

**REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 847/2000****2002/EES/12/27**

frá 27. apríl 2000

**Þar sem mælt er fyrir um beitingu viðmiðana sem lyf þurfa að uppfylla til að nefnast lyf við fátíðum sjúkdómum og skilgreiningar á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klinískir yfirburðir“(\*)**FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA  
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 frá 16. desember 1999 um lyf við fátíðum sjúkdómum <sup>(1)</sup>, einkum 3. og 8. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð (EB) nr. 141/2000 er framkvæmdastjórnin hvött til að samþykkja nauðsynleg ákvæði til framkvæmdar 3. gr. og til að samþykkja skilgreiningar á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klinískir yfirburðir“.
- 2) Til framkvæmdar 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 geta viðbótaratriði varðandi þætti, sem hafa skal í huga við ákvörðun á algengi, hugsanlegri arðsemi fjárfestingar og því hvaða aðrar aðferðir séu fullnægjandi við greiningu, forvarnarstarf og meðferð, verið gagnleg fyrir ábyrgðaraðila og nefndina um lyf við fátíðum sjúkdómum.
- 3) Þessar upplýsingar skulu lagðar fram í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem framkvæmdastjórnin hefur samið samkvæmt 3. mgr. 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000.
- 4) Ekki er heppilegt að setja of strangar kröfur til að tryggja að viðmiðin séu uppfyllt, að teknu tilliti til eðlis hlutaðeigandi lyfs og þess að sjúkdómarnir, sem á að meðhöndla, eru sjaldgæfir.
- 5) Mat á þeim viðmiðunum, sem um getur í 3. gr., skal byggjast á því að upplýsingarnar séu eins hlutlægar og kostur er.
- 6) Taka skal tillit til annarra ráðstafana bandalagsins varðandi sjaldgæfa sjúkdóma.
- 7) Til að tryggja að ákvæði um einkarétt á markaði, sem mælt er fyrir um í 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000, séu nægilega virt er nauðsynlegt að mæla fyrir um skilgreiningar á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klinískir yfirburðir“. Þessar skilgreiningar skulu taka mið af starfi og reynslu nefndarinnar um sérlyf við mat á fyrirliggjandi lyfjum og áliti vísindanefndarinnar um lyf og lækningatæki þar að lútandi.
- 8) Skilgreiningarnar skulu enn fremur studdar af viðmiðunarreglunum í 5. mgr. 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000.
- 9) Þessi ákvæði skulu uppfærð reglulega í ljósi framfara í tækni og vísindum og reynslu af tilnefningu og

lagasetningu um lyf við fátíðum sjúkdómum.

- 10) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf sem ætluð eru mönnum.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

**Tilgangur**

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um þætti sem hafa ber í huga við framkvæmd 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 um lyf við fátíðum sjúkdómum og fastsettar skilgreiningar á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klinískir yfirburðir“ til framkvæmdar 8. gr. framangreindrar reglugerðar. Markmiðið er að aðstoða mögulega ábyrgðaraðila, nefndina um lyf við fátíðum sjúkdómum og lögbær yfirvöld við að túlka reglugerð (EB) nr. 141/2000.

2. gr.

**Viðmiðanir fyrir tilnefningu**1. *Algengi sjúkdóms í bandalaginu*

Í því skyni að ákveða, samkvæmt fyrstu undirgrein a-liðar 1. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000, að lyf sem ætlað er að greina, fyrirbyggja eða meðhöndla lífshættulegan sjúkdóm eða sjúkdóm sem veldur langvarandi fötlun sem innan við fimm af hverjum 10 000 einstaklingum í bandalaginu þjást af, skulu eftirfarandi reglur gilda og upplýsingarnar, sem eru taldar upp hér á eftir, skulu lagðar fram í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem eru samdar samkvæmt 3. mgr. 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000:

- a) gögnunum skulu fylgja tilvísanir til yfirvalda, ef þær eru fyrir hendi, sem sýna að sjúkdómurinn eða ástandið, sem nota á lyfið við, hrjáir ekki meira en 5 af hverjum 10 000 einstaklingum í bandalaginu á þeim tíma sem umsóknin er lögð fram;
- b) gögnin skulu fela í sér viðeigandi upplýsingar um sjúkdóminn, sem ætlunin er að meðhöndla, og rök fyrir lífshættulegum sjúkdómi eða sjúkdómi, sem veldur varanlegri fötlun og vera studd vísindalegum eða læknisfræðilegum tilvísunum;
- c) upplýsingarnar, sem ábyrgðaraðilinn leggur fram, skulu fela í sér eða vísa í yfirlit um fræðirit og innihalda upplýsingar úr viðeigandi gagnabönkum í bandalaginu ef slíkt fyrirfinnst. Ef ekki fyrirfinnst gagnabankar í bandalaginu má vísa í gagnabanka í þriðju löndum, að því tilskildu að viðeigandi útgiskanir séu gerðar;

(\*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stj. 103, 28.4.2000, bls. 5, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 69/2001 frá 19. júní 2001 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn. Sjá EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópubandalaganna nr. 44, 6.9.2001, bls. 13.

(<sup>1</sup>) Stj. 18, 22.1.2000, bls. 1.

d) ef sjúkdómur eða ástand hefur verið rannsakað innan ramma annarrar starfsemi bandalagsins um sjaldgæfa sjúkdóma skal greina frá þeim upplýsingum. Ef um er að ræða sjúkdóma eða ástand sem eru hluti af verkefnum sem eru styrkt fjárhagslega af bandalaginu til að auka upplýsingar um sjaldgæfa sjúkdóma skal leggja fram viðeigandi útdrátt úr þessum upplýsingum, þar með talin gögn um algengi sjúkdómsins eða ástandsins sem um ræðir.

## 2. Möguleiki á arðsemi af fjárfestingu

Í því skyni að ákveða, samkvæmt annarri undirgrein a-liðar 1. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000, að lyfi sé ætlað að greina, fyrirbyggja eða meðhöndla lífshættulegan sjúkdóm eða sjúkdóm sem veldur alvarlegri fötlun, eða alvarlegan langvinnan sjúkdóm sem innan við fimm af hverjum 10 000 einstaklingum í bandalaginu þjást af, og að án hvetjandi aðgerða væri ólíklegt að markaðssetning lyfs í bandalaginu gæfi af sér nægilegar tekjur sem réttlætti nauðsynlegar fjárfestingar, skulu eftirfarandi sérreglur gilda og viðeigandi upplýsingar skulu lagðar fram í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem eru samdar samkvæmt 3. mgr. 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000:

- a) gögnin skulu fela í sér viðeigandi upplýsingar um sjúkdóminn sem ætlunin er að meðhöndla og rök fyrir því að um sé að ræða lífshættulegan sjúkdóm eða sjúkdóm sem veldur varanlegri fötlun og vera studd vísindalegum eða læknisfræðilegum tilvísunum;
- b) gögnin, sem ábyrgðaraðilinn leggur fram, skulu fela í sér upplýsingar um allan kostnað sem ábyrgðaraðilinn hefur stofnað til við þróun lyfsins;
- c) gögnin skulu fela í sér upplýsingar um styrki, skattaávilnanir og önnur framlög sem lækka kostnað, annaðhvort innan bandalagsins eða í þriðju löndum;
- d) ef um er að ræða lyf sem þegar hefur fengið leyfi vegna ábendingar eða ef lyfið er í rannsókn vegna einnar eða fleiri ábendinga skal leggja fram greinargóða útskýringu og færa rök fyrir því hvernig þróunarkostnaðurinn skiptist niður á ólíkar ábendingar;
- e) gera skal grein fyrir og færa rök fyrir öllum þróunarkostnaði sem ábyrgðaraðilinn reiknar með að verði eftir að umsókn um tilnefningu er lögð fram;
- f) gera skal grein fyrir og færa rök fyrir framleiðslu- og markaðskostnaði sem ábyrgðaraðilinn hefur stofnað til og sem hann reiknar með að stofna til fyrstu 10 árin eftir leyfisveitingu lyfsins;
- g) leggja skal fram mat og rök fyrir áætluðum tekjum af sölu lyfsins í bandalaginu fyrstu 10 árin eftir að leyfið hefur verið veitt;
- h) upplýsingar um allan kostnað og tekjur skulu færðar í samræmi við góðar reikningsskilavenjur og staðfestar af löggiltum endurskoðanda í bandalaginu;
- i) gögnin, sem lögð eru fram, skulu fela í sér upplýsingar um algengi og nýgengi sjúkdómsins í bandalaginu, sem

lyfið verður notað gegn, á þeim tíma sem umsókn um tilnefningu er lögð fram.

## 3. Aðrar aðferðir við greiningu, forvarnarstarf eða meðferð

Hægt er að leggja fram umsókn um tilnefningu lyfs sem lyfs við fátíðum sjúkdómum í samræmi við annaðhvort 1. eða 2. mgr. þessarar greinar. Óháð því, hvort umsókn um tilnefningu er lögð fram í samræmi við 1. eða 2. mgr., skal ábyrgðaraðilinn þar að auki staðfesta að ekki finnst fullnægjandi aðferð við að greina, fyrirbyggja eða meðhöndla sjúkdóminn sem um ræðir eða, ef slík aðferð er til, verði lyfið marktækt framlag fyrir þá sem þjást af þessum sjúkdómi.

Í því skyni að staðfesta, samkvæmt b-lið 1. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000, að ekki finnst fullnægjandi aðferð við að greina, fyrirbyggja eða meðhöndla sjúkdóminn sem um ræðir eða, ef slík aðferð er til, verði lyfið marktækt framlag fyrir þá sem þjást af þessum sjúkdómi, skulu eftirfarandi reglur gilda:

- a) leggja skal fram upplýsingar um þær aðferðir, sem eru til við greiningu, forvarnarstarf eða meðferð sjúkdómsins, sem um ræðir, sem hafa verið leyfðar í bandalaginu, með tilvísun í fræðirit á sviði vísinda og læknisfræði eða aðrar viðeigandi upplýsingar. Þessar aðferðir geta falið í sér leyfð lyf, lækningatæki eða aðrar aðferðir við greiningu, forvarnarstarf eða meðferð sem eru notaðar í bandalaginu;
- b) annaðhvort skal færa rök fyrir því hvers vegna aðferðirnar, sem um getur í a-lið, teljast ekki fullnægjandi,  
eða
- c) rökstyðja þá ályktun að lyf, sem sótt er um tilnefningu fyrir, verði marktækt framlag fyrir þá sem þjást af sjúkdómnum.

## 4. Almenn ákvæði:

- a) Ábyrgðaraðili, sem sækir um tilnefningu lyfs sem lyfs við fátíðum sjúkdómum, skal sækja um tilnefningu á einhverju þróunarstigi lyfsins áður en umsókn um markaðsleyfi er lögð fram. Þó má leggja fram umsókn um tilnefningu fyrir nýrri ábendingu varðandi lyf sem þegar hefur fengið leyfi. Í þessu tilviki skal markaðsleyfishafinn sækja um aðgreint markaðsleyfi sem tekur einungis til ábendinga varðandi lyf við fátíðum sjúkdómum.
- b) Fleiri en einn ábyrgðaraðili geta fengið tilnefningu fyrir sama lyfið, sem lyfs við fátíðum sjúkdómum, sem er ætlað að fyrirbyggja, meðhöndla eða greina sama sjúkdóminn eða ástandið, að því tilskildu að lögð sé fram fullnaðarumsókn um tilnefningu eins og mælt er fyrir um í viðmiðunarreglunum í 3. mgr. 5. gr.
- c) Þegar nefndin um lyf við fátíðum sjúkdómum tilnefnir lyf skal vísa í viðmiðanirnar fyrir tilnefningu, annaðhvort í 1. mgr. 2. gr. eða 2. mgr. 2. gr. þessarar reglugerðar.

## 3. gr.

## Skilgreiningar

1. Skilgreiningarnar í 2. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 gilda um þessi hugtök þegar þau eru notuð í þessari reglugerð:

— „efni“: hráefni sem er notað við framleiðslu á lyfi sem ætlað er mönnum, eins og það er skilgreint í 1. gr. tilskipunar 65/65/EBE.

2. Eftirfarandi reglur skulu gilda, að því er varðar framkvæmd 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 um lyf við fátíðum sjúkdómum:

— „marktækt framlag“: viðeigandi klínískur kostur eða verulegar framfarir að því er varðar greiningu eða meðferð sjúklings.

3. Eftirfarandi reglur skulu gilda, að því er varðar framkvæmd 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 um lyf við fátíðum sjúkdómum:

a) „virkt efni“: efni með lífeðlisfræðilega eða lyfjafræðilega virkni;

b) „samsvarandi lyf“: lyf, sem inniheldur eitt eða fleiri samsvarandi virk efni eins og lyf við fátíðum sjúkdómum sem þegar hefur verið leyft, og sem er ætlað fyrir sömu ábendinguna.

c) „samsvarandi virkt efni“: sams konar virkt efni eða virkt efni með sömu sameindabyggingu í höfuðatriðum (en ekki endilega sömu sameindabygginguna í öllum atriðum) og sem hegðar sér samkvæmt sama hvarfagangi.

Þetta tekur til:

1) myndbrigða, blöndu af myndbrigðum, samsettra efnasambanda, estra, salta og ósamgildra afleiða upprunalega virka efnisins eða virks efnis sem er ólíkt upprunalega virka efninu einungis að því er varðar minni háttar breytingar í sameindagerðinni, eins og efni með hliðstæða byggingu;

eða

2) sömu stórsameindarinnar eða sameindar sem er ólík upprunalegu stórsameindinni einungis að því er varðar breytingar í sameindagerðinni, eins og:

2.1) prótín, þar sem:

— mismunurinn stafar af fráviki í umritun eða þýðingu,

— mismunurinn í byggingu þeirra stafar af atburðum eftir þýðingu (eins og mismunandi mynstri í glýkósýlun) eða mismunandi þriðja stigs byggingu,

— mismunurinn í aminósýruröðinni er ekki stórvægilegur. Þess vegna eru tvö lyfjafræðilega skyld prótín í sama hópnun (til dæmis tvö líffræðileg efnasambönd með sama alþjóðlega

samheitið (INN)) venjulega talin sambærileg,

— einklóna mótefni bindast sömu markvakaeiningunni. Þau eru venjulega talin sambærileg;

2.2) fjölsykrur með sams konar endurteknar sykrueiningar, jafnvel þótt fjöldi eininganna sé breytilegur og jafnvel þótt það eigi sé stað breytingar eftir fjölliðun (þar með talin frumutenging);

2.3) fjölnúkleótíð (þar með talin genaflutnings- og andþáttarefni) úr tveimur eða fleiri sérstökum núkleótíðum þar sem:

— ekki er mikill munur á núkleótíðröð púrín- og pýrimídínbasanna eða afleiða þeirra. Andþáttarraðir eru því yfirleitt taldar svipuð efni svo fremi hreyfiþræði þáttatengingar, að því er varðar markröðin, sé ekki marktækt háð því að viðbót eða brottfall verði á núkleótíðum. Þegar um er að ræða genaflutningsefni myndu efnin venjulega teljast sambærileg nema munurinn í röðinni væri verulegur,

— munurinn í byggingu þeirra tengist breytingum á grind ríbósasykru eða deoxýríbósasykru eða tilbúin hliðstæð efni koma í stað hinna í grindinni,

— munurinn er í genaferju- eða flutningskerfinu;

2.4) mjög skyld flókin efnasambönd, að hluta til efni sem hægt er að skilgreina (eins og tvö skyld veirubóluefni eða skyld efni til meðferðar á frumum);

eða

3) sama virka efnisins, sem er notað við geislameðferð eða –greiningu, eða efnis sem er ólíkt upprunalega efninu að því er varðar geislavirka kjarnategund, bindil, merkingarset eða það gangvirki sem tengir saman sameindina og geislavirku kjarnategundina, að því tilskildu að um sama hvarfagang sé að ræða,

d) „klínískir yfirburðir“: eiginleikar lyfs sem veita því verulega kosti, að því er varðar meðferð og greiningu, umfram lyf við fátíðum sjúkdómum sem hefur fengið leyfi, á einn eða fleiri eftirfarandi vega:

1) um er að ræða meiri virkni en hjá lyfi við fátíðum sjúkdómum sem hefur fengið leyfi (metið af áhrifum á klínískt mikilvægu lokastigi í fullnægjandi og vel stýrdum prófunum). Almenn felur þetta í sér sams konar sönnun sem er nauðsynleg til að styðja kröfu um samanburðarvirkni fyrir tvö mismunandi lyf. Beinir klínískir samanburðarprófanir eru venjulega nauðsynlegar en þó er einnig hægt að styðjast við samanburð sem byggist á öðru lokastigi, þar með talið staðgöngulokastig. Hvað sem öðru líður skal færa rök fyrir aðferðafræðinni sem er valin;

eða

- 2) meira öryggis er gætt í stórum hluta markþýðisins. Í sumum tilvikum eru beinar samanburðarprófanir nauðsynlegar,
- eða
- 3) í undantekningartilvikum, þar sem hvorki hefur verið sýnt fram á aukið öryggi né aukna virkni, skal sýna fram á að lyfið teljist marktækt framlag að því er varðar greiningu eða meðferð sjúklunga.

4. gr.

#### **Gildistaka**

Reglugerð þessi öðlast gildi daginn eftir að framkvæmdastjórnin samþykkir hana og skal beitt frá sama degi.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 27. apríl 2000.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Erkki LIIKANEN

*Framkvæmdastjóri.*

---