

**KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 847/2000**

av den 27 april 2000

**om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som säräkemedel och om definitionen av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet"**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR  
ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om säräkemedel<sup>(1)</sup>, särskilt artikel 3 och artikel 8 i denna, och

av följande skäl:

- (1) I förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel uppmanas kommissionen att anta de bestämmelser som krävs för att genomföra artikel 3 och att anta definitioner av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet".
- (2) När det gäller genomförandet av artikel 3 i förordning (EG) nr 141/2000, skulle sponsorerna och Säräkemedelskommittén vara hjälpta av ytterligare uppgifter om vilka faktorer som bör beaktas när man påvisar tillståndets förekomst, den förväntade avkastningen på investeringen och avsaknaden av tillfredsställande alternativa metoder för diagnos, förebyggande eller behandling av tillståndet.
- (3) Dessa uppgifter bör läggas fram i enlighet med de riktlinjer som kommissionen upprättat enligt artikel 5.3 i förordning (EG) nr 141/2000.
- (4) Med hänsyn till de berörda läkemedlens särart och med tanke på att de tillstånd som skall behandlas är sällsynta, är det inte lämpligt att föreskriva för stränga villkor för kriteriernas uppfyllande.
- (5) Bedömningen av kriterierna enligt artikel 3 bör ske på grundval av så objektiva uppgifter som möjligt.
- (6) Man bör beakta andra gemenskapsåtgärder avseende sällsynta sjukdomar.
- (7) För att se till att bestämmelserna om ensamrätt på marknaden enligt artikel 8 i förordning (EG) nr 141/2000 verkligen efterlevs är det nödvändigt att man antar definitioner av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet". Man bör i detta sammanhang beakta dels det arbete och den erfarenhet som Kommittén för farmaceutiska specialiteter gjort när det gäller utvärderingen av befintliga läkemedel, dels de relevanta yttrandena från Vetenskapliga kommittén för läkemedel och medicintekniska produkter.
- (8) Definitionerna bör förklaras närmare i riktlinjerna enligt artikel 8.5 i förordning (EG) nr 141/2000.

(9) Dessa bestämmelser bör ses över med jämna mellanrum med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och med beaktande av erfarenheten av klassificeringen av och lagstiftningen om säräkemedel.

(10) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

**Artikel 1****Syfte**

I denna förordning fastställs å ena sidan vilka faktorer som skall beaktas vid tillämpningen av artikel 3 i förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel och antas å andra sidan definitioner av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet" i enlighet med artikel 8 i den förordningen. Avsikten är att hjälpa potentiella sponsorer, Säräkemedelskommittén och behöriga myndigheter att tolka förordning (EG) nr 141/2000.

**Artikel 2****Klassificeringskriterier****1. Ett tillståndets förekomst i gemenskapen**

När man i enlighet med artikel 3.1 a första stycket i förordning (EG) nr 141/2000 vill påvisa att ett läkemedel är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning, som högst fem av 10 000 personer i gemenskapen lider av, skall följande särskilda regler iakttas och följande uppgifter lämnas i enlighet med de riktlinjer som upprättats enligt artikel 5.3 i den förordningen:

- a) Till handlingarna skall fogas auktoritativa referenser av vilka framgår att högst fem av 10 000 personer i gemenskapen vid tidpunkten för klassificeringsansökan lider av den sjukdom eller det tillstånd som läkemedlet är avsett för, där sådana referenser finns att tillgå.
- b) Handlingarna skall innehålla relevanta uppgifter om det tillstånd som skall behandlas och en redogörelse för huruvida det rör sig om ett livshotande tillstånd eller ett tillstånd med kronisk funktionsnedsättning, vilket skall styrkas med vetenskapliga eller medicinska referenser.
- c) De handlingar som sponsorn lämnar skall omfatta eller hänvisa till en genomgång av relevant vetenskaplig litteratur och innehålla uppgifter ur relevanta databaser i gemenskapen, om sådana finns att tillgå. Om sådana databaser inte finns att tillgå, får man hänvisa till databaser i tredje land, förutsatt att uppgifterna extrapolerats på lämpligt sätt.

<sup>(1)</sup> EGT L 18, 22.1.2000, s. 1.

d) Om en sjukdom eller ett tillstånd är föremål för andra gemenskapsåtgärder avseende sällsynta sjukdomar, skall man upplysa om detta. Om sjukdomarna eller tillstånden omfattas av projekt som får ekonomiskt stöd från gemenskapen för att förbättra dokumentationen av sällsynta sjukdomar, skall man lämna ett utdrag ur denna dokumentation, bland annat med uppgifter om förekomsten av sjukdomen eller tillståndet i fråga.

## 2. Förväntad avkastning på investeringen

När man i enlighet med artikel 3.1 a andra stycket i förordning (EG) nr 141/2000 vill påvisa att ett läkemedel är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd inom gemenskapen och att det utan stimulansåtgärder inte är troligt att en försäljning av läkemedlet inom gemenskapen skulle generera tillräcklig avkastning för att motivera den nödvändiga investeringen, skall följande särskilda regler iakttagas och lämpliga uppgifter lämnas i enlighet med de riktlinjer som uppräntats enligt artikel 5.3 i den förordningen:

- a) Handlingarna skall innehålla relevanta uppgifter om det tillstånd som skall behandlas och en redogörelse för huruvida det kan anses vara livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarligt och kroniskt, vilket skall styrkas med vetenskapliga eller medicinska referenser.
- b) De handlingar som sponsorn lämnar skall omfatta uppgifter om alla kostnader som sponsorn ådrar sig för läkemedlets utveckling.
- c) Handlingarna skall innehålla uppgifter om eventuella bidrag, skatteförmåner eller annan kostnadsersättning som erhållits från gemenskapen eller tredje land.
- d) Om läkemedlet redan godkänts för en indikation eller om det håller på att utredas huruvida det kan godkännas för en eller flera andra indikationer, skall man tydligt förklara och motivera den metod som används för att dela upp kostnaderna mellan de olika indikationerna.
- e) Alla utvecklingskostnader som sponsorn förväntas få efter det att klassificeringsansökan lämnats in skall redovisas och motiveras.
- f) Alla produktions- och försäljningskostnader som sponsorn redan har ådragit sig eller förväntas få under de första tio åren efter det att läkemedlet godkänts skall redovisas och motiveras.
- g) En uppskattning och motivering av den förväntade inkomsten från försäljningen av läkemedlet inom gemenskapen under de första tio åren efter godkännandet skall lämnas in.
- h) Alla uppgifter om kostnader och inkomster skall fastställas enligt allmänt erkända redovisningsprinciper och atteras av en i gemenskapen godkänd revisor.

i) De inlämnade handlingarna skall omfatta uppgifter om det ifrågavarande tillståndets förekomst och utbredning inom gemenskapen vid tidpunkten för inlämnandet av klassificeringsansökan.

## 3. Alternativa metoder för att diagnostisera, förebygga eller behandla tillståndet

Ansökan om klassificering av ett läkemedel som säräkemedel kan lämnas antingen enligt punkt 1 eller enligt punkt 2 i denna artikel. Oberoende av om klassificeringsansökan lämnas enligt punkt 1 eller 2, skall sponsorn dessutom påvisa att det inte finns någon tillfredsställande metod för att diagnostisera, förebygga eller behandla tillståndet i fråga eller, om det finns en sådan metod, att läkemedlet kommer att vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd.

När man i enlighet med artikel 3.1 b i förordning (EG) nr 141/2000 vill påvisa detta, skall följande regler iakttagas:

- a) Sponsorn skall lämna uppgifter om alla befintliga metoder som godkänts i gemenskapen för att diagnostisera, förebygga eller behandla tillståndet i fråga, med hänvisning till vetenskaplig eller medicinsk litteratur eller till annan relevant information. Detta kan omfatta information om godkända läkemedel, medicintekniska produkter eller andra metoder som används i gemenskapen för att diagnostisera, förebygga eller behandla tillståndet i fråga.
- b) Sponsorn skall antingen motivera varför de metoder som anges i punkt a inte anses vara tillfredsställande eller
- c) motivera varför det läkemedel som ansökan gäller antas vara till stor nytta för dem som lider av tillståndet.

## 4. Allmänna bestämmelser

- a) En sponsor som ansöker om att få ett läkemedel klassificerat som säräkemedel skall när som helst under läkemedlets utvecklingsfas inkomma med sin klassificeringsansökan, innan en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in. Man får emellertid lämna in en klassificeringsansökan för en ny behandlingsindikation, även om läkemedlet i fråga redan beviljats godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning som endast omfattar den särskilda nya indikationen eller de särskilda nya indikationerna.
- b) Flera sponsorer kan få samma läkemedel klassificerat som säräkemedel för förebyggande, behandling eller diagnos av samma sjukdom eller tillstånd, förutsatt att var och en har lämnat in en fullständig klassificeringsansökan enligt de riktlinjer som avses i artikel 5.3.
- c) Säräkemedelskommittén skall vid klassificeringen av ett läkemedel ange om man tillämpat klassificeringskriterierna i artikel 2.1 eller 2.2 i denna förordning.

## Artikel 3

## Definitioner

1. Med tillämpning av definitionerna i artikel 2 i förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel avses i denna förordning med

— *substans*: ett ämne som används vid tillverkningen av ett läkemedel avsett för människor enligt definitionen i artikel 1 i direktiv 65/65/EEG.

2. Vid genomförandet av artikel 3 i förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel avses med

— *stor nytta*: en kliniskt relevant fördel eller ett betydande bidrag till hälso- och sjukvården.

3. Vid genomförandet av artikel 8 i förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel avses med

a) *aktiv substans*: ett ämne med fysiologisk eller farmakologisk verkan.

b) *liknande läkemedel*: ett läkemedel som innehåller en eller flera liknande aktiva substanser som ett redan godkänt säräkemedel och som är avsett för samma behandlingsindikation.

c) *liknande aktiv substans*: en identisk aktiv substans eller en aktiv substans vars molekylstruktur har samma utmärkande drag (men som inte nödvändigtvis är likadan)

såsom

1) isomerer och isomerblandningar, komplex, estrar, salter eller andra icke-kovalenta derivat av den ursprungliga aktiva substansen, eller en aktiv substans vars molekylstruktur endast i ringa grad skiljer sig från den ursprungliga, till exempel en substans med en analog struktur,

eller

2) substanser med samma makromolekyl eller en makromolekyl som skiljer sig från den ursprungliga endast genom att molekylstrukturen ändrats, exempelvis

2.1) proteiner, där

— skillnaden beror på avvikelser vid translationen eller transkriptionen,

— strukturskillnaden beror på posttranslationella händelser (såsom olika glykosyleringsmönster eller olika tertiärstrukturer,

— skillnaden i aminosyrasekvensen är obetydlig; normalt räknas därför två farmakologiskt besläktade proteiner i samma grupp som liknande substanser (exempelvis två biologiska komponenter med samma stam i den internationella generiska benämningen [INN]),

— monoklonala antikroppar som binder till samma epitop räknas normalt som liknande substanser,

2.2) polysackarider med identiska repeterande sackaridenheter, även om antalet enheter varierar och molekylen modifierats efter polymerisationen (inbegripet konjugation),

2.3) polynukleotider (inbegripet genöverföring och antisensesubstanser) bestående av två eller flera olika nukleotider, där

— skillnaden i nukleotidsekvensen i purin- eller pyrimidinbaserna eller deras derivat är obetydlig; antisense-substanser räknas därför normalt som liknande substanser, om bindningskinetiken av hybridiseringen till målsekvensen inte nämnvärt påverkas av att man lägger till eller avlägsnar nukleotider; genöverförande substanser räknas normalt som liknande substanser, om skillnaderna i sekvensen är obetydliga,

— strukturskillnaden beror på att sockerdelen (ribos eller deoxiribos) modifierats eller ersatts med ett syntetiskt ämne med analog struktur,

— skillnaden förekommer i vektor- eller överföringssystemet,

2.4) nära besläktade komplexa, delvis definierbara substanser (såsom två besläktade vacciner mot virus eller två besläktade produkter för cellterapi),

eller

3) samma radiofarmaceutiska aktiva substans, eller en substans som skiljer sig från den ursprungliga i fråga om radionuklid, ligand, märkningsställe eller den mekanism som binder molekylen till radionukliden, förutsatt att det rör sig om samma mekanism.

d) *klinisk överlägsenhet*: innebär att man visar att ett läkemedel ger en signifikant terapeutisk eller diagnostisk fördel framför ett godkänt säräkemedel i ett eller flera av följande hänseenden:

1) Läkemedlet är effektivare än ett godkänt säräkemedel (mätt som effekt på en kliniskt meningsfull händelse (endpoint) i adekvata och välkontrollerade kliniska prövningar). Detta utgör i allmänhet samma slags bevis som krävs för att underbygga effektivitetspåståenden vid jämförelsen av två olika läkemedel. Generellt krävs riktade, jämförande kliniska prövningar, men jämförelser baserade på andra meningsfulla händelser, inklusive ersättande meningsfulla händelser, får också användas. I samtliga fall bör metodologin motiveras.

- 2) Läkemedlet ökar säkerheten för en betydande del av målgrupperna. I vissa fall krävs riktade, jämförande kliniska prövningar.
- 3) Man kan visa att läkemedlet ger ett betydande bidrag till diagnostiken eller hälso- och sjukvården, om man i undantagsfall varken kan påvisa större säkerhet eller effektivitet.

*Artikel 4*

**Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft dagen efter det att den antagits av kommissionen och är tillämplig från och med den dagen.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 27 april 2000.

*På kommissionens vägnar*

Erkki LIIKANEN

*Ledamot av kommissionen*

---