

## KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 847/2000

2002/EØS/12/27

av 27. april 2000

**om fastsettelse av bestemmelser om gjennomføring av kriteriene for utpeking av et legemiddel som et legemiddel mot sjeldne sykdommer og om definisjon av uttrykkene «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet»(\*)**

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 141/2000 av 16. desember 1999 om legemidler mot sjeldne sykdommer<sup>(1)</sup>, særlig artikkel 3 og 8, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) I forordning (EF) nr. 141/2000 blir Kommisjonen oppfordret til å vedta de bestemmelser som er nødvendige for gjennomføring av artikkel 3, og å vedta definisjoner for «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet».
- 2) For å gjennomføre artikkel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 kan sponsorer og Komiteen for legemidler mot sjeldne sykdommer ha behov for flere utførlige opplysninger om faktorer som bør komme i betraktning ved bestemmelse av prevalens, sannsynlig avkastning av investering og verdien av tilgjengelige alternative diagnose-, forebyggings- og behandlingsmetoder.
- 3) Disse opplysningene bør framlegges i samsvar med retningslinjene utarbeidet av Kommisjonen i henhold til artikkel 5 nr. 3 i forordning (EF) nr. 141/2000.
- 4) Med tanke på de berørte legemidlers art, og sannsynligheten for at den sykelige tilstanden som skal behandles er sjelden, er det ikke hensiktsmessig å fastsette altfor strenge krav for å påvise at kriteriene er oppfylt.
- 5) Vurderingen av kriteriene nevnt i artikkel 3 bør foretas på grunnlag av så objektive opplysninger som mulig.
- 6) Det bør tas hensyn til andre fellesskapstiltak på området sjeldne sykdommer.
- 7) For å sikre at bestemmelsene om enerett på markedet fastsatt i artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 overholdes, må det fastsettes definisjoner for uttrykkene «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet». Når definisjonene fastsettes, bør det tas hensyn til Komiteen for farmasøytiske spesialpreparaters arbeid og erfaring i å vurdere eksisterende legemidler, samt relevante uttalelser fra Vitenskapskomiteen for legemidler og medisinsk utstyr.

- 8) Definisjonene bør dessuten støttes av retningslinjene fastsatt i artikkel 8 nr. 5 i forordning (EF) nr. 141/2000.
- 9) Disse bestemmelser bør ajourføres regelmessig på grunnlag av vitenskapelig og teknisk kunnskap og erfaring fra utpeking og regulering av legemidler mot sjeldne sykdommer.
- 10) Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker —

VEDTATT DENNE FORORDNING:

*Artikkel 1*

**Formål**

Ved denne forordning fastsettes det faktorer som skal tas i betraktning ved gjennomføring av artikkel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 om legemidler mot sjeldne sykdommer, og fastsettes definisjoner for uttrykkene «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet» med henblikk på gjennomføring av artikkel 8 i ovennevnte forordning. Formålet med denne forordning er å bistå mulige sponsorer, Komiteen for legemidler mot sjeldne sykdommer og vedkommende myndigheter i fortolkningen av forordning (EF) nr. 141/2000.

*Artikkel 2*

**Utpekingskriterier**

1. *Prevalensen av en sykkelig tilstand i Fellesskapet*

Når det i henhold til artikkel 3 nr. 1 bokstav a) første ledd i forordning (EF) nr. 141/2000 skal fastslås at et legemiddel er beregnet på å diagnostisere, forebygge eller behandle en livstruende eller kronisk invalidiserende sykkelig tilstand som rammer høyst fem personer per 10 000 i Fellesskapet, får følgende særskilte regler anvendelse, og dokumentasjonen nevnt nedenfor skal framlegges i samsvar med retningslinjene utarbeidet i henhold til artikkel 5 nr. 3 i forordning (EF) nr. 141/2000:

- a) dokumentasjonen skal omfatte autoritative referanser, dersom slike finnes, som påviser at sykdommen eller den sykelige tilstanden som legemiddelet vil bli gitt for, rammer høyst fem personer per 10 000 i Fellesskapet når søknaden om utpeking innsendes,
- b) dokumentasjonen skal omfatte nødvendige detaljerte opplysninger om den sykelige tilstanden som skal behandles, og bevis for at den sykelige tilstanden er livstruende eller medfører kronisk invaliditet, med støtte i vitenskapelige eller medisinske referanser,

(\*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 103 av 28.4.2000, s. 5, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 69/2001 av 19. juni 2001 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til De Europeiske Fællesskaps Tidende nr. 44 av 6.9.2001, s. 13

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

- c) den dokumentasjon som sponsoren har framlagt, skal omfatte eller vise til en gjennomgåelse av relevant vitenskapelig litteratur, og skal omfatte opplysninger fra relevante databaser i Fellesskapet, dersom slike finnes. Dersom databaser i Fellesskapet ikke er tilgjengelige, kan det vises til databaser i tredjestater, forutsatt at de nødvendige ekstrapoleringer foretas.
- d) dersom en sykdom eller sykkelig tilstand er blitt undersøkt innenfor rammen av andre fellesskapstiltak som gjelder sjeldne sykdommer, skal opplysninger om dette framlegges. Når det gjelder sykdommer eller sykelige tilstander som inngår i prosjekter som Fellesskapet støtter økonomisk for å bedre kunnskapen om sjeldne sykdommer, skal det framlegges et relevant utdrag av disse opplysningene, herunder særlig nærmere opplysninger om prevalensen av vedkommende sykdom eller sykelige tilstand.

## 2. *Investeringens mulige avkastning*

Når det i henhold til artikkel 3 nr. 1 bokstav a) annet ledd i forordning (EF) nr. 141/2000 skal fastslås at et legemiddel er beregnet på å diagnostisere, forebygge eller behandle en livstruende, sterkt invalidiserende eller kronisk invalidiserende sykkelig tilstand i Fellesskapet, og at det uten oppmuntringstiltak er usannsynlig at markedsføringen av legemiddelet i Fellesskapet ville gi tilstrekkelig avkastning til å berettiggje den nødvendige investeringen, får følgende særskilte regler anvendelse, og skal dokumentasjonen nevnt nedenfor framlegges i samsvar med retningslinjene utarbeidet i henhold til artikkel 5 nr. 3 i forordning (EF) nr. 141/2000:

- a) dokumentasjonen skal omfatte alle nødvendige opplysninger om den sykelige tilstanden som skal behandles, og bevis for at den sykelige tilstanden er livstruende, at den er sterkt eller alvorlig og kronisk invalidiserende, med støtte i vitenskapelige eller medisinske referanser,
- b) den dokumentasjon som sponsoren har framlagt, skal omfatte opplysninger om alle de utgifter sponsoren har hatt under utviklingen av legemiddelet,
- c) den framlagte dokumentasjon skal gi en nærmere beskrivelse av alle tilskudd, skattemessige oppmuntringer samt andre bestemmelser om kostnadsreduksjon som er mottatt i Fellesskapet eller i tredjestater,
- d) dersom legemiddelet allerede er godkjent for en indikasjon, eller er i ferd med å bli undersøkt med henblikk på godkjenning for en eller flere andre indikasjoner, skal den anvendte metode for fordeling av utviklingskostnader mellom de forskjellige indikasjonene være tydelig forklart og begrunnet,
- e) det skal framlegges en oversikt, som skal være begrunnet, over alle de utviklingskostnader som sponsoren forventer vil oppstå etter at søknaden om utpeking er innsendt,
- f) det skal framlegges en oversikt, som skal være begrunnet, over alle produksjons- og markedsføringskostnader som sponsoren allerede har hatt og dem vedkommende

forventer vil oppstå i løpet av de første ti årene etter at legemiddelet er blitt godkjent,

- g) det skal framlegges et overslag, som skal være begrunnet, over forventet inntekt fra salget av legemiddelet i Fellesskapet i løpet av de ti første årene etter godkjenningen av det,
- h) alle kostnader og inntekter skal bestemmes i samsvar med gjeldende regnskapspraksis, og skal bekreftes av en registrert regnskapsfører i Fellesskapet,
- i) dokumentasjonen som er framlagt, skal omfatte opplysninger om prevalensen og insidensen i Fellesskapet av den sykelige tilstand som legemiddelet vil bli gitt for på det tidspunkt søknaden om utpeking innsendes.

## 3. *Øvrige eksisterende metoder for diagnose, forebygging eller behandling*

En søknad om utpeking av et legemiddel som et legemiddel mot sjeldne sykdommer kan innsendes i henhold til enten nr. 1 eller nr. 2 i denne artikkel. Uavhengig av om søknaden om utpeking er innsendt i henhold til nr. 1 eller nr. 2 skal sponsoren også påvise at det ikke finnes noen tilfredsstillende metode for å diagnostisere, forebygge eller behandle den aktuelle sykelige tilstanden, eller dersom en slik metode finnes, at legemiddelet vil være til betydelig nytte for dem som lider av den sykelige tilstanden.

Når det i henhold til artikkel 3 nr. 1 bokstav b) i forordning (EF) nr. 141/2000 skal påvises at det ikke finnes noen tilfredsstillende metode for å diagnostisere, forebygge eller behandle den aktuelle sykelige tilstanden, eller dersom en slik metode finnes, at legemiddelet vil være til betydelig nytte for dem som lider av den sykelige tilstanden, får følgende regler anvendelse:

- a) det skal framlegges detaljerte opplysninger om alle eksisterende metoder som er godkjent i Fellesskapet for diagnostisering, forebygging eller behandling av den aktuelle sykelige tilstanden, med henvisning til vitenskapelig og medisinsk litteratur eller andre relevante opplysninger. Disse metoder kan omfatte legemidler, medisinsk utstyr eller andre diagnose-, forebyggings- eller behandlingsmetoder som er godkjent og som anvendes i Fellesskapet,
- b) dokumentasjonen skal gi en begrunnelse for hvorfor metodene nevnt i bokstav a) ikke anses som tilfredsstillende,
- eller
- c) en begrunnelse for antakelsen om at legemiddelet som det søkes om utpeking for, vil være til betydelig nytte for dem som lider av denne tilstanden.

## 4. *Generelle bestemmelser*

- a) En sponsor som søker om å få et legemiddel utpekt som et legemiddel mot sjeldne sykdommer, skal søke om utpeking på et hvilket som helst trinn i utviklingen av legemiddelet før søknaden om markedsføringstillatelse framlegges. Det

kan imidlertid innsendes en søknad om utpeking for en ny terapeutisk indikasjon for et legemiddel som allerede er godkjent. I så tilfelle skal innehaveren av markedsføringstillatelsen søke om en separat markedsføringstillatelse som dekker bare indikasjonen(e) for sjeldne sykdommer.

- b) Mer enn én sponsor kan få utpekt det samme legemiddel beregnet på å forebygge, behandle eller diagnostisere den samme sykdom eller sykkelige tilstand som et legemiddel mot sjeldne sykdommer, forutsatt at det i hvert enkelt tilfelle framlegges en fullstendig søknad om utpeking i samsvar med retningslinjene nevnt i artikkel 5 nr. 3.
- c) Når Komiteen for legemidler mot sjeldne sykdommer utpeker et legemiddel, vil det bli vist til utpekingskriteriene i enten artikkel 2 nr. 1 eller artikkel 2 nr. 2 i denne forordning.

### Artikkel 3

#### Definisjoner

1. For denne forordnings formål får definisjonene i artikkel 2 i forordning (EF) nr. 141/2000 anvendelse:

— med «stoff» menes et stoff som brukes i produksjonen av et legemiddel for mennesker slik det er definert i artikkel 1 i direktiv 65/65/EØF.

2. For gjennomføringen av artikkel 3 i forordning (EF) nr. 141/2000 om legemidler mot sjeldne sykdommer, menes med

— «betydelig nytte»: en klinisk relevant fordel eller et vesentlig bidrag til behandling av pasienter.

3. For gjennomføringen av artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 om legemidler mot sjeldne sykdommer, menes med

a) «virksomt stoff»: et stoff med fysiologisk eller farmakologisk aktivitet,

b) «lignende legemiddel»: et legemiddel som inneholder et lignende virksomt stoff eller stoffer som finnes i et allerede godkjent legemiddel mot sjeldne sykdommer, og som er beregnet på samme terapeutiske indikasjon,

c) «lignende virksomt stoff»: et identisk virksomt stoff, eller et virksomt stoff med hovedsakelig samme molekylstruktur (men ikke nødvendigvis samtlige av molekylstrukturens kjennetegn), og som virker gjennom den samme mekanismen,

særlig

- 1) isomerer, blanding av isomerer, komplekser, estere, salter og ikke-kovalente derivater av det opprinnelige virksomme stoffet, eller et virksomt stoff som er forskjellig fra det opprinnelige virksomme stoffet bare med hensyn til mindre endringer i molekylstrukturen, for eksempel en strukturell analog

eller

- 2) det samme makromolekyl, eller et makromolekyl som er forskjellig fra det opprinnelige makromolekyl bare med hensyn til endringer i molekylstrukturen, som

2.1) proteinholdige stoffer når

— forskjellen skyldes transkripsjons- eller translasjonsfeil,

— strukturforskjellen mellom dem skyldes posttranslasjonshendelser (for eksempel ulike glukosyleringsmønstre) eller forskjellige tertiærstrukturer,

— det er bare liten forskjell i aminosyresekvensen. To farmakologisk sammenbundne proteinholdige stoffer fra samme gruppe (for eksempel to biologiske forbindelser som har samme stamme i det internasjonale fellesnavn (INN), vil derfor normalt anses å være lignende,

— monoklonale antistoffer binder seg til den samme målepitop. Disse stoffene vil normalt anses for å være lignende;

2.2) polysakkarider som har samme repeterende sakkaridenheter, selv om antallet enheter varierer og selv om det er endringer etter polymerisasjonen (herunder konjugasjon);

2.3) polynukleotider (herunder genoverføringsstoffer og «antisensstoffer») som består av to eller flere ulike nukleotider, når

— det bare er en liten forskjell i nukleotidsekvensen av purin- eller pyrimidinbasene eller deres derivater. For «antisensstoffer» vil derfor tilsetning eller fjerning av nukleotid(er), som ikke i betydelig grad påvirker hybridiseringskinetikken med målet, normalt anses å være lignende. Når det gjelder genoverføringsstoffene, vil de normalt anses å være lignende, med mindre forskjellene i sekvens er betydelige,

— strukturforskjellen mellom dem er knyttet til modifikasjoner i ribose- eller deoksyriboseskjelettet eller til at skjelettet er erstattet med syntetiske analoger,

— forskjellen ligger i smittebærer- eller overføringssystemet;

2.4) nært beslektede komplekser, delvis definerbare stoffer (for eksempel to beslektede virusvaksiner eller to beslektede celleterapiprodukter),

eller

- 3) det samme radioaktive virksomme stoff, eller et som er forskjellig fra det opprinnelige når det gjelder radionuklid, ligand, merkingssted eller koplingsmekanismen som forbinder molekylet og radionukliden, forutsatt at virkningsmekanismen er den samme.
- d) «klinisk overlegenhet»: at et legemiddel viser seg å ha en betydelig terapeutisk eller diagnostiserende fordel i forhold til virkningene av et godkjent legemiddel mot sjeldne sykdommer, på én eller flere av følgende måter:
  - 1) bedre virkning enn et godkjent legemiddel mot sjeldne sykdommer (vurdert etter virkning på et klinisk betydningsfullt endepunkt i hensiktsmessige og kontrollerte kliniske forsøk). Generelt vil dette dreie seg om den samme type bevis som er nødvendig for å støtte en påstand om to forskjellige legemidlers komparative virkning. Det vil normalt være nødvendig med direkte komparative kliniske forsøk, men sammenligninger på grunnlag av andre endepunkter, herunder surrogatendepunkter, kan imidlertid brukes. Uansett skal den metode som velges, være begrunnet, eller
  - 2) økt sikkerhet for en betydelig del av den eller de berørte befolkning(er). Det vil i enkelte tilfeller være nødvendig med direkte komparative kliniske forsøk, eller
  - 3) i unntakstilfeller, når legemiddelet ikke har vist seg å gi verken økt sikkerhet eller bedre virkning, må det påvises at legemiddelet ellers er et viktig bidrag til diagnose eller til behandling av pasienter.

*Artikkel 4*

**Ikrafttredelse**

Denne forordning trer i kraft dagen etter at den er vedtatt av Kommisjonen, og får anvendelse fra samme dato.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel, 27. april 2000.

*For Kommisjonen*  
Erkki LIIKANEN  
*Medlem av Kommisjonen*

\_\_\_\_\_