

32000R0847

L 103/5

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

28.4.2000

**NAŘÍZENÍ KOMISE (ES) č. 847/2000
ze dne 27. dubna 2000,**

kterým se stanoví prováděcí pravidla ke kritériím pro stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění a definice pojmů „podobný léčivý přípravek“ a „klinická nadřazenost“

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění ⁽¹⁾, a zejména na články 3 a 8 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Nařízení (ES) č. 141/2000 vyzývá Komisi, aby přijala pravidla nezbytná pro provádění článku 3 a aby přijala definice „podobného léčivého přípravku“ a „klinické nadřazenosti“.
- (2) V zájmu provedení článku 3 nařízení (ES) č. 141/2000 by mohly dodatečně podrobnosti o faktorech, které by měly být zváženy při stanovení prevalence, pravděpodobného výnosu investic a přijatelnosti alternativních způsobů diagnostiky, prevence a léčby být užitečné pro sponzory a Výbor pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění.
- (3) Tato informace by měla být předložena v souladu s pokyny vypracovanými Komisí podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000.
- (4) S ohledem na povahu daných léčivých přípravků a na pravděpodobnost, že onemocnění, které má být léčeno, je vzácné, není vhodné stanovit příliš předepisující požadavky pro prokázání, že jsou kritéria splněna.
- (5) Hodnocení kritérií uvedených v článku 3 by mělo být založeno na informacích s co nejvyšší mírou objektivit.
- (6) Měla by být vzata v úvahu jiná opatření Společenství v oblasti vzácných nemocí.
- (7) Pro zajištění přiměřeného dodržování ustanovení o výhradním právu na trhu uvedených v článku 8 nařízení (ES) č. 141/2000 je nezbytné stanovit definice pojmů „podobný léčivý přípravek“ a „klinická nadřazenost“; tyto definice by měly přihlídnout k práci a zkušenosti Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky při hodnocení existujících léčivých přípravků a k příslušným stanoviskům Vědeckého výboru pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky.
- (8) Definice by měly být dále podpořeny pokyny předpokládanými v čl. 8 odst. 5 nařízení (ES) č. 141/2000.
- (9) Tato ustanovení by měla být pravidelně aktualizována s přihlédnutím k vědeckým a technickým poznatkům

a zkušenostem se stanovováním a regulací léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.

- (10) Opatření tohoto nařízení jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

Účel

Toto nařízení stanoví faktory, které je třeba zvážit při provádění článku 3 nařízení (ES) č. 141/2000 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění, a zavádí definice „podobného léčivého přípravku“ a „klinické nadřazenosti“ pro účely provedení článku 8 výše uvedeného nařízení. Je určeno jako pomoc potenciálním sponzorům, Výboru pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění a příslušným orgánům při výkladu nařízení (ES) č. 141/2000.

Článek 2

Kritéria pro stanovování

1. Prevalence onemocnění ve Společenství

Pro účel stanovení podle čl. 3 odst. 1 písm. a) prvního pododstavce nařízení (ES) č. 141/2000, že je léčivý přípravek určen pro diagnostiku, prevenci nebo léčbu život ohrožujícího nebo chronicky invalidizujícího onemocnění postihujícího ne více než pět z 10 000 osob ve Společenství, se použijí následující zvláštní pravidla a předloží se níže uvedená dokumentace v souladu s pokyny vypracovanými podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000:

- a) dokumentace musí v dodatku obsahovat směrodatné odkazy dokládající, že nemoc nebo onemocnění, pro něž by se léčivý přípravek podával, postihuje v okamžiku podání žádosti o stanovení ne více než pět z 10 000 osob ve Společenství, pokud jsou dostupné;
- b) údaje musí zahrnovat přiměřené podrobnosti o onemocnění, které má být léčeno, a odůvodnění život ohrožující nebo chronicky invalidizující povahy onemocnění doložené vědeckými a lékařskými odkazy;
- c) dokumentace předložená sponzorem musí obsahovat přehled příslušné vědecké literatury nebo na něj odkazovat a musí poskytovat informace z příslušných databází ve Společenství, pokud jsou dostupné. Není-li ve Společenství dostupná žádná databáze, může být uveden odkaz na databáze dostupné ve třetích zemích za předpokladu, že se provedou vhodné extrapolace;

⁽¹⁾ Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1.

d) pokud se nemoc nebo onemocnění posuzovalo v rámci jiných aktivit Společenství týkajících se vzácných nemocí, musí být tato informace předložena. V případě nemocí nebo onemocnění začleněných v projektech finančně podporovaných Společenstvím za účelem zlepšení informací o vzácných nemocích se předloží příslušný výtah z těchto informací, zahrnující zejména podrobnosti o prevalenci dané nemoci nebo onemocnění.

2. Potenciální výnos investic

Pro účel stanovení podle čl. 3 odst. 1 písm. a) druhého pododstavce nařízení (ES) č. 141/2000, že je léčivý přípravek určen pro diagnostiku, prevenci nebo léčbu život ohrožujícího, závažně invalidizujícího nebo závažného a chronického onemocnění ve Společenství a že je bez pobídek nepravděpodobné, že by uvedení léčivého přípravku na trh ve Společenství vytvořilo zisk dostatečný pro odůvodnění nezbytných investic, se použijí následující zvláštní pravidla a předloží se vhodná dokumentace v souladu s pokyny vypracovanými podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000:

- a) údaje musí zahrnovat přiměřené podrobnosti o onemocnění, které má být léčeno, a odůvodnění život ohrožující nebo závažně invalidizující nebo závažné a chronické povahy onemocnění doložené vědeckými a lékařskými odkazy;
- b) dokumentace předložená sponzorem musí obsahovat údaje o všech nákladech, které měl sponzor v průběhu vývoje léčivého přípravku;
- c) předložená dokumentace musí obsahovat podrobnosti o jakýchkoli grantech, daňových pobídkách nebo jiných náhradách nákladů obdržných buď ve Společenství, nebo ve třetích zemích;
- d) v případech, kdy je léčivý přípravek již registrován pro jakoukoli indikaci nebo kdy je léčivý přípravek zkoumán pro jednu nebo více dalších indikací, se předloží jasné vysvětlení a odůvodnění metody použité pro rozdělení nákladů na vývoj mezi různé indikace;
- e) předloží se přehled a odůvodnění všech nákladů na vývoj, které sponzor předpokládá po předložení žádosti o stanovení;
- f) předloží se přehled a odůvodnění všech nákladů na výrobu a uvedení na trh, které měl sponzor v minulosti a které předpokládá během prvních 10 let, po něž je přípravek registrován;
- g) odhad a odůvodnění předpokládaných příjmů z prodeje léčivého přípravku ve Společenství během prvních 10 let po registraci;
- h) všechny údaje o nákladech a příjmech musí být stanoveny podle obecně uznávané účetní praxe a musí být osvědčeny revizorem účtů registrovaným ve Společenství;

i) předložená dokumentace musí obsahovat informace o prevalenci a incidenci onemocnění, pro něž by byl léčivý přípravek podáván, ve Společenství v okamžiku, kdy je předložena žádost o stanovení.

3. Existence jiných způsobů diagnostiky, prevence nebo léčby

Žádost o stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění lze předložit buď podle odstavce 1, nebo podle odstavce 2 tohoto článku. Bez ohledu na to, zda je žádost o stanovení předložena podle odstavce 1 nebo 2, musí sponzor dále prokázat, že neexistuje uspokojivý způsob diagnostiky, prevence nebo léčby daného onemocnění, nebo pokud takový způsob existuje, že léčivý přípravek bude mít významný užitek pro ty, kteří jsou uvedeným onemocněním postiženi.

Pro účel stanovení podle čl. 3 odst. 1 písm. b) nařízení (ES) č. 141/2000, že neexistuje uspokojivý způsob diagnostiky, prevence nebo léčby daného onemocnění, nebo, pokud takový způsob existuje, že léčivý přípravek bude mít významný užitek pro ty, kteří jsou uvedeným onemocněním postiženi, se použijí následující pravidla:

- a) předloží se podrobnosti o existujících způsobech diagnostiky, prevence nebo léčby daného onemocnění, které byly registrovány ve Společenství, s uvedením odkazu na vědeckou a lékařskou literaturu nebo jiné příslušné informace. Tyto podrobnosti mohou zahrnovat registrované léčivé přípravky, zdravotnické prostředky nebo jiné způsoby diagnostiky, prevence nebo léčby, které jsou používány ve Společenství;
- b) buď odůvodnění, proč způsoby uvedené v písmeni a) nejsou považovány za uspokojivé,
nebo
- c) odůvodnění pro předpoklad, že léčivý přípravek, pro něž je žádáno o stanovení, bude mít významný užitek pro ty, kteří jsou onemocněním postiženi.

4. Obecná ustanovení

- a) Sponzor žádající o stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění žádá o stanovení v kterémkoli stadiu vývoje léčivého přípravku před podáním žádosti o registraci. Žádost o stanovení však může být předložena pro novou léčebnou indikaci již registrovaného léčivého přípravku. V tomto případě držitel rozhodnutí o registraci použije oddělenou registraci, která pokryje pouze indikaci (indikace) pro vzácná onemocnění.
- b) Více než jeden sponzor může získat stanovení jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění pro tentýž léčivý přípravek určený k prevenci, léčbě nebo diagnostice za předpokladu, že je pro každý případ předložena úplná žádost o stanovení podle pokynů uvedených v čl. 5 odst. 3.
- c) Je-li léčivý přípravek stanoven Výborem pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění, uvede se odkaz na kritéria pro stanovení buď podle čl. 2 odst. 1, nebo podle čl. 2 odst. 2 tohoto nařízení.

Článek 3

Definice

1. Definice v článku 2 nařízení (ES) č. 141/2000 se použijí pro uvedené termíny, jsou-li použity v tomto nařízení:

— „látkou“ se rozumí látka použitá při výrobě humánního léčivého přípravku, jak je definován v článku 1 směrnice 65/65/EHS.

2. Pro účely provedení článku 3 nařízení (ES) č. 141/2000 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění se použije tato definice:

— „významným užitek“ se rozumí klinicky důležitý prospěch nebo závažnější příspěvek při péči o pacienta.

3. Pro účely provedení článku 8 nařízení (ES) č. 141/2000 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění se použijí tyto definice:

a) „účinnou látkou“ se rozumí látka s fyziologickým nebo farmakologickým účinkem;

b) „podobným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek obsahující účinnou látku nebo látky podobné těm, které obsahuje v současnosti registrovaný léčivý přípravek pro vzácná onemocnění, a stanovený pro stejnou léčebnou indikaci;

c) „podobnou účinnou látkou“ se rozumí totožná účinná látka nebo účinná látka se stejnou hlavní charakteristikou molekulové struktury (ale ne nezbytně všemi stejnými charakteristikami molekulové struktury), která účinkuje stejným mechanismem.

To zahrnuje:

1. izomery, směsi izomerů, komplexy, estery, soli a nekovaletní deriváty původní účinné látky nebo účinnou látku, která se liší od původní účinné látky jen s ohledem na malé změny molekulové struktury, jako je strukturální analog,

nebo

2. stejnou makromolekulu nebo makromolekulu lišící se od původní jen s ohledem na změny molekulové struktury, jako jsou:

2.1 bílkovinné látky, pokud

— je rozdíl způsoben odchylkou v transkripci nebo translaci,

— je strukturální rozdíl mezi nimi způsoben posttranslačními procesy (jako jsou odlišnosti v glykosylačních vzorech) nebo odlišnou terciární strukturou,

— není rozdíl v sekvenci aminokyselin závažnější. Proto dvě farmakologicky příbuzné bílkovinné látky stejné skupiny (například dvě biologické látky se stejným podkmenem mezinárodního nechráněného názvu) by byly běžně považovány za podobné,

— se váží jako monoklonální protilátky na stejný cílový epitop. Takové látky jsou běžně považovány za podobné;

2.2 polysacharidy s totožnými opakujícími se sacharidovými jednotkami, i když je počet jednotek různý a i když došlo k modifikacím po polymerizaci (včetně konjugace);

2.3 polynukleotidy (včetně látek pro přenos genů a „antisense“ látek) sestávající ze dvou nebo více odlišných nukleotidů, pokud

— rozdíl v sekvenci purinových a pyrimidinových bází nukleotidu nebo jejich derivátů není závažnější. Proto „antisense“ látky lišící se přidáním nebo vypuštěním jednoho či více nukleotidů, které významně neovlivňují kinetiku hybridizace s cílovou molekulou, by se považovaly běžně za podobné. Látky pro přenos genů by se běžně považovaly za podobné, pokud rozdíly v sekvenci nejsou významné,

— rozdíl v jejich struktuře se vztahuje k modifikacím ribózového nebo deoxyribózového skeletu nebo nahrazení tohoto skeletu syntetickými analogy,

— rozdíl je ve vektoru nebo v systému přenosu;

2.4 blízkce příbuzné komplexní částečně definovatelné látky (jako jsou dvě příbuzné virové očkovací látky nebo dva příbuzné přípravky pro buněčnou terapii);

nebo

3. stejná účinná látka radiofarmaka nebo látka lišící se od původní radionuklidem, ligandem, místem značení nebo mechanismem včlenění radionuklidu do molekuly za předpokladu, že účinkuje stejným mechanismem;

d) „klinicky nadřazeným“ se rozumí, že je prokázáno, že léčivý přípravek vykazuje významný léčebný nebo diagnostický prospěch převyšující prospěch, který poskytuje registrovaný léčivý přípravek pro vzácná onemocnění v jednom nebo více následujících směrech:

1. vyšší účinnost než registrovaný léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (hodnoceno účinkem na klinicky smysluplný ukazatel v přiměřených a dobře kontrolovaných klinických hodnocení). Obecně to představuje stejný druh důkazu, který je potřebný pro podporu tvrzení o srovnatelné účinnosti dvou různých léčivých přípravků. Přímá srovnávací klinická hodnocení jsou obecně nezbytná, avšak mohou být použita srovnání založená na jiných ukazatelích, včetně nepřímých ukazatelů. V každém případě by metodologický přístup měl být odůvodněn;

nebo

2. vyšší bezpečnost u podstatné části cílové populace V některých případech jsou nezbytná přímá srovnávací klinická hodnocení;

nebo

3. ve výjimečných případech, pokud není prokázána ani vyšší bezpečnost, ani vyšší účinnost, důkaz, že léčivý přípravek přináší jinak významný příspěvek při diagnostice nebo péči o pacienta.

Článek 4

Vstup v platnost

Toto nařízení vstupuje v platnost následujícím dnem po jeho přijetí Komisí a použije se od téhož dne.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 27. dubna 2000.

Za Komisi
Erkki LIIKANEN
člen Komise
