II

(Nelegislativní akty)

NAŘÍZENÍ

NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2018/781

ze dne 29. května 2018,

kterým se mění nařízení (ES) č. 847/2000, pokud jde o definici pojmu „podobný léčivý přípravek“

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění ([1]), a zejména na čl. 8 odst. 4 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Nařízení (ES) č. 141/2000 bylo přijato za účelem podpory výzkumu v oblasti vzácných onemocnění. Podnikům, které vyvíjejí léčivé přípravky pro vzácná onemocnění, nabízí výhled na získání výhradního práva na trhu na určitý počet let.

(2) Nařízení Komise (ES) č. 847/2000 ([2]) stanoví definici pojmu „podobný léčivý přípravek“, která zahrnuje zvláštní případy, jež definují, jaký druh přípravků se má považovat za podobný pro účely uplatňování článku 8 nařízení (ES) č. 141/2000. Uvedená definice by měla být aktualizována s přihlédnutím k novým vědeckým a technickým poznatkům, především vzhledem k významnému vývoji v oblasti biologických léčivých přípravků, a zejména léčivých přípravků pro moderní terapii, a s přihlédnutím ke zkušenostem získaným v souvislosti se stanovováním a regulací léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.

(3) Dále je zapotřebí jasně definovat pojem „hlavní charakteristika molekulové struktury“, který je použit v definici pojmu „podobná účinná látka“, jenž je naopak použit v definici pojmu „podobný léčivý přípravek“. Pokud jde o biologické léčivé přípravky, měla by definice „hlavních charakteristik molekulové struktury“ zachycovat určité molekulární modifikace zásadním způsobem přispívající k funkčním vlastnostem účinné látky, které by ovlivňovaly, zda se přípravky budou považovat za podobné. V případě léčivých přípravků pro moderní terapii však hlavní charakteristiky molekulové struktury nelze zcela určit. U léčivých přípravků pro moderní terapii by se proto měla podobnost mezi dvěma účinnými látkami posuzovat na základě biologických a funkčních vlastností.

(4) Definice „účinné látky“ by měla být vypuštěna, neboť čl. 8 odst. 4 nařízení (ES) č. 141/2000 Komisi k definování pojmu „účinná látka“ nezmocňuje. Pojem „účinná látka“ je právně definován v čl. 1 odst. 3 písm. a) směrnice 2001/83/ES ([3]) a oblast působnosti a účel čl. 3 odst. 3 nařízení (ES) č. 847/2000 se týkají definic pojmů „podobný léčivý přípravek“ a „klinická nadřazenost“.

([1]) Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1.

([2]) Nařízení Komise (ES) č. 847/2000 ze dne 27. dubna 2000, kterým se stanoví prováděcí pravidla ke kritériím pro stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění a definice pojmů „podobný léčivý přípravek“ a „klinická nadřazenost“ (Úř. věst. L 103, 28.4.2000, s. 5).

([3]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

(5) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

V čl. 3 odst. 3 nařízení (ES) č. 847/2000 se návětí a písmena a), b) a c) nahrazují tímto:

„Pro účely uplatňování článku 8 nařízení (ES) č. 141/2000 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění se použijí tyto definice:

a) zrušeno;

b) „podobným léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek obsahující účinnou látku nebo látky podobné těm, které obsahuje v současnosti registrovaný léčivý přípravek pro vzácná onemocnění, a stanovený pro stejnou léčebnou indikaci;

c) „podobnou účinnou látkou“ se rozumí totožná účinná látka nebo účinná látka se stejnými hlavními charakteristikami molekulové struktury (ale ne nezbytně všemi stejnými charakteristikami molekulové struktury), která účinkuje stejným mechanismem. Avšak v případě léčivých přípravků pro moderní terapii, u nichž hlavní charakteristiky molekulové struktury nelze zcela určit, se podobnost mezi dvěma účinnými látkami posoudí na základě biologických a funkčních vlastností.

Pro účely uplatňování písmene c) uvedeného výše se použijí tyto požadavky pro:

1. Chemické léčivé přípravky

Hlavními charakteristikami molekulové struktury jsou významné strukturní složky účinné látky. Mohou být celou molekulou nebo její částí. To, zda jsou hlavní charakteristiky molekulové struktury mezi dvěma nebo více molekulami stejné, se určí srovnáním jejich struktur.

1.1. Izomery, směsi izomerů, komplexy, estery, ethery, soli a deriváty původní účinné látky nebo účinná látka, která se liší od původní účinné látky jen s ohledem na malé změny molekulové struktury, jako je strukturní analog, se považují za podobné.

1.2. Syntetické polynukleotidy, jednovláknové nebo dvouvláknové, sestávající ze dvou nebo více odlišných nukleotidů, pokud:

— rozdíl v sekvenci purinových a pyrimidinových bází nukleotidu nebo jejich derivátů není závažnější, se považují za podobné. Proto se „antisense“ nebo interferující nukleotidy lišící se přidáním, nahrazením nebo vypuštěním určitého nukleotidu, který významně neovlivňuje kinetiku hybridizace s cílovou molekulou, běžně považují za podobné,

— rozdíl ve struktuře vztahující se k modifikacím cukrů ribózového nebo deoxyribózového skeletu nebo nahrazení cukrů ve skeletu syntetickými analogy vede běžně k tomu, že se látky považují za podobné. „Antisense“ nebo interferující nukleotidy, u nichž změny (deoxy-)ribózy významně neovlivňují kinetiku hybridizace s cílovou molekulou, by se běžně považovaly za podobné.

2. Biologické léčivé přípravky (jiné než léčivé přípravky pro moderní terapii)

Hlavními charakteristikami molekulové struktury jsou strukturní složky účinné látky, které jsou významné pro funkční vlastnosti uvedené látky. Hlavní charakteristiky molekulové struktury mohou být složeny z účinné složky nebo z účinné složky v kombinaci s doplňkovým strukturním prvkem/doplňkovými strukturními prvky zásadním způsobem přispívajících k funkčním vlastnostem účinné látky.

Takový doplňkový strukturní prvek/takové doplňkové strukturní prvky mohou být s účinnou složkou konjugované nebo spojené nebo na ni jiným způsobem navázané nebo mohou být prodloužením proteinového skeletu účinné složky prostřednictvím dalších aminokyselin. Látky se strukturními prvky, u nichž jsou použity podobné metody technologie modifikace či konjugace, běžně vedou k podobným látkám.

Biologické účinné látky, které se liší od původní biologické látky jen s ohledem na malé změny molekulové struktury, se považují za podobné.

2.1. Bílkovinné látky:

Pokud je strukturní rozdíl mezi nimi způsoben post-translačními procesy (jako jsou odlišnosti v glykosylačních vzorech), považují se látky běžně za podobné. Ve výjimečných případech však mohou některé post-translační modifikace vést k látce nepodobné, jsou-li zásadním způsobem ovlivněny funkční vlastnosti dané látky.

Není-li rozdíl v sekvenci aminokyselin závažnější, považují se látky běžně za podobné. Dvě farmakologicky příbuzné bílkovinné látky stejné skupiny (například s rozdíly souvisejícími např. s N-terminálním methioninem, přirozeně extrahované proteiny oproti proteinům odvozeným od rDNA nebo jiné drobné obměny) se běžně považují za podobné. Doplnění strukturního prvku však může vést k tomu, že látky budou považovány za nepodobné, pokud to zásadním způsobem ovlivňuje funkční vlastnosti dané látky.

Monoklonální protilátky, které se váží na stejný cílový epitop, se běžně považují za podobné. Dva konjugáty monoklonálních protilátek nebo fúzní proteiny by však mohly být označeny za nepodobné, pokud by se lišily buď sekvence oblasti určující komplementaritu dané protilátky, nebo doplňkový strukturní prvek konjugované monoklonální protilátky.

2.2. Polysacharidy:

Pokud látky mají totožné opakující se sacharidové jednotky, i když je počet jednotek různý, považují se běžně za podobné.

Konjugovaná polysacharidová vakcína se v porovnání s nekonjugovanou polysacharidovou vakcínou obsahující tentýž antigen považuje za látku nepodobnou.

3. Léčivé přípravky pro moderní terapii

3.1. Léčivé přípravky pro moderní terapii pocházející z buněk: Dva příbuzné léčivé přípravky pocházející z buněk nejsou podobné, pokud:

— jsou mezi nimi rozdíly ve výchozích surovinách nebo v konečném složení přípravku, které mají zásadní vliv na biologické vlastnosti a/nebo biologický účinek významné pro zamýšlený léčebný účinek a/nebo atributy bezpečnosti daného přípravku. Rozdílný zdroj výchozích surovin (např. jako v případě autologních léčivých přípravků pro moderní terapii) není dostačující na podporu tvrzení, že dva přípravky jsou nepodobné, nebo

— jsou mezi nimi rozdíly ve výrobní technologii, které mají zásadní vliv na biologické vlastnosti a/nebo biologický účinek významné pro zamýšlený léčebný účinek a/nebo atributy bezpečnosti daného přípravku.

3.2. Léčivé přípravky pro genovou terapii: Dva léčivé přípravky pro genovou terapii se nepovažují za podobné, pokud jsou mezi nimi rozdíly v léčebné sekvenci, virovém vektoru, systému přenosu, regulačních sekvencích nebo výrobní technologii, které mají zásadní vliv na biologické vlastnosti a/nebo biologický účinek významné pro zamýšlený léčebný účinek a/nebo atributy bezpečnosti daného přípravku.

Rozdíly v léčebné sekvenci, které nemají zásadní vliv na zamýšlený léčebný účinek, nejsou dostačující na podporu tvrzení, že dva léčivé přípravky pro genovou terapii jsou nepodobné.

3.3. Geneticky modifikované buňky. Použijí se kritéria podle bodů 3.1 a 3.2.

4. Radiofarmaka

Stejná účinná látka radiofarmaka nebo látka lišící se od původní radionuklidem, ligandem, místem značení nebo mechanismem včlenění radionuklidu do molekuly za předpokladu, že účinkuje stejným mechanismem, se považují za podobné látky.“

Článek 2

Vstup v platnost a použitelnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 29. května 2018.

Za Komisi
předseda
Jean-Claude JUNCKER