

32000R0847

L 103/5

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

28.4.2000

KOMISJONI MÄÄRUS (EÜ) nr 847/2000,**27. aprill 2000,****millega kehtestatakse ravimi harva kasutatavaks ravimiks nimetamise kriteeriumi rakendussätteid ja mõistete "sarnane ravim" ning "kliiniline paremus" määratlused**

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrust (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta, ⁽¹⁾ eriti selle artikleid 3 ja 8,

ning arvestades järgmist:

- (1) Määrus (EÜ) nr 141/2000 kutsub komisjoni võtma vastu artikli 3 rakendamiseks vajalikke sätteid ja mõistete "sarnane ravim" ning "kliiniline paremus" määratlusi.
- (2) Määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 3 rakendamisel võib sponsoritel ja harva kasutatavate ravimite komiteel olla kasulik arvesse võtta täiendavaid üksikasju leviku, investeringu arvatava kasumi ning alternatiivsete diagnoosi-, vältimis- ja ravimeetodite vastuvõetavuse kohta.
- (3) See teave tuleks esitada kooskõlas suunistega, mis komisjon koostab vastavalt määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 5 lõikele 3.
- (4) Arvestades kõnealuste ravimite olemust ja eeldust, et ravitavad seisundid on haruldased, ei ole kohane teha liiga üksikasjalikke ettekirjutusi, kuidas tõestada vastavust kriteeriumidele.
- (5) Artiklis 3 nimetatud kriteeriume tuleks hinnata võimalikult objektiivse teabe alusel.
- (6) Arvestada tuleks teisi ühenduse meetmeid haruldaste haiguste valdkonnas.
- (7) Määruse (EÜ) nr 141/2000 artiklis 8 ettenähtud ainuõigusturul tagavate sätete järgimiseks on vaja määratleda "sarnane ravim" ja "kliinilise paremuse" mõisted; need määratlused peaksid arvestama ravimpreparaatide komitee tööd olemasolevate ravimite hindamisel ning ravimite ja meditsiiniseadmete teaduskomitee asjakohaseid arvamusi.
- (8) Määratlusi peaksid täiendavalt toetama määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõikes 5 ettenähtud suunised.
- (9) Neid sätteid tuleks korrapäraselt ajakohastada, pidades silmas teaduse ja tehnika edusamme ning harva kasutatavate ravimite nimetamisel ja reguleerimisel saadud kogemusi.

- (10) Käesolevas määruses ettenähtud meetmed on kooskõlas inimintervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

*Artikkel 1***Eesmärk**

Käesolev määrus sätestab tegurid, mida tuleb arvestada määruse (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta artikli 3 rakendamisel, ja kehtestab nimetatud määruse artikli 8 rakendamise eesmärgil määratlused "sarnane ravim" ja "kliiniline paremus". See on kavandatud abiks võimalikele sponsoritele, harva kasutatavate ravimite komiteele ja pädevatele asutustele määruse (EÜ) nr 141/2000 tõlgendamisel.

*Artikkel 2***Nimetamise kriteeriumid***1. Haigusseisundi esinemissagedus ühenduses*

Selleks et vastavalt määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 3 lõike 1 punkti a esimesele lõigule tõendada, et ravim on mõeldud eluohtliku või jäävalt invaliidistava haigusseisundi diagnoosimiseks, vältimiseks või raviks ega mõjuta ühenduses rohkem kui viit inimest kümnest tuhandest, tuleb kohaldada järgmisi konkreetseid eeskirju ja esitada edaspidi loetletavad dokumendid, mis on kooskõlas määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 5 lõike 3 kohaselt koostatud suunistega:

- a) dokumentatsioonile tuleb lisada usaldusväärsed viited, kui need on kättesaadavad, mis näitavad, et haigus või haigusseisund, mille korral ravimit kasutatakse, ei mõjuta nimetamisaotluse esitamise ajal ühenduses rohkem kui viit inimest kümnest tuhandest;
- b) andmed peavad sisaldama vajalikke üksikasju ravida kavatsetava haigusseisundi kohta ja teaduslike või meditsiiniliste viidetega toetatud põhjendust haigusseisundi eluohtliku või jäävalt invaliidistava olemuse kohta;
- c) sponsori esitatud dokumentatsioonis peab olema ülevaade asjakohasest teaduskirjandusest või viide sellele ning teave asjakohasest andmebaasidest ühenduses, kui sellised on olemas. Kui ühenduses pole ühtki andmebaasi, võib viidata kolmandates riikides olemasolevatele andmebaasidele, kui on tehtud vajalikud ekstrapolatsioonid;

⁽¹⁾ EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1.

d) kui haigust või haigusseisundit on käsitletud seoses muude haruldaste haiguste ravimise meetmetega ühenduses, esitatakse see teave. Kui haiguste või haigusseisundite korral saadakse ühenduse rahalist tuge projektidest, mille ülesanne on saada lisateavet haruldaste haiguste kohta, tuleb esitada asjakohane väljavõte sellest teabest, eelkõige üksikasjad kõnealuse haiguse või haigusseisundi esinemissageduse kohta.

2. Investeeringutasuvuse potentsiaal

Selleks et vastavalt määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 3 lõike 1 punkti a teisele lõigule tõendada, et ravim on mõeldud eluohtriku, tõsiselt invaliidistava või tõsise ja kroonilise haigusseisundi diagnoosimiseks, vältimiseks või raviks ühenduses ning et ilma soodustusteta ei ole tõenäoline, et ravimi müük ühenduses annaks piisavat tulu vajaliku investeeringu õigustamiseks, kohaldatakse järgmisi konkreetseid eeskirju ja esitatakse edaspidi loetletud dokumendid, mis on kooskõlas määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 5 lõike 3 kohaselt koostatud suunistega:

- a) andmed peavad sisaldama vajalikke üksikasju ravida kavatsetava haigusseisundi kohta ja teaduslike või meditsiiniliste viidetega toetatud põhjendust haigusseisundi eluohtriku või tõsiselt invaliidistava või tõsise ja kroonilise olemuse kohta;
- b) sponsori esitatud dokumentatsioonis peavad olema andmed kõigi kulude kohta, mis sponsorile on selle ravimi arendamise käigus tekkinud;
- c) esitatud dokumentatsioonis peavad olema üksikasjad kõigi ühenduses või kolmandates riikides saadud toetuste, maksusoodustuste või kulude muude katmisviiside kohta;
- d) juhtudel, kui ravimil on juba luba ükskõik millise näidustuse jaoks või kui ravimit uuritakse ühe või mitme muu näidustuse suhtes, tuleb esitada arusaadav selgitus, kuidas arenduskulud mitmesuguste näidustuste vahel jagatakse, ja põhjendada meetodit;
- e) tuleb esitada kõigi arenduskulude aruanne, mis sponsoril tõenäoliselt tekivad pärast nimetamistaotluse esitamist, ja põhjendada neid;
- f) tuleb esitada kõigi tootmis- ja turustuskulude aruanne, mis sponsorile on varem tekkinud ja eeldatavasti tekivad esimese 10 aasta jooksul pärast ravimi lubamist, ja põhjendada neid;
- g) tuleb esitada hinnang ravimi müügist ühenduses eeldatavasti saadava tulu kohta esimese 10 aasta jooksul pärast loa saamist ja põhjendada seda;
- h) kõik andmed kulude ja tulude kohta määratakse kindlaks vastavalt üldtunnustatud raamatupidamistavadele ja neid peab kinnitama ühenduses registreeritud raamatupidaja;

i) esitatud dokumentatsioon peab sisaldama teavet, millise haigusseisundi puhul ravimit kavatsetakse kasutada, samuti selle leviku ja esinemissageduse kohta nimetamistaotluse esitamise ajal.

3. Muude diagnoosi-, vältimis- või ravimeetodite olemasolu

Taotluse ravimi nimetamiseks harva kasutatavaks ravimiks võib esitada vastavalt käesoleva artikli lõikele 1 või lõikele 2. Olenevata sellest, kas nimetamistaotlus esitatakse vastavalt lõikele 1 või 2, peab sponsor täiendavalt tõendama, et kõnealuse haigusseisundi diagnoosiks, vältimiseks või raviks ei ole muud rahuldavat meetodit või, kui selline meetod on olemas, et ravim toob selle haigusseisundi all kannatajatele märkimisväärset kasu.

Selleks et vastavalt määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 3 lõike 1 punktile b tõestada, et kõnealuse haigusseisundi diagnoosiks, vältimiseks või raviks ei ole rahuldavat meetodit või, kui selline meetod on olemas, et ravim toob selle haigusseisundi all kannatajatele märkimisväärset kasu, kohaldatakse järgmisi eeskirju:

- a) esitatakse kõik kõnealuse haigusseisundi ühenduses lubatud diagnoosi-, vältimis- või ravimeetodite üksikasjad, viidates teadus- ja meditsiinikirjandusele või muule asjakohasele teabele. Siia võivad kuuluda ühenduses kasutatavad lubatud ravimid, meditsiiniseadmed või muud diagnoosi-, vältimis- või ravimeetodid;
 - b) esitatakse kas põhjendus, miks lõikes a nimetatud meetodeid ei peeta rahuldavaks;
- või
- c) põhjendatakse, et ravim, millele taotletakse harva kasutatava ravimi nimetust, toob haigusseisundi all kannatajatele märkimisväärset kasu.

4. Üldsätted

- a) Sponsor, kes esitab taotluse ravimi nimetamiseks harva kasutatavaks ravimiks, taotleb nimetust ükskõik millisel ravimi arendusetapil enne müügiloo taotluse esitamist. Samuti võib esitada nimetamistaotluse juba loa saanud ravimi uue näidustuse kohta. Sel juhul taotleb müügiloo valdaja eraldi müügiluba, mis hõlmab ainult harva esinevat näidustust (esinevaid näidustusi).
- b) Harva kasutatava ravimi nimetuse samale ravimile, mis on mõeldud sama haiguse või haigusseisundi vältimiseks, ravimiseks või diagnoosiks, võivad saada mitu sponsorit sel juhul, kui igäüks neist on esitanud artikli 5 lõikes 3 nimetatud suunistes ettenähtud täieliku nimetamistaotluse.
- c) Kui harva kasutatavate ravimite komitee annab ravimile harva kasutatava ravimi nimetuse, viidatakse käesoleva määruse artikli 2 lõike 1 või artikli 2 lõike 2 nimetamiskriteeriumidele.

Artikkel 3

Mõisted

1. Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 2 mõisteid:

— *aine*: direktiivi 65/65/EMÜ artiklis 1 määratletud inimtervishoius kasutatava ravimi tootmisel kasutatav aine.

2. Harva kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 3 rakendamisel kohaldatakse järgmist määratlust:

— *märkimisväärne kasu*: kliiniline eelis või oluline panus patsientide hooldamisel.

3. Harva kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 rakendamisel kohaldatakse järgmisi määratlusi:

- a) *toimeaine* — füsioloogiliselt või farmakoloogiliselt toimiv aine;
- b) *sarnane ravim* — ravim, mis sisaldab juba lubatud harva kasutatavas ravimis sisalduva toimeaine sarnast toimeainet või -aineid ja on mõeldud sama näidustuse jaoks;
- c) *sarnane toimeaine* — identne või samade põhiliste molekulaarstruktuuri omadustega (aga mitte tingimata kõigi samade molekulaarstruktuuri omadustega) toimeaine, mille toime mehhanism on sama.

See hõlmab:

1) algupärase toimeaine isomeere, isomeeride segusid, komplekse, estreid, soolasid ja mittekovalentseid derivaate või toimeainet, mis erineb algupärasest toimeainest ainult molekulaarstruktuuri tähtsusetute muutuste poolest nagu struktuuranalooz;

või

2) sama makromolekuli või makromolekuli, mis erineb algupärasest ainult molekulaarstruktuuri muudatuste võrra, nagu:

2.1) valkained juhul, kui:

— erinevus tuleneb transkriptsiooni või translatsiooni ebatäpsusest,

— nendevaheline struktuuriline erinevus tuleneb translatsioonijärgsetest modifikatsioonidest (nagu erinevad glükosüleerimise mustrid) või erinevatest tertsaarstruktuuridest,

— aminohapete järjestuse erinevus ei ole suur. Seetõttu loetakse tavaliselt sarnasteks kaht sama rühma farmakoloogiliselt seotud valkainet (näiteks kaht bioloogilist ühendit, millel on sama rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse (INN) alamnimetus),

— monoklonaalsed antikehad seostuvad sama sihtepitoobiga. Neid peetakse tavaliselt sarnasteks;

2.2) polüsahhariidsed ained, millel on korduvad sahhariidide ühikud, isegi juhul, kui ühikute arv muutub ja kui esinevad polümeerisatsioonijärgsed modifikatsioonid (kaasa arvatud konjugatsioon);

2.3) polünukleotiidsed ained (kaasa arvatud geeniülekan-dega seotud ja antisense-ained), mis sisaldavad kaht või rohkemat eristuvat nukleotiidi, kui:

— nende derivaatide puriin- ja pürimidiinaluste nukleotiidijärjestuse erinevus ei ole suur. Seetõttu loetakse tavaliselt antisense-ainete puhul sarnaseks sihtmärgile nukleotiidi(de) lisamist või lahutamist, mis ei mõjuta märkimisväärselt hübriidsatsioonikineetikat sihtmärgile seondumisel. Geeniülekan-dega seotud ained loetakse tavaliselt sarnasteks, kui järjestuse erinevused ei ole märkimisväärsed,

— nende struktuuriline erinevus seisneb riboosi või deoksüriboosi suhkur-fosfaat selgroo modifikatsioonides või selgroo asendamises sünteetiliste analoogidega,

— erinevus on vektor- või ülekan-desüsteemis;

2.4) tihedalt seotud osaliselt defineeritavad ained (nagu kaks seotud viiruslikku vaktsiini või kaks seotud rakuteraapiatoodet);

või

3) sama radiofarmatseutiline toimeainet või ainet, mis erineb algupärandist radionukliidi, ligandi, märgistamiskoha või molekuli ja radionukliidi ühendava molekuli-radionukliidi sidumismehhanismi poolest, kui ta toimemehhanism on sama;

d) *kliiniline paremus* — ravim annab võrreldes lubatud harva kasutatava ravimiga tõestatult märkimisväärsed ravi- või diagnostikaelseid ühel või mitmel järgmisel viisil:

1) suurem tõhusus kui lubatud harva kasutataval ravimil (hin-natuna mõju kliiniliselt olulise lõpptulemusele seisukohalt piisavate ja korralikult kontrollitud kliiniliste uuringute alusel). Üldiselt tähendaks see samasugust tõestust, nagu vajatakse kahe erineva ravimi tõhususe võrdlemisel. Tavaliselt on vaja otseseid võrdlevaid kliinilisi uuringuid, kasu-tada võib ka muudel lõpptulemustel, sealjuures asendustulemustel põhinevaid võrdlusi. Igal juhul peab metodoloogiline lähenemine olema põhjendatud;

või

- 2) suurem turvalisus sihtpopulatsiooni(de) märkimisväärses osas. Mõnedel juhtudel on vaja otseseid võrdlevaid kliinilisi uuringuid;

või
- 3) erandjuhtudel, kui ei ilmne ei suurem turvalisus ega suurem tõhusus, tõestus, et ravim annab muul viisil olulise panuse diagnoosimisel või patsientide hooldamisel.

Artikkel 4

Jõustumine

Käesolev määrus jõustub järgmisel päeval pärast selle vastuvõtmist komisjoni poolt ja seda kohaldatakse samast päevast alates.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 27. aprill 2000

Komisjoni nimel
komisjoni liige
Erkki LIIKANEN