

II

(Nezakonodajni akti)

UREDBE

UREDBA KOMISIJE (EU) 2018/781

z dne 29. maja 2018

o spremembi Uredbe (ES) št. 847/2000 glede opredelitve pojma „podobno zdravilo“

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah ⁽¹⁾ in zlasti člena 8(4) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Uredba (ES) št. 141/2000 je bila sprejeta za spodbujanje raziskav na področju redkih bolezni. Podjetjem, ki razvijajo zdravila sirote, ponuja možnost za pridobitev tržne ekskluzivnosti za določeno število let.
- (2) Uredba Komisije (ES) št. 847/2000 ⁽²⁾ vsebuje opredelitev pojma „podobno zdravilo“, ki vključuje posebne primere, ki opredeljujejo vrste proizvodov, ki se štejejo za podobne za namene uporabe člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000. Navedeno opredelitev bi bilo treba posodobiti ob upoštevanju novih znanstvenih in tehničnih dognanj, predvsem zaradi pomembnega napredka na področju bioloških zdravil in zlasti zdravil za napredno zdravljenje, ter ob upoštevanju izkušenj, pridobljenih v zvezi z določanjem in urejanjem zdravil sirot.
- (3) Poleg tega obstaja potreba po jasni opredelitvi pojma „lastnosti osnovne molekulske strukture“, ki se uporablja v opredelitvi pojma „podobna učinkovina“, uporabljenega v opredelitvi pojma „podobno zdravilo“. Kar zadeva biološka zdravila, opredelitev „lastnosti osnovne molekulske strukture“ zajema nekatere molekularne spremembe, ki znatno prispevajo k funkcionalnim značilnostim učinkovine, ki vplivajo na to, ali se zdravila štejejo za podobna ali ne. Vendar za zdravila za napredno zdravljenje lastnosti osnovne molekulske strukture ni mogoče v celoti ugotoviti. Zato bi bilo treba v primeru zdravil za napredno zdravljenje podobnost dveh učinkovin oceniti na podlagi bioloških in funkcionalnih značilnosti.
- (4) Opredelitev pojma „učinkovina“ bi bilo treba črtati, saj člen 8(4) Uredbe (ES) št. 141/2000 Komisije ne pooblašča za opredelitev pojma „učinkovina“. Izraz „učinkovina“ je pravno opredeljen v členu 1(3)(a) Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽³⁾, področje uporabe in namen člena 3(3) Uredbe (ES) št. 847/2000 pa sta povezana z opredelitvama pojmov „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“.

⁽¹⁾ UL L 18, 22.1.2000, str. 1.

⁽²⁾ Uredba Komisije (ES) št. 847/2000 z dne 27. aprila 2000 o določbah za izvajanje meril za določitev zdravila kot zdravila sirote in opredelitvah za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“ (UL L 103, 28.4.2000, str. 5).

⁽³⁾ Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

- (5) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

Člen 1

V členu 3(3) Uredbe (ES) št. 847/2000 se uvodni stavek ter točke (a), (b) in (c) nadomestijo z naslednjim:

„3. Za namene uporabe člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 o zdravilih sirotah se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

- (a) črtano;
- (b) ‚podobno zdravilo‘ pomeni zdravilo s podobno učinkovino ali učinkovinami, kakršne vsebuje trenutno odobreno zdravilo sirota, in ki je namenjeno za enako terapevtsko indikacijo;
- (c) ‚podobna učinkovina‘ pomeni enako učinkovino ali učinkovino z enakimi lastnostmi osnovne molekulske strukture (vendar pa ne nujno povsem enakimi vsemi lastnostmi molekulske strukture), in ki učinkuje po enakem mehanizmu. Vendar se v primeru zdravil za napredno zdravljenje, katerih lastnosti osnovne molekulske strukture ni mogoče v celoti določiti, podobnost med dvema učinkovinama oceni na podlagi bioloških in funkcionalnih značilnosti.

Za namen uporabe točke (c) velja naslednje:

(1) Kemijska zdravila

Lastnosti osnovne molekulske strukture so pomembne strukturne komponente učinkovine. Lahko sestavljajo celotno molekulo ali so del nje. Dejstvo, ali so lastnosti osnovne molekulske strukture dveh ali več molekul enake, se ugotovi na podlagi primerjave njihovih struktur.

(1.1) Izomeri, mešanica izomerov, kompleksi, estri, etri, soli in derivati izvorne učinkovine ali učinkovina, ki se od izvorne učinkovine razlikuje le glede na manjše spremembe v molekulski strukturi, kakršna je strukturni analog, se štejejo za podobne.

(1.2) Za sintetične polinukleotidne snovi, enoverižne ali dvoverižne, ki so sestavljene iz dveh ali več različnih nukleotidov, velja naslednje:

- če razlika v nukleotidnem zaporedju purinskih in pirimidinskih baz ali njihovih derivatov ni pomembna, se štejejo za podobne. Zato se protismiselne ali moteče nukleotidne snovi, pri katerih dodajanje, nadomestitev ali opustitev nukleotida znatno ne vpliva na kinetiko hibridizacije na ciljnem mestu, običajno štejejo za podobne,
- rezultat razlike v strukturi v zvezi s spremembami riboznega ali deoksiriboznega sladkornega ogrodja ali z nadomestitvijo sladkornega ogrodja s sintetičnimi analogi so običajno snovi, ki se štejejo za podobne. Protismiselne ali moteče nukleotidne snovi, pri katerih pride do sprememb (deoksi)riboze, ki znatno ne vplivajo na kinetiko hibridizacije na ciljnem mestu, se običajno štejejo za podobne.

(2) Biološka zdravila (razen zdravil za napredno zdravljenje)

Lastnosti osnovne molekulske strukture so strukturne sestavine učinkovine, ki so pomembne za funkcionalne značilnosti navedene snovi. Lastnosti osnovne molekulske strukture so lahko sestavljene iz terapevtskega dela učinkovine ali terapevtskega dela učinkovine v kombinaciji z dodatnimi strukturnimi elementi, ki znatno prispevajo k funkcionalnim značilnostim učinkovine.

Takšni dodatni strukturni elementi so lahko konjugirani, združeni ali drugače povezani s terapevtskim delom učinkovine ali pa so podaljšanje proteinskega ogrodja terapevtskega dela učinkovine z dodatnimi aminokisljinami. Snovi s strukturnimi elementi, za katere se uporabljajo podobne metode tehnologije spreminjanja ali konjugacije, so običajno podobne snovi.

Biološke učinkovine, ki se od izvorne biološke snovi razlikujejo le glede na manjše spremembe v molekulski strukturi, se štejejo za podobne.

(2.1) Za proteinske snovi velja naslednje:

če je razlika v strukturi med njimi nastala po translaciji (na primer različni vzorci glikozilacije), se običajno štejejo za podobne. Izjemoma pa je lahko rezultat nekaterih sprememb po translaciji nepodobna snov, če te znatno vplivajo na funkcionalne značilnosti snovi.

Če razlika v aminokislinskem zaporedju ni pomembna, se snovi običajno štejejo za podobne. Zato se dve farmakološko povezani proteinski snovi iste skupine (ki se na primer razlikujeta glede N-terminalnega metionina, naravno pridobljenih proteinov ali proteinov, pridobljenih iz rDNA, ali drugih manjših različic) običajno štejeta za podobni. Vendar so rezultat dodajanja strukturnega elementa lahko snovi, ki se štejejo za nepodobne, če to znatno vpliva na funkcionalne značilnosti snovi.

Monoklonska protitelesa, ki se vežejo na isti ciljni epitop, se običajno štejejo za podobna. Vendar bi se konjugati dveh monoklonskih protiteles ali fuzijski proteini lahko šteli za nepodobne, če bi bila bodisi zaporedja določitvene regije za komplementarnost protitelesa bodisi dodatni strukturni element konjugiranega monoklonskega protitelesa različna.

(2.2) Za polisaharidne snovi velja naslednje:

če imajo snovi enake ponavljajoče se sladkorne enote, čeprav število enot variira, se običajno štejejo za podobne.

Konjugirano polisaharidno cepivo se v primerjavi z nekonjugiranim polisaharidnim cepivom, ki vsebuje isti antigen, šteje za nepodobno snov.

(3) Zdravila za napredno zdravljenje

(3.1) Zdravila za napredno zdravljenje na celični osnovi: dve povezani zdravili na celični osnovi nista podobni, če:

— obstajajo razlike v vhodnih snoveh ali končni sestavi izdelka, ki imajo pomemben vpliv na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka. Različen vir vhodnih snovi (npr. v primeru avtoložnih zdravil za napredno zdravljenje) ne zadošča za potrditev trditve, da dva izdelka nista podobna, ali

— obstajajo razlike v proizvodni tehnologiji, ki imajo pomemben vpliv na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka.

(3.2) Zdravila za gensko zdravljenje: dve zdravili za gensko zdravljenje se ne štejeta za podobni, če obstajajo razlike v terapevtskem zaporedju, virusnem vektorju, prenosnem sistemu, regulatornih zaporedjih ali proizvodni tehnologiji, ki znatno vplivajo na biološke značilnosti in/ali biološko aktivnost, pomembne za predvideni terapevtski učinek in/ali varnostne lastnosti izdelka.

Razlike v terapevtskem zaporedju brez pomembnega vpliva na predvideni terapevtski učinek ne zadoščajo za potrditev trditve, da dve zdravili za gensko zdravljenje nista podobni.

(3.3) Gensko spremenjene celice. Uporabljajo se ugotovitve iz točk 3.1 in 3.2.

(4) Radiofarmacevtska zdravila

Enaka radiofarmacevtska učinkovina ali radiofarmacevtska učinkovina, ki se od izvirne radiofarmacevtske učinkovine razlikuje v radionuklidu, ligandu, mestu označevanja ali mehanizmu spajanja molekule in radionuklida, če deluje po enakem mehanizmu, se šteje za podobno snov.“

Člen 2

Začetek veljavnosti in uporaba

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 29. maja 2018

Za Komisijo
Predsednik
Jean-Claude JUNCKER
