

**VERORDNUNG (EG) Nr. 847/2000 DER KOMMISSION****vom 27. April 2000****zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“**

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden<sup>(1)</sup>, insbesondere auf Artikel 3 und Artikel 8,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 enthält die Aufforderung an die Kommission, Bestimmungen zur Durchführung des Artikels 3 zu erlassen und Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ zu verabschieden.
- (2) Zur Durchführung des Artikels 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 können zusätzliche Einzelheiten über Faktoren, die bei der Feststellung der Prävalenz, des wahrscheinlichen Investitionsertrags und der Annehmbarkeit alternativer Diagnose-, Verhütungs- und Behandlungsmethoden berücksichtigt werden sollten, für die Investoren und den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden nützlich sein.
- (3) Diese Informationen sollten im Einklang mit den von der Kommission gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 verfaßten Leitlinien vorgelegt werden.
- (4) In Anbetracht der Art der betreffenden Arzneimittel und der Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei den zu behandelnden Erkrankungen um seltene Leiden handelt, sind allzu detaillierte Vorschriften und Anforderungen für den Nachweis, daß den Kriterien entsprochen wurde, nicht angemessen.
- (5) Die Beurteilung der Kriterien gemäß Artikel 3 sollte auf der Grundlage von möglichst objektiven Informationen erfolgen.
- (6) Sonstige Gemeinschaftsmaßnahmen auf dem Gebiet seltener Krankheiten sind zu berücksichtigen.
- (7) Um die angemessene Einhaltung der Bestimmungen über das Marktexklusivitätsrecht gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 zu gewährleisten, sind Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ erforderlich. Diese Definitionen sollten die Arbeit und Erfahrung des Ausschusses für Arzneispezialitäten bei der Bewertung bestehender Arzneimittel und die einschlägigen Stellungnahmen des Wissenschaftlichen Ausschusses für Arzneimittel und Medizinprodukte berücksichtigen.
- (8) Die Definitionen sollten ferner durch die in Artikel 8 Absatz 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vorgesehenen Leitlinien gestützt werden.
- (9) Diese Bestimmungen sollten im Lichte wissenschaftlicher und technischer Erkenntnisse und Erfahrungen im Zusammenhang mit der Ausweisung und Regelung von

Arzneimitteln für seltene Leiden regelmäßig fortgeschrieben werden.

- (10) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

*Artikel 1***Zweck**

Diese Verordnung legt die Faktoren fest, die bei der Durchführung des Artikels 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden zu berücksichtigen sind, und definiert die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ für die Zwecke der Durchführung des Artikels 8 der obengenannten Verordnung. Diese Verordnung soll potentiellen Investoren, dem Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden und den zuständigen Behörden die Auslegung der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 erleichtern.

*Artikel 2***Kriterien der Ausweisung**1. *Prävalenz eines Leidens in der Gemeinschaft*

Für den Nachweis gemäß Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe a) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, daß ein Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, gelten folgende spezielle Regelungen und sind die im folgenden aufgelisteten Unterlagen im Einklang mit den Leitlinien gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vorzulegen:

- a) Den Unterlagen sind, sofern vorhanden, gesicherte Belege beizufügen, mit denen nachgewiesen wird, daß die von der Krankheit oder dem Leiden, für die das Arzneimittel verabreicht werden würde, zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nicht mehr als fünf von zehntausend Personen in der Gemeinschaft betroffen sind.
- b) Die Angaben sollen geeignete Einzelheiten über das zu behandelnde Leiden enthalten und anhand von wissenschaftlichen oder medizinischen Verweisen den Nachweis erbringen, daß das Leiden lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht.
- c) Die vom Investor vorgelegten Unterlagen sollen einen Überblick über die einschlägige wissenschaftliche Fachliteratur oder einen Verweis hierauf enthalten und Informationen aus einschlägigen Datenbasen in der Gemeinschaft umfassen, sofern diese vorliegen. Stehen in der Gemeinschaft keine Datenbasen zur Verfügung, so kann auf Datenbasen in Drittländern verwiesen werden, wenn angemessene Extrapolationen vorgenommen werden.

<sup>(1)</sup> ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1.

d) Werden eine Krankheit oder ein Leiden im Rahmen anderer Gemeinschaftsaktionen über seltene Krankheiten berücksichtigt, ist dies anzugeben. Bei Krankheiten oder Leiden, die in von der Gemeinschaft finanziell unterstützten Vorhaben berücksichtigt werden, um die Informationen über seltene Krankheiten zu verbessern, sind diese Informationen auszugsweise, insbesondere mit Einzelheiten über die Prävalenz der betreffenden Krankheit oder des betreffenden Leidens, vorzulegen.

## 2. Mögliche Erträge von Investitionen

Für den Nachweis gemäß Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe a) zweiter Unterabsatz der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, daß ein Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden, zu schwerer Invalidität führenden oder schweren chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist, und daß das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen, gelten folgende Regelungen und sind folgende Unterlagen im Einklang mit dem Leitfaden gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vorzulegen:

- a) Die Angaben sollen geeignete Einzelheiten über das zu behandelnde Leiden enthalten und anhand von wissenschaftlichen oder medizinischen Verweisen den Nachweis erbringen, daß das Leiden lebensbedrohend ist oder eine schwerwiegende Invalidität nach sich zieht oder aber schwerwiegend und chronischer Art ist.
- b) Die vom Investor vorgelegten Unterlagen sollen Angaben über alle Kosten enthalten, die dem Investor im Laufe der Entwicklung des Arzneimittels entstanden sind.
- c) Die vorgelegten Unterlagen sollen Einzelheiten über etwaige in der Gemeinschaft oder in Drittländern gewährte Zuschüsse, steuerliche Anreize oder sonstige Kostendeckungsklauseln enthalten.
- d) Wurde das Arzneimittel bereits für ein Anwendungsgebiet zugelassen oder ist es bereits Gegenstand einer Prüfung für ein oder mehrere weitere therapeutische Anwendungsgebiete, ist die zur anteilmäßigen Aufteilung der Entwicklungskosten auf die verschiedenen Anwendungsgebiete angewandte Methode genau zu erläutern und zu begründen.
- e) Alle Entwicklungskosten, mit denen der Investor nach Vorlage des Antrags auf Ausweisung zu rechnen hat, sind anzugeben und zu begründen.
- f) Alle Kosten im Zusammenhang mit der Herstellung und dem Inverkehrbringen, die dem Investor bisher entstanden sind und mit denen er in den ersten zehn Jahren nach Zulassung des Arzneimittels zu rechnen hat, sind anzugeben und zu begründen.
- g) Die zu erwartenden Einnahmen vom Umsatz des Arzneimittels in der Gemeinschaft in den ersten zehn Jahren nach seiner Zulassung sind zu veranschlagen und zu begründen.
- h) Sämtliche Angaben über Kosten und Einnahmen sind im Einklang mit der allgemein anerkannten Praxis des Rechnungswesens festzulegen und von einem in der Gemeinschaft eingetragenen Rechnungsprüfer zu bescheinigen.
- i) Die vorgelegten Unterlagen sollen Informationen über Prävalenz und Inzidenz des Leidens in der Gemeinschaft

enthalten, für das das Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Ausweisung verabreicht würde.

## 3. Sonstige bestehende Diagnose, Verhütungs- oder Behandlungsmethoden

Ein Antrag auf Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden kann entweder gemäß Absatz 1 oder Absatz 2 dieses Artikels vorgelegt werden. Ungeachtet dessen, ob ein Antrag auf Ausweisung gemäß Absatz 1 oder Absatz 2 vorgelegt wird, muß der Investor ferner nachweisen, daß keine zufriedenstellende Diagnose-, Verhütungs-, oder Behandlungsmethode für das betreffende Leiden besteht oder, sofern eine solche Methode besteht, daß das Arzneimittel dem von dem Leiden Betroffenen erheblichen Nutzen bringen kann. Für den Nachweis gemäß Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe b) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, daß es keine zufriedenstellende Diagnose-, Verhütungs- und Behandlungsmethode für das betreffende Leiden gibt, oder, sofern eine solche Methode besteht, daß das Arzneimittel dem von dem Leiden Betroffenen erheblichen Nutzen bringen kann, gilt folgende Regelung:

- a) Einzelheiten über alle bestehenden und in der Gemeinschaft zugelassenen Diagnose-, Verhütungs- oder Behandlungsmethoden für das betreffende Leiden sind unter Verweis auf die wissenschaftliche und medizinische Fachliteratur oder andere einschlägige Informationen vorzulegen. Diese Methoden können in der Gemeinschaft zugelassenen Arzneimittel, Medizinprodukte oder sonstige in der Gemeinschaft gängige Diagnose-, Verhütungs- oder Behandlungsmethoden umfassen;
- b) entweder eine Begründung, weshalb die in Buchstabe a) genannten Methoden als nicht zufriedenstellend gelten, oder
- c) eine Begründung für die Annahme, daß das Arzneimittel, für das eine Ausweisung beantragt wird, den von diesem Leiden Betroffenen erheblichen Nutzen bringen kann.

## 4. Allgemeine Bestimmungen

- a) Ein Investor, der einen Antrag auf Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden stellen möchte, muß diese Ausweisung in welchem Stadium der Entwicklung sich das Arzneimittel auch befindet, beantragen, bevor er den Antrag auf Zulassung des Arzneimittels stellt. Ein Antrag auf Ausweisung kann jedoch für ein neues therapeutisches Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittel gestellt werden. In diesem Fall muß der Zulassungsinhaber eine getrennte Zulassung beantragen, die sich lediglich auf das (die) Anwendungsgebiet(e) des Arzneimittels für seltene Krankheiten bezieht.
- b) Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden kann mehr als einem Investor für dasselbe Arzneimittel zur Verhütung, Behandlung oder Diagnose derselben Krankheit oder desselben Leidens gewährt werden, sofern in jedem einzelnen Fall ein vollständiger Antrag auf Ausweisung gemäß den in Artikel 5 Absatz 3 genannten Leitlinien gestellt wird.
- c) Wird ein Arzneimittel vom Ausschuß für Arzneimittel für seltene Leiden als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, so wird entweder auf die Ausweiskriterien gemäß dem ersten oder zweiten Absatz Bezug genommen.

## Artikel 3

## Definitionen

(1) Für die Zwecke dieser Verordnung gelten die Definitionen gemäß Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000:

— „Stoff“ ist eine Substanz, die zur Herstellung eines Humanarzneimittels gemäß Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG verwendet wird.

(2) Für die Durchführung des Artikels 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden gilt folgende Begriffsbestimmung:

— „Erheblicher Nutzen“ ist ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten.

(3) Für die Durchführung des Artikels 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden gelten folgende Begriffsbestimmungen:

a) „Wirkstoff“ ist ein Stoff mit physiologischer oder pharmakologischer Wirkung;

b) „ähnliches Arzneimittel“ ist ein Arzneimittel, das einen oder mehrere ähnliche Wirkstoffe enthält wie ein derzeit zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden, das für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet bestimmt ist;

c) „ähnlicher Wirkstoff“ ist ein identischer Wirkstoff oder ein Wirkstoff mit denselben Hauptmerkmalen der Molekülstruktur (dies betrifft jedoch nicht notwendigerweise alle Strukturmerkmale) mit demselben Wirkungsmechanismus, wie:

1. Isomere, Isomergemische, Komplexe, Ester, Salze und nicht-kovalente Derivate des ursprünglichen Wirkstoffs oder eines Wirkstoffs, der sich von dem ursprünglichen Wirkstoff nur durch kleine Änderungen der Molekülstruktur, wie ein Strukturanalogon, unterscheidet,

oder

2. dasselbe Makromolekül oder ein Makromolekül, das sich von dem ursprünglichen Makromolekül nur durch kleinere Änderungen der Molekülstruktur unterscheidet, wie:

2.1. proteinartige Stoffe, wenn:

- der Unterschied auf Transkriptions- oder Translationsabweichungen beruht;
- der strukturelle Unterschied zwischen ihnen auf posttranslationale Mechanismen (wie unterschiedliche Glykolisierungsmuster) oder unterschiedliche Tertiärstrukturen zurückgeht;
- kein großer Unterschied in der Aminosäuresequenz besteht. Daher würden zwei pharmakologisch verwandte Proteine derselben Gruppe (z. B. zwei biologische Verbindungen mit demselben INN-Unterstamm (INN = internationaler Freiname)) normalerweise als ähnlich betrachtet werden;
- die monoklonalen Antikörper eine Bindung an dasselbe Zielepitop aufweisen. Diese würden normalerweise als ähnlich betrachtet werden;

2.2. Polysaccharide mit identischen sich wiederholenden Saccharid-Einheiten, auch wenn die Zahl der Einheiten variiert und Post-Polymerisationsmodifikationen (einschließlich Konjugation) bestehen;

2.3. Polynukleotide (einschließlich Gentransfer und „Antisense“-Wirkstoffen), die aus zwei oder mehreren unterschiedlichen Nukleotiden bestehen, wenn

- kein großer Unterschied in der Nukleotidsequenz der Purin- und Pyrimidinbasen oder ihrer Derivate besteht. Daher würde für „Antisense“-Wirkstoffe die Hinzufügung oder Zerstörung von Nukleotiden ohne signifikante Auswirkung auf die Hybridisierungskinetik an das Target als ähnlich betrachtet werden. Für Gentransfersubstanzen würden die Substanzen, außer wenn die Unterschiede in den Sequenzen signifikant sind, normalerweise als ähnlich betrachtet werden;

— sich der Strukturunterschied zwischen ihnen auf Modifikationen des Ribose- oder Deoxyribose-Zuckergerüsts oder auf den Ersatz des Gerüsts durch synthetische Analoge bezieht;

— der Unterschied im Vektor- oder Transfersystem liegt;

2.4. eng verwandte, komplexe teilweise definierbare Stoffe (wie zwei verwandte virale Impfstoffe oder zwei verwandte Zelltherapie-Produkte)

oder

3. derselbe radiopharmazeutische Wirkstoff oder ein Wirkstoff, der sich von dem ursprünglichen Wirkstoff durch Radionuklid, Ligand, Markierungsort oder Molekül-Radionuklid-Kopplungsmechanismus, der das Molekül und das Radionuklid verbindet, unterscheidet, sofern der Wirkungsmechanismus derselbe ist;

d) „klinisch überlegen“ bedeutet, daß ein Arzneimittel im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist:

1. größere Wirksamkeit als ein zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden (die Wirkung ist an einem klinisch bedeutungsvollen Endpunkt in geeigneten und ordnungsgemäß kontrollierten klinischen Prüfungen zu bewerten). Generell handelt es sich dabei um dieselbe Art von Nachweis, der bei einem vergleichenden Wirksamkeitsanspruch für zwei verschiedene Arzneimittel gefordert wird. Generell sind direkte vergleichende klinische Prüfungen notwendig, jedoch können Vergleiche auf der Grundlage von anderen Endpunkten, so auch von Surrogatendpunkten, verwendet werden; die Methode sollte in jedem Fall begründet werden;

oder

2. größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en). In einigen Fällen werden direkte vergleichende klinische Prüfungen notwendig sein;  
oder
3. in außergewöhnlichen Fällen, in denen weder größere Sicherheit noch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Hier ist der Nachweis zu erbringen, daß das Arzneimittel einen bedeutenden Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten leistet.

*Artikel 4*

**Inkrafttreten**

Diese Verordnung tritt am Tag nach ihrem Erlaß durch die Kommission in Kraft und gilt ab demselben Tag.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 27. April 2000

*Für die Kommission*  
Erkki LIIKANEN  
*Mitglied der Kommission*

---