

**Riktlinjer för olika aspekter av tillämpningen av artikel 8.1 och 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000:
Bedömning av läkemedels likhet med godkända säräkemedel som har ensamrätt på marknaden och
tillämpning av undantag från denna ensamrätt på marknaden**

(2008/C 242/08)

1. INLEDNING

Enligt artikel 8.5 i förordning (EG) nr 141/2000 är kommissionen skyldig att utarbeta detaljerade riktlinjer för tillämpningen av artikel 8 i förordningen. Föreliggande riktlinjer uppfyller delvis detta krav, eftersom de gäller tillämpningen av artikel 8.1 och 8.3 i förordningen.

Riktlinjerna bör läsas tillsammans med

- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel,
- kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som säräkemedel och om definitionen av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet",
- kommissionens meddelande enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel ⁽¹⁾, nedan kallat *kommissionens meddelande*.

Om ett godkännande för försäljning beviljas för ett säräkemedel genom ett centraliserat förfarande eller i samtliga medlemsstater, får gemenskapen och medlemsstaterna, i enlighet med artikel 8.1 i förordning (EG) nr 141/2000, under en period på tio år **inte godta någon annan ansökan om godkännande för försäljning**, bevilja något godkännande för försäljning eller tillmötesgå en ansökan om att utvidga ett befintligt godkännande för försäljning för ett **liknande läkemedel** för samma behandlingsindikation (**s.k. tioårig ensamrätt på marknaden**) ⁽²⁾. Begreppen "ansökan om godkännande för försäljning" och "ansökan om att utvidga ett befintligt godkännande för försäljning" kallas nedan gemensamt för "ansökan om godkännande för försäljning".

Beträffande artikel 8.1 omfattar föreliggande riktlinjer följande frågor:

Vilka kriterier är tillämpliga för att bedöma om läkemedel liknar varandra? Se punkt 2 nedan.

Vilket förfarande använder de behöriga myndigheterna för att bedöma om läkemedel liknar varandra? Se punkt 3 nedan.

I artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 beskrivs tre typer av undantag från den ensamrätt på marknaden som fastställs i artikel 8.1 i förordningen: a) innehavaren av godkännandet för försäljning har gett sitt medgivande, b) innehavaren av det ursprungliga godkännandet för försäljning är inte i stånd att producera tillräckliga kvantiteter, c) det andra läkemedlet är

⁽¹⁾ EUT C 178, 29.7.2003, s. 2.

⁽²⁾ Enligt artikel 37 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1) ska den period på tio år som avses i artikel 8.1 i förordning (EG) nr 141/2000 förlängas till tolv år för ett läkemedel som klassificerats som säräkemedel, om vissa kriterier i den pediatrika förordningen uppfylls.

säkrare, mer ändamålsenligt eller i andra hänseenden kliniskt överlägset.

Beträffande artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 omfattar föreliggande riktlinjer följande fråga:

Vilket förfarande ska användas för att bedöma om ett av undantagen är tillämpligt? Se punkt 3 nedan.

2. ALLMÄNNA PRINCIPER FÖR ATT BEDÖMA LIKHET

Artikel 3 i förordning (EG) nr 847/2000 innehåller följande definitioner:

- liknande läkemedel: ett läkemedel som innehåller en eller flera **liknande aktiva substanser** som ett redan godkänt säräkemedel och som är avsett för **samma behandlingsindikation**,
- liknande aktiv substans: en identisk aktiv substans eller en aktiv substans vars **molekylstruktur har samma utmärkande drag** (men som inte nödvändigtvis är likadan). Förordning (EG) nr 847/2000 innehåller också specifika exempel,
- aktiv substans: ett ämne med fysiologisk eller farmakologisk verkan.

På grundval av definitionerna i artikel 3 i förordning (EG) nr 847/2000 tas det vid bedömningen av likhet mellan två läkemedel enligt artikel 8 i förordning (EG) nr 141/2000 hänsyn till grundläggande molekylstruktur, verkningsmekanism och behandlingsindikation. Om det finns betydande skillnader inom ett eller flera av dessa kriterier kommer de två produkterna inte att anses som lika. Dessa tre kriterier förklaras närmare nedan.

De internationella generiska benämningarna (INN) kan ge preliminära uppgifter vid bedömningen av om produkterna har liknande molekylstruktur och verkningsmekanism. I INN-systemet kan man se att substanser är farmakologiskt besläktade genom att de har ett gemensamt "suffix" eller en gemensam stam.

2.1 Samma grundläggande molekylstruktur

Följande allmänna komponenter bör beaktas vid bedömningen av den aktiva substansens molekylstruktur (för makromolekyler, särskilt i komplexa biologiska läkemedel, är kanske inte alla komponenter tillämpliga).

Den sökande bör beskriva den föreslagna strukturen hos molekylerna på följande sätt:

- underlaget till beskrivningen av strukturen bör om möjligt redovisas i entydiga två- och tredimensionella diagram,
- den aktiva substansen bör om möjligt ges en exakt beskrivning med användning av systematisk terminologi, t.ex. IUPAC-⁽¹⁾ eller CAS-⁽²⁾-nomenklaturen,
- om den aktiva substansen har ett rekommenderat INN-namn bör strukturer och rapporter från WHO tillhandahållas.

Om någon av ovanstående uppgifter inte lämnas eller inte är tillgänglig bör detta motiveras.

Produktens grundläggande molekylstruktur bör beskrivas och beläggas samt jämföras med det godkända läkemedlets molekylstruktur. Observera att vissa påvisade skillnader i struktur kan verka stora utifrån molekylens kristallstruktur (dvs. baserat på röntgendata). Men eftersom molekyler utövar sin biologiska aktivitet i lösning behöver skillnaderna i kristallstruktur inte vara relevanta för bedömningen av likhet.

Man kan använda programvara för att mäta strukturell likhet mellan molekyler. Med många av dem kan man göra likhetssökningar för att identifiera molekyler som har gemensamma eller liknande drag i molekyluppbyggnaden (två- eller tredimensionell).

2.2 Samma verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos en aktiv substans är den funktionella beskrivningen av substansens interaktion med ett farmakologiskt **mål** som utlöser en farmakodynamisk **effekt**. Om verkningsmekanismen inte är helt känd ska den sökande kunna bevisa att de två aktiva substanserna inte verkar via samma mekanismer.

Två aktiva substanser kan bara anses ha **samma verkningsmekanism** om *båda* har samma farmakologiska mål och farmakodynamiska effekt.

Faktorer som inte är relevanta för verkningsmekanismen är sådana skillnader mellan två substanser som rör

- administreringsätt,
- farmakokinetiska egenskaper,
- styrka, eller
- målets distribution i vävnader.

En fördrog anses ha samma verkningsmekanism som sin aktiva metabolit.

⁽¹⁾ International Union of Pure and Applied Chemistry.

⁽²⁾ Chemical Abstracts Service, som ingår i American Chemical Society.

Ett **farmakologiskt mål** är vanligtvis en receptor, ett enzym, en kanal, en bärare eller en intracellulär kopplingsprocess.

Den **farmakodynamiska effekten** är den aktiva substansens verkan i kroppen (t.ex. i form av bradykardi). Vid bedömningen av om den andra produkten liknar ett godkänt läkemedel anses den farmakodynamiska effekt som är relevant för verkningsmekanismen vara det aktiva ämnets *primära* farmakodynamiska effekt, som är avgörande för behandlingsindikationen.

Två substanser med samma farmakologiska mål kan ge olika farmakodynamiska effekter beroende på målets placering, eller beroende på om målet är aktiverat eller inhiberat.

Två aktiva substanser med samma farmakodynamiska effekt kan verka på olika farmakologiska mål. Om dessa två aktiva substanser verkar på flera mål (inklusive subtyper av samma receptor) varav *minst ett är gemensamt*, bör det undersökas om det eller de gemensamma målen förklarar de primära farmakodynamiska effekter som är avgörande för behandlingsindikationen ⁽³⁾.

2.3 Samma behandlingsindikation

Ett läkemedels behandlingsindikation fastställs genom godkännandet för försäljning och måste falla inom ramen för det (möjligen mer omfattande) klassificerade sällsynta sjukdomstillståndet, se avsnitt C.1 i kommissionens meddelande.

Om ett läkemedel har beviljats försäljningsgodkännande för en indikation som utgör en undergrupp av det klassificerade sjukdomstillståndet, måste det i ansökan om godkännande för försäljning för en andra produkt, som påstås omfatta en annan behandlingsindikation och därigenom tillhör en annan undergrupp av samma klassificerade sjukdomstillstånd, fastställas att skillnaden mellan de två undergrupperna är kliniskt meningsfull. Om de två påstått olika behandlingsindikationerna har överlappande målgrupper ska den andra sökanden ge myndigheten en beräkning av hur stor överlappningen är. Överlappningens omfattning är en relevant faktor när myndigheten fastställer om påståendet om två olika behandlingsindikationer kan styrkas.

3. FÖRFARANDE FÖR BEDÖMNING AV LIKHET OCH FÖR TILLÄMPNING AV UNDANTAGEN I ARTIKEL 8.3

3.1 Behörig myndighet

I enlighet med artikel 8.1 i förordning (EG) nr 141/2000 får **gemenskapen och medlemsstaterna** under en period på tio år inte godta någon ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel (nedan också kallat *den andra produkten*) som liknar ett godkänt läkemedel (nedan också kallat *den första produkten*).

⁽³⁾ Atenolol och propranolol kan t.ex. anses ha samma verkningsmekanism när det gäller högt blodtryck, även om de har olika selektivitet och styrka när det gäller beta-1-receptorer respektive beta-2-receptorer. Å andra sidan kan karvedilol och metoprolol inte anses ha samma mekanism: båda är visserligen betareceptorblockerande, men de har olika verkningsmekanism vid behandling av allvarlig kronisk hjärtsvikt eftersom karvedilol även är alfareceptorblockerande.

Vilken myndighet som är behörig att bedöma likhet (nedan kallad *behörigt prövningsorgan*), och i tillämpliga fall om kriterierna för ett av undantagen i artikel 8.3 är uppfyllda, beror på vilken väg som väljs för godkännandet för försäljning av den andra produkten. Det andra läkemedlet kan godkännas antingen nationellt (för andra läkemedel än säräkemedel ⁽¹⁾) eller centralt (både för säräkemedel och andra läkemedel).

Läkemedelsmyndigheten är behörigt prövningsorgan för ansökningar om **centraliserat** godkännande för försäljning av en andra produkt som ska jämföras med ett godkänt säräkemedel.

De nationella behöriga myndigheterna är behöriga prövningsorgan för ansökningar som lämnas in genom **nationella** förfaranden, förfaranden för **ömsesidigt erkännande** eller **decentraliserade** förfaranden.

3.2 Validering

Den som ansöker om försäljningsgodkännande för en andra produkt som möjligen liknar ett godkänt säräkemedel ska tillhandahålla dokumentation till stöd för sin ståndpunkt när det gäller den andra produktens eventuella likhet med den första produkten, och i tillämpliga fall motivera att ett av de undantag som anges i artikel 8.3 är tillämpligt (se punkt 3.3 "Information som den sökande ska lämna" och punkt 3.4 "Identifiering av de produkter som ska kontrolleras med avseende på likhet").

Ansökan för den andra produkten valideras av det behöriga prövningsorganet om denna dokumentation/motivering medföljer ansökan. De sökande bör vara medvetna om att valideringen är en formell kontroll (av att alla relevanta handlingar finns med), men att den inte ger någon antydning om hur deras ansökan kommer att bedömas i sakfrågan.

Om ansökan gäller ett generiskt läkemedel antas det föreligga likhet. Följaktligen kan ansökan inte valideras förrän perioden med ensamrätt på marknaden har gått ut, om det inte kan styrkas att ett av undantagen i artikel 8.3 är uppfyllt.

3.3 Information som den sökande ska lämna

I ansökan om godkännande för försäljning bör det i modul 1.7 lämnas information om den möjliga likheten och i tillämpliga fall information som styrker att ett av undantagen i artikel 8.3 i förordning (EG) nr 141/2000 är tillämpligt.

3.3.1 Likhet

Beträffande **likhet** bör modul 1.7.1 innehålla en rapport med en jämförelse av produkten och godkända säräkemedel i fråga om likhet, så som det definieras i artikel 3.3 i förordning (EG) nr 847/2000, och med ett utlåtande om huruvida det föreligger likhet eller inte, med utgångspunkt i de tre kriterierna för att bedöma likhet:

⁽¹⁾ Sedan den 20 november 2005 måste läkemedel genomgå ett centraliserat förfarande för att godkännas som klassificerade säräkemedel (artikel 3.1 i förordning (EG) nr 726/2004). En andra produkt kan därför bara godkännas nationellt om den inte är ett säräkemedel.

- molekylstruktur,
- verkningsmekanism, och
- behandlingsindikation.

Man bör särskilt vinnlägga sig om att förklara de två första kriterierna. Om den sökande hävdar att de två produkterna inte liknar varandra bör han eller hon lämna information som styrker detta.

3.3.2 Undantag

För att styrka att **ett av undantagen** i artikel 8.3 a–c i förordningen är tillämpligt bör följande information i tillämpliga fall lämnas i modul 1.7.2:

3.3.2.1 Artikel 8.3 a

Om innehavaren av godkännandet för försäljning för det ursprungliga säräkemedlet har gett sitt **medgivande** till den andra sökanden:

Ett undertecknat brev där innehavaren av det godkända säräkemedlet bekräftar att han eller hon har gått med på att den andra sökanden lämnar in en ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med artikel 8.3 a i förordning (EG) nr 141/2000.

3.3.2.2 Artikel 8.3 b

Om innehavaren av godkännandet för försäljning för det ursprungliga säräkemedlet **inte är i stånd att producera tillräckliga kvantiteter** av läkemedlet:

En rapport med en förklaring till varför produktionen av det godkända säräkemedlet bedöms vara otillräcklig, i enlighet med artikel 8.3 b i förordning (EG) nr 141/2000.

Rapporten bör innehålla ingående information om produktionsproblemet och en förklaring till varför patienternas behov av säräkemedlet inte tillgodoses. Alla påståenden bör styrkas med kvalitativa och kvantitativa referenser.

3.3.2.3 Artikel 8.3 c

Om den andra sökanden i sin ansökan kan påvisa att det andra läkemedlet – även om det liknar det säräkemedel som redan har beviljats godkännande för försäljning – är säkrare, mer ändamålsenligt eller i andra hänseenden **kliniskt överlägset**:

En rapport med en kritisk analys av varför den andra produkten bedöms vara kliniskt överlägsen det godkända säräkemedlet, i enlighet med artikel 8.3 c i förordning (EG) nr 141/2000.

Rapporten bör innehålla en jämförelse av de två produkterna i fråga om klinisk överlägsenhet, så som den definieras i artikel 3.3. d i förordning (EG) nr 847/2000, med särskild hänvisning till

- resultat från kliniska prövningar,
- vetenskaplig litteratur.

3.4 Identifiering av de produkter som ska kontrolleras med avseende på likhet

För alla ansökningar om försäljningstillstånd bör det behöriga prövningsorganet kontrollera *vilka godkända säräkemedel* som kan komma i fråga för en bedömning av eventuell likhet. En första kontroll bör göras **innan ansökan valideras**.

Om ett behörigt prövningsorgan identifierar en möjlig likhet som den sökande inte tagit upp före valideringen, kommer den sökande att uppmanas komplettera ansökan med information om likhet och, i tillämpliga fall, om ett av undantagen i artikel 8.3. Valideringen av ansökan fortsätter först när den sökande har lämnat antingen en rapport som styrker att produkterna inte liknar varandra eller information som styrker att ett av undantagen i artikel 8.3 är tillämpligt, se punkt 3.3 "Information som den sökande ska lämna".

Eftersom det kan gå lång tid från det att ansökan valideras tills man antar ett yttrande eller beviljar ett försäljningsgodkännande, bör det behöriga prövningsorganet på nytt kontrollera om det finns liknande säräkemedel innan försäljningsgodkännandet beviljas eller ändras. Nya säräkemedel kan ha blivit godkända för samma sjukdomstillstånd under tiden.

Vid ett **centraliserat förfarande** gör läkemedelsmyndigheten en ny kontroll av om det finns liknande säräkemedel innan kommittén för humanläkemedel (nedan kallad *kommittén*) avger ett positivt yttrande. Om möjliga likheter med fler läkemedel identifieras kommer den sökande att uppmanas lämna kompletterande information om likhet (och vid behov dokumentation som styrker att ett av undantagen i artikel 8.3 är tillämpligt). "Förfarandeklockan" stoppas tills denna dokumentation har lämnats.

Om Europeiska kommissionen upptäcker ett nytt fall av möjlig likhet under förberedelserna för ett beslut om försäljningsgodkännande kan den be läkemedelsmyndigheten göra en ny utvärdering av kommitténs yttrande.

3.5 Förfarande för bedömning av likhet och för tillämpning av undantaget p.g.a. klinisk överlägsenhet

Efter att de produkter som ska kontrolleras med avseende på likhet har identifierats inleder det behöriga prövningsorganet förfarandet för att bedöma om produkterna liknar varandra och, om det anser att så är fallet, förfarandet för att bedöma om ett av undantagen i artikel 8.3 är tillämpligt.

Det behöriga prövningsorganet bör bedöma likhet och i tillämpliga fall om undantaget om klinisk överlägsenhet är tillämpligt, samtidigt som det utvärderar läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Om det behöriga prövningsorganet först vid utvärderingen av kvalitet, säkerhet och effekt kommer fram till att den produkt som utvärderas liknar ett godkänt säräkemedel, kommer den sökande då att anmodas lämna information som styrker att ett av undantagen i artikel 8.3 är tillämpligt.

3.5.1 Centraliserat förfarande

Kommitténs yttrande om likhet och i tillämpliga fall klinisk överlägsenhet kommer att ingå i det övergripande yttrandet om kvalitet, säkerhet och effekt. Vid en bedömning av klinisk överlägsenhet kommer grunden för denna att beskrivas i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.

Omprövning av kommitténs yttrande

När kommittén har avslutat sin bedömning av om produkterna liknar varandra och i tillämpliga fall om kriterierna för undantaget för klinisk överlägsenhet är uppfyllda, kan den sökande begära en förnyad prövning av kommitténs yttrande i enlighet med principerna i artikel 9.2 i förordning (EG) nr 726/2004.

Vetenskaplig rådgivning eller protokollhjälp rörande likhet och klinisk överlägsenhet

Sökande som försöker utveckla en produkt som kan komma att anses likna ett säräkemedel kan begära vetenskaplig rådgivning (eller protokollhjälp) av kommittén. I sin ansökan om rådgivning måste den sökande dokumentera sin ståndpunkt angående likheten och i tillämpliga fall styrka att ett av undantagen är tillämpligt.

En sökande som tänker använda sig av undantaget om klinisk överlägsenhet kan och rekommenderas att begära vetenskaplig rådgivning eller protokollhjälp när det gäller lämpligheten av undersökningarna för att visa på klinisk överlägsenhet.

3.5.2 Nationella förfaranden, förfaranden för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden

Vid ett nationellt förfarande, ett förfarande för ömsesidigt erkännande eller ett decentraliserat förfarande rekommenderas det behöriga nationella prövningsorganet starkt att underrätta läkemedelsmyndigheten så snart en möjlig likhet med ett godkänt säräkemedel har upptäckts. För att bedömningen av likhet och klinisk överlägsenhet ska vara enhetlig i hela gemenskapen bör kommittén och den nationella myndigheten samråda.

Den nationella myndigheten bör i alla händelser underrätta läkemedelsmyndigheten om sina slutsatser om likhet och, i förekommande fall, klinisk överlägsenhet.

3.6 Förfarande för tillämpning av undantaget p.g.a. oförmåga att producera tillräckliga kvantiteter

För det undantag som fastställs i artikel 8.3 b i förordning (EG) nr 141/2000 – dvs. att innehavaren av godkännandet för försäljning för det ursprungliga sär läkemedlet inte är i stånd att producera tillräckliga kvantiteter av läkemedlet – måste den som ansöker om godkännande för den andra produkten lämna en rapport till det behöriga prövningsorganet som styrker att undantaget är tillämpligt (se punkt 3.3 "Information som den sökande ska lämna").

Det behöriga prövningsorganet bör ge den sökandes rapport till (de andra) medlemsstaterna för kommentarer. Det behöriga prövningsorganet bör också kontakta innehavaren av försäljningsgodkännandet för den ursprungliga produkten och be honom eller henne inkomma med skriftliga kommentarer. Det behöriga prövningsorganet bör **ta ställning till** om kriterierna för undantaget är uppfyllda, med beaktande av den sökandes rapport och de kommentarer som inkommit från medlemsstaterna och innehavaren av försäljningsgodkännandet. Om undantaget bedöms i det centraliserade förfarandet ska detta ställningstagande ingå i kommitténs yttrande.

3.7 Parallell bedömning av två ansökningar för samma sällsynta sjukdomstillstånd

3.7.1 Centraliserat förfarande

Om det pågår två parallella förfaranden för att bevilja försäljningsgodkännande för sär läkemedel som möjligen liknar

varandra och där ansökningarna inkommit samtidigt till läkemedelsmyndigheten, kan följande situationer uppstå:

Det är inte nödvändigt att avge ett yttrande om de två produkternas likhet i de *absoluta undantagsfall* där ansökningarna om godkännande för försäljning för samma sjukdomstillstånd *inkommer samtidigt* och handläggs i enlighet med de relevanta bestämmelserna i läkemedelslagstiftningen, så att godkännandeförfarandena *löper parallellt*.

Om däremot dessa samtidiga ansökningar om godkännande för försäljning och de två godkännandeförfarandena *inte löper parallellt*, därför att varje ansökan granskas för sig, måste ett yttrande om likhet avges. Så snart en av produkterna med status som sär läkemedel beviljas försäljningsgodkännande, kommer den som har ansökt om godkännande för den andra produkten att underrättas om att man har beviljat försäljningsgodkännande för ett möjligen liknande sär läkemedel. Denna sökande kommer att ombes lämna en rapport om likhet och i förekommande fall styrka att ett av undantagen i artikel 8.3 är tillämpligt.

3.7.2 Nationella förfaranden, förfaranden för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden

Om ett läkemedel har klassificerats som sär läkemedel och det pågår en bedömning av ansökan om godkännande för försäljning, men Europeiska kommissionen ännu inte har beviljat något godkännande, kan en nationell myndighet göra en parallell bedömning av ett möjligen liknande läkemedel (som inte är ett sär läkemedel ⁽¹⁾). Eftersom det ännu inte finns något godkänt sär läkemedel kan godkännandet för försäljning beviljas (utan något yttrande om likhet).

⁽¹⁾ Se 3.1 ovan: sedan den 20 november 2005 måste läkemedel genomgå ett centraliserat förfarande för att godkännas som klassificerade sär läkemedel.