látky:

Ak majú dané látky totožné repetitívne sacharidové jednotky, hoci sa počet týchto jednotiek rôzni, za bežných okolností sa považujú za podobné.

Očkovacia látka obsahujúca konjugované polysacharidy sa v porovnaní s očkovacou látkou, ktorá obsahuje nekonjugované polysacharidy s obsahom rovnakej protilátky, považuje za nepodobnú látku.

3. Lieky na inovatívnu liečbu

3.1. Lieky na inovatívnu liečbu na báze buniek: Dva obdobné lieky na báze buniek nie sú podobné, ak:

— existujú rozdiely vo východiskových materiáloch alebo konečnom zložení lieku, ktoré majú významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku. Na podporu tvrdenia, že dané dva lieky si nie sú podobné, nepostačuje rozdielny východiskový materiál (napr. v prípade autológnych liekov na inovatívnu liečbu), alebo

▼B

— existujú rozdiely vo výrobnej technológii, čo má významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku.

3.2. Lieky na génovú terapiu: Dva lieky na génovú terapiu sa nepovažujú za podobné, ak existujú rozdiely v terapeutickú sekvencii, vírusovom vektore, systéme transferu, regulačných sekvenciách alebo výrobnej technológii, ktoré majú významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku.

Na podporu tvrdenia, že dané dva lieky na génovú terapiu si nie sú podobné, nepostačujú rozdiely v terapeutickú sekvencii bez významného vplyvu na zamýšľaný terapeutický účinok.

3.3. Geneticky modifikované bunky: Uplatňujú sa hľadiská uvedené v bodoch 3.1 a 3.2.

4. Rádiofarmaká

Rovnaká rádiofarmaceutická účinná látka alebo látka, ktorá sa líši od pôvodnej látky rádionuklidom, ligandom, miestom značenia alebo spôsobom väzby rádionuklidu na molekulu sa považuje za rovnakú látku, ak má rovnaký mechanizmus účinku; ◀

d) „klinicky nadradený“ znamená, že je preukázané, že liek vykazuje významný liečebný alebo diagnostický prospech prevyšujúci prospech, ktorý poskytuje registrovaný liek na ojedinelé ochorenia v jednom alebo viacerých týchto smeroch:

1. vyššia účinnosť ako registrovaný liek na ojedinelé ochorenia (hodnotené účinkom na klinicky zmysluplný ukazovateľ v primeraných a dobre kontrolovaných klinických hodnoteniach). Všeobecne to predstavuje rovnaký druh dôkazu, ktorý je potrebný na podporu tvrdenia o porovnateľnej účinnosti dvoch rôznych liekov. Priame porovnávacie klinické hodnotenia sú všeobecne nevyhnutné, avšak môžu byť použité porovnania založené na iných ukazovateľoch, vrátane nepriamych ukazovateľov. V každom prípade by mal byť metodologický prístup odôvodnený;

alebo

▼B

2. vyššia bezpečnosť pri podstatnej časti cieľovej populácie. V niektorých prípadoch sú nevyhnutné priame porovnávacie klinické hodnotenia;

alebo

3. vo výnimočných prípadoch, pokiaľ nie je preukázaná ani vyššia bezpečnosť ani vyššia účinnosť, dôkaz, že liek prináša inak významný príspevok pri diagnostike alebo starostlivosti o pacienta.

Článok 4

Účinnosť

Toto nariadenie nadobúda účinnosť v deň nasledujúci po jeho prijatí Komisiou a uplatňuje sa od toho istého dňa.

Toto nariadenie je záväzné vo svojej celistvosti a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.