

To besedilo je zgolj informativne narave in nima pravnega učinka. Institucije Unije za njegovo vsebino ne prevzemajo nobene odgovornosti. Verodostojne različice zadevnih aktov, vključno z uvodnimi izjavami, so objavljene v Uradnem listu Evropske unije. Na voljo so na portalu EUR-Lex. Uradna besedila so neposredno dostopna prek povezav v tem dokumentu

► **B**

**UREDBA KOMISIJE (ES) št. 847/2000**

**z dne 27. aprila 2000**

**o določbah za izvajanje meril za določitev zdravila kot zdravila sirote in opredelitvah za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“**

(UL L 103, 28.4.2000, str. 5)

spremenjena z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
► <b>M1</b>	Uredba Komisije (EU) 2018/781 z dne 29. maja 2018	L 132	1	30.5.2018

**UREDBA KOMISIJE (ES) št. 847/2000**

z dne 27. aprila 2000

**o določbah za izvajanje meril za določitev zdravila kot zdravila sirote in opredelitvah za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“***Člen 1***Namen**

Ta uredba predpisuje dejavnike, ki jih je treba upoštevati pri izvajanju člena 3 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah, in uvaja opredelitvi pojmov za „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“ zaradi izvajanja člena 8 zgoraj navedene uredbe. Njen namen je pomagati morebitnim sponzorjem, Odboru za zdravila sirote in pristojnim organom pri razlagi Uredbe (ES) št. 141/2000.

*Člen 2***Merila za določitev**1. *Razširjenost bolezni v Skupnosti*

Zaradi ugotavljanja na podlagi prvega pododstavka člena (3)(1)(a) Uredbe (ES) št. 141/2000, da je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje smrtno nevarne ali kronično izčrpavajoče bolezni, zaradi katere je v Skupnosti prizadetih največ pet oseb od 10 000, se uporabljajo naslednja posebna pravila in zagotovi spodaj navedena dokumentacija, skladno z navodili iz člena 5(3) Uredbe (ES) št. 141/2000:

- (a) dokumentacija vključuje pripete ugledne vire, če so na voljo, ki dokazujejo, da bolezen, za katero bi bilo potrebno zdravilo, ni prizadela več kakor pet oseb od 10 000 v Skupnosti v času, ko je bila podana vloga za določitev;
- (b) podatki vključujejo ustrezne podrobnosti o bolezni, ki bo zdravljena, in obrazložitev smrtno nevarne ali kronično izčrpavajoče narave bolezni, podprto še z znanstvenimi ali medicinskimi viri;
- (c) dokumentacija, ki jo predloži sponzor, vključuje ali se nanaša na pregled ustrezne znanstvene literature in navaja podatke iz ustreznih podatkovnih zbirk v Skupnosti, če so na voljo. Če podatkovne zbirke niso na voljo, se je mogoče sklicevati na podatkovne zbirke v tretjih državah pod pogojem, da so primerno ekstrapolirane;

**▼B**

- (d) če je bila bolezen upoštevana v okviru drugih dejavnosti v Skupnosti glede redkih bolezni, se predloži tudi ta informacija. Če gre za bolezni, vključene v programe, ki jih Skupnost finančno podpira, da bi izboljšala vedenje o redkih boleznih, se predloži ustrezen izvleček iz informacije, ki vključuje zlasti podrobnosti o razširjenosti zadevne bolezni.

## 2. *Možnost za donosnost naložbe*

Zaradi ugotavljanja na podlagi drugega pododstavka člena (3)(1)(a) Uredbe (ES) št. 141/2000, da je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje smrtno nevarne oziroma resno izčrpavajoče ali resne in kronične bolezni v Skupnosti ter je verjetno, da brez spodbud promet z zdravili v Skupnosti ne bo dovolj donosen za upravičenje potrebne naložbe, se uporabljajo naslednja posebna pravila in zagotovi ustrezna dokumentacija skladno z navodili iz člena 5(3) Uredbe (ES) št. 141/2000:

- (a) podatki vsebujejo ustrezne podrobnosti o bolezni, ki bo zdravljena, in obrazložitev smrtno nevarne ali izčrpavajoče bolezni oziroma njene resnosti in kroničnosti, podprto še z znanstvenimi ali medicinskimi viri;
- (b) dokumentacija, ki jo predloži sponzor, vsebuje podatke o vseh stroških, ki jih je imel sponzor in so nastali med razvijanjem zdravila;
- (c) predložena dokumentacija vključuje podrobnosti o vseh subvencijah, davčnih spodbudah ali drugih ukrepih za povračilo stroškov, ki jih je sponzor prejel v Skupnosti ali v tretjih državah;
- (d) kadar je za zdravilo že izdano dovoljenje za neko indikacijo ali kadar je še v raziskavi za eno ali več indikacij, se navedeta jasna obrazložitev in upravičenost metode, ki se uporablja, da bi lahko porazdelili stroške razvoja po različnih indikacijah;
- (e) predloži se izjava o vseh stroških razvoja, ki bodo po sponzorjevem pričakovanju nastali po predložitvi vloge za določitev;
- (f) predloži se izjava o in upravičenost vseh stroškov proizvodnje in prometa, ki so nastali v preteklosti in bodo po sponzorjevih pričakovanjih nastali v prvih desetih letih po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom;
- (g) navede se ocena in upravičenost pričakovanih prihodkov od prodaje zdravila v Skupnosti v prvih desetih letih po izdaji dovoljenja;

**▼B**

- (h) vsi podatki o stroških in prihodkih se določijo skladno s splošno sprejeto računovodsko prakso, potrdi pa jih računovodja, registriran v Skupnosti;
- (i) predložena dokumentacija vključuje podatke o razširjenosti in pogostnosti bolezni v Skupnosti, za katero bi se zdravilo uporabljalo, ob predložitvi vloge za določitev.

### 3. *Obstoj drugih metod diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja*

Vloga za določitev zdravila kot zdravila sirote se lahko predloži skladno z odstavkom 1 ali odstavkom 2 tega člena. Ne glede na to, ali je vloga za določitev predložena skladno z odstavkom 1 ali 2, mora sponzor dodatno dokazati, da ni nobene zadovoljive metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevne bolezni ali, če taka metoda je, da bo zdravilo pomembno koristilo obolelim za to boleznijo.

Zaradi ugotavljanja v skladu s členom 3(1)(b) Uredbe (ES) št. 141/2000, da ni zadovoljive metode za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje zadevne bolezni ali, če taka metoda je, da bo zdravilo pomembno koristilo obolelim za to boleznijo, se uporabljajo naslednja pravila:

- (a) predložijo se podrobni podatki o kakršnikoli obstoječi metodi diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevne bolezni, za katero je bilo v Skupnosti izdano dovoljenje, z napotitvijo na znanstveno in medicinsko literaturo ali druge ustrezne informacije. Te lahko vključujejo zdravila z dovoljenjem za promet, medicinske pripomočke ali druge metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja, ki se uporabljajo v Skupnosti;
- (b) bodisi kot upravičenost, zakaj v odstavku a navedene metode niso zadovoljive;

ali

- (c) upravičenost domneve, da bo zdravilo, za katero se zahteva določitev, pomembno koristilo obolelim za navedeno boleznijo.

### 4. *Splošne določbe*

- (a) Sponzor, ki vloži vlogo za določitev zdravila kot zdravila sirote, zaprosi za določitev na kateri koli stopnji njegovega razvoja, preden vloži vlogo za pridobitev dovoljenja za promet. Vloga za določitev pa se lahko predloži za novo terapevtsko indikacijo za zdravilo, za katero je bilo dovoljenje že izdano. V tem primeru imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaprosi za posebno dovoljenje za promet z zdravilom, ki bo zajemalo le indikacijo(-e) zdravila sirote.

**▼B**

- (b) Določitev zdravila kot zdravila sirote za isto zdravilo, ki je namenjeno preprečevanju, zdravljenju ali diagnosticiranju iste bolezni, lahko dobi več sponzorjev pod pogojem, da je vsakokrat predložena popolna vloga za določitev, kakor je določeno v smernicah iz člena 5(3).
- (c) Če Odbor za zdravila sirote določi zdravilo, navede napotilo na merila za določitev, bodisi na člen 2(1) ali člen 2(2) te uredbe.

*Člen 3***Opredelitev pojmov**

1. Opredelitve pojmov v členu 2 Uredbe (ES) št. 141/2000 se uporabljajo za izraze, uporabljene v tej uredbi:

— „snov“ pomeni snov, ki se uporablja v proizvodnji zdravila za ljudi, kakor je opredeljena v členu 1 Direktive 65/65/EGS.

2. Zaradi izvajanja člena 3 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah se uporablja naslednja opredelitev pojma:

— „pomembna korist“ pomeni klinično prednost ali glavni prispevek k oskrbi bolnika.

**▼M1**

3. Za namene uporabe člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

(a) črtano;

(b) „podobno zdravilo“ pomeni zdravilo s podobno učinkovino ali učinkovinami, kakršne vsebuje trenutno odobreno zdravilo sirota, in ki je namenjeno za enako terapevtsko indikacijo;

(c) „podobna učinkovina“ pomeni enako učinkovino ali učinkovino z enakimi lastnostmi osnovne molekulske strukture (vendar pa ne nujno povsem enakimi vsemi lastnostmi molekulske strukture), in ki učinkuje po enakem mehanizmu. Vendar se v primeru zdravil za napredno zdravljenje, katerih lastnosti osnovne molekulske strukture ni mogoče v celoti določiti, podobnost med dvema učinkovinama oceni na podlagi bioloških in funkcionalnih značilnosti.

Za namen uporabe točke (c) velja naslednje:

▼ **M1**

## (1) Kemijska zdravila

Lastnosti osnovne molekulske strukture so pomembne strukturne komponente učinkovine. Lahko sestavljajo celotno molekulo ali so del nje. Dejstvo, ali so lastnosti osnovne molekulske strukture dveh ali več molekul enake, se ugotovi na podlagi primerjave njihovih struktur.

(1.1) Izomeri, mešanica izomerov, kompleksi, estri, etri, soli in derivati izvirne učinkovine ali učinkovina, ki se od izvirne učinkovine razlikuje le glede na manjše spremembe v molekulski strukturi, kakršna je strukturalni analog, se štejejo za podobne.

(1.2) Za sintetične polinukleotidne snovi, enoverižne ali dvoverižne, ki so sestavljene iz dveh ali več različnih nukleotidov, velja naslednje:

— če razlika v nukleotidnem zaporedju purinskih in pirimidinskih baz ali njihovih derivatov ni pomembna, se štejejo za podobne. Zato se protismiselne ali moteče nukleotidne snovi, pri katerih dodajanje, nadomestitev ali opustitev nukleotida znatno ne vpliva na kinetiko hibridizacije na ciljnim mestu, običajno štejejo za podobne,

— rezultat razlike v strukturi v zvezi s spremembami riboznega ali deoksiriboznega sladkornega ogrodja ali z nadomestitvijo sladkornega ogrodja s sintetičnimi analogi so običajno snovi, ki se štejejo za podobne. Protismiselne ali moteče nukleotidne snovi, pri katerih pride do sprememb (deoksi)riboze, ki znatno ne vplivajo na kinetiko hibridizacije na ciljnim mestu, se običajno štejejo za podobne.

## (2) Biološka zdravila (razen zdravil za napredno zdravljenje)

Lastnosti osnovne molekulske strukture so strukturne sestavine učinkovine, ki so pomembne za funkcionalne značilnosti navedene snovi. Lastnosti osnovne molekulske strukture so lahko sestavljene iz terapevtskega dela učinkovine ali terapevtskega dela učinkovine v kombinaciji z dodatnimi strukturnimi elementi, ki znatno prispevajo k funkcionalnim značilnostim učinkovine.

Takšni dodatni strukturni elementi so lahko konjugirani, združeni ali drugače povezani s terapevtskim delom učinkovine ali pa so podaljšanje proteinskega ogrodja terapevtskega dela učinkovine z dodatnimi aminokislinami. Snovi s strukturnimi elementi, za katere se uporabljajo podobne metode tehnologije spreminjanja ali konjugacije, so običajno podobne snovi.

**▼ M1**

Biološke učinkovine, ki se od izvirne biološke snovi razlikujejo le glede na manjše spremembe v molekulski strukturi, se štejejo za podobne.

(2.1) Za proteinske snovi velja naslednje:

če je razlika v strukturi med njimi nastala po translaciji (na primer različni vzorci glikozilacije), se običajno štejejo za podobne. Izjemoma pa je lahko rezultat nekaterih sprememb po translaciji nepodobna snov, če te znatno vplivajo na funkcionalne značilnosti snovi.

Če razlika v aminokislinskem zaporedju ni pomembna, se snovi običajno štejejo za podobne. Zato se dve farmakološko povezani proteinski snovi iste skupine (ki se na primer razlikujeta glede N-terminalnega metionina, naravno pridobljenih proteinov ali proteinov, pridobljenih iz rDNA, ali drugih manjših različic) običajno štejeta za podobni. Vendar so rezultat dodajanja strukturnega elementa lahko snovi, ki se štejejo za nepodobne, če to znatno vpliva na funkcionalne značilnosti snovi.

Monoklonska protitelesa, ki se vežejo na isti ciljni epitop, se običajno štejejo za podobna. Vendar bi se konjugati dveh monoklonskih protiteles ali fuzijski proteini lahko šteli za nepodobne, če bi bila bodisi zaporedja določitvene regije za komplementarnost protitelesa bodisi dodatni strukturni element konjugiranega monoklonskega protitelesa različna.

(2.2) Za polisaharidne snovi velja naslednje:

če imajo snovi enake ponavljajoče se sladkorne enote, čeprav število enot variira, se običajno štejejo za podobne.

Konjugirano polisaharidno cepivo se v primerjavi z nekonjugiranim polisaharidnim cepivom, ki vsebuje isti antigen, šteje za nepodobno snov.

(3) Zdravila za napredno zdravljenje

(3.1) Zdravila za napredno zdravljenje na celični osnovi: dve povezani zdravili na celični osnovi nista podobni, če:

— obstajajo razlike v vhodnih snoveh ali končni sestavi izdelka, ki imajo pomemben vpliv na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka. Različen vir vhodnih snovi (npr. v primeru avtolognih zdravil za napredno zdravljenje) ne zadošča za potrditev trditve, da dva izdelka nista podobna, ali

**▼ M1**

— obstajajo razlike v proizvodni tehnologiji, ki imajo pomemben vpliv na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka.

(3.2) Zdravila za gensko zdravljenje: dve zdravili za gensko zdravljenje se ne štejeta za podobni, če obstajajo razlike v terapevtskem zaporedju, virusnem vektorju, prenosnem sistemu, regulatornih zaporedjih ali proizvodni tehnologiji, ki znatno vplivajo na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka.

Razlike v terapevtskem zaporedju brez pomembnega vpliva na predvideni terapevtski učinek ne zadoščajo za potrditev trditve, da dve zdravili za gensko zdravljenje nista podobni.

(3.3) Gensko spremenjene celice. Uporabljajo se ugotovitve iz točk 3.1 in 3.2.

(4) Radiofarmacevtska zdravila

Enaka radiofarmacevtska učinkovina ali radiofarmacevtska učinkovina, ki se od izvorne radiofarmacevtske učinkovine razlikuje v radionuklidu, ligandu, mestu označevanja ali mehanizmu spajanja molekule in radionuklida, če deluje po enakem mehanizmu, se šteje za podobno snov;

**▼ B**

(d) „klinično superioren“ pomeni, da ima zdravilo dokazano pomembno terapevtsko ali diagnostično prednost pred zdravilom siroto, za katero je dovoljenje že izdano, in sicer na en ali več načinov:

(1) ima večjo učinkovitost, kakor jo ima zdravilo sirota z že izdanim dovoljenjem (ocenjeno po učinku na klinično pomemben rezultat pri ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih preskusih). Ponavadi gre za isto vrsto dokazil, potrebnih za podporo primerjavi učinkovitosti dveh različnih zdravil. Ponavadi so potrebni neposredni primerjalni klinični preskusi, lahko pa se uporabijo primerjave na podlagi drugih rezultatov, z nadomestnimi vred. V vsakem primeru je treba metodološki prijem utemeljiti;



**▼B**

(2) ima večjo varnost za bistveni del ciljnega prebivalstva. V nekaterih primerih bodo potrebni neposredni primerjalni klinični preskusi;

ali

(3) v izjemnih primerih, če ni bila dokazana niti večja varnost niti večja učinkovitost, nazoren dokaz, da zdravilo sicer pomembno prispeva k diagnozi ali oskrbi bolnika.

*Člen 4*

**Začetek veljavnosti**

Ta uredba začne veljati naslednji dan po tem, ko jo sprejme Komisija, in se uporablja od tega dne.

Uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.