II.

(Nezakonodavni akti)

UREDBE

UREDBA KOMISIJE (EU) 2018/781

od 29. svibnja 2018.

o izmjeni Uredbe (EZ) br. 847/2000 u pogledu definicije pojma „sličan lijek”

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti ([1]), a posebno njezin članak 8. stavak 4.,

budući da:

(1) Uredba (EZ) br. 141/2000 donesena je u cilju promicanja istraživanja u području rijetkih bolesti. Zahvaljujući toj uredbi poduzećima koja razvijaju lijekove za rijetke bolesti nude se izgledi za dobivanje isključivog prava stavljanja u promet na određen broj godina.

(2) Uredbom Komisije (EZ) br. 847/2000 ([2]) utvrđuje se definicija pojma „sličan lijek”, koja obuhvaća posebne slučajeve kojima se definira koje se vrste proizvoda trebaju smatrati sličnima u svrhu provedbe članka 8. Uredbe (EZ) br. 141/2000. Tu bi definiciju trebalo ažurirati u svjetlu novih znanstvenih i tehničkih spoznaja, osobito zbog velikih promjena u području bioloških lijekova, a posebno lijekova za naprednu terapiju, i s obzirom na iskustvo stečeno u uređenju i uvrštavanju lijekova u skupinu lijekova za rijetke bolesti.

(3) Osim toga, postoji potreba za jasnim definiranjem pojma „osnovna svojstva molekulske strukture”, koji se upotrebljava u definiciji pojma „slična aktivna tvar”, koji se pak upotrebljava u definiciji pojma „sličan lijek”. Kada je riječ o biološkim lijekovima, definicija „osnovnih svojstava molekulske strukture” obuhvaća određene molekulske promjene koje znatno pozitivno utječu na funkcionalne karakteristike aktivne tvari i koje bi utjecale na to smatraju li se proizvodi sličnima ili ne. Međutim, za naprednu terapiju nije moguće u potpunosti odrediti osnovna svojstva molekulske strukture lijekova. Stoga, u slučaju lijekova za naprednu terapiju sličnost između dvije aktivne tvari trebalo bi ocijeniti na temelju bioloških i funkcionalnih karakteristika.

(4) Definiciju „aktivne tvari” trebalo bi izbrisati jer se člankom 8. stavkom 4. Uredbe (EZ) br. 141/2000 Komisiju ne ovlašćuje za definiranje pojma „aktivne tvari”. Pojam „aktivna tvar” pravno je definiran u članku 1. stavku 3. točki (a) Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([3]), a područje primjene i svrha članka 3. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 847/2000 odnose se na definicije pojmova „sličan lijek” i „klinička superiornost”.

([1]) SL L 18, 22.1.2000., str. 1.
([2]) Uredba Komisije (EZ) br. 847/2000 od 27. travnja 2000. o utvrđivanju odredbi za provedbu kriterija za uvrštenje lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti te definicije pojmova „sličan lijek” i „klinička superiornost” (SL L 103, 28.4.2000., str. 5.).
([3]) Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

(5) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

U članku 3. stavku 3. Uredbe (EZ) br. 847/2000 uvodna rečenica i točke (a), (b) i (c) zamjenjuju se sljedećim:

„Za potrebe primjene članka 8. Uredbe (EZ) br. 141/2000 o lijekovima za rijetke bolesti, primjenjuju se sljedeće definicije:

(a) izbrisano;

(b) ‚sličan lijek' znači lijek koji sadržava aktivnu tvar sličnu tvarima sadržanima u trenutačno odobrenom lijeku za rijetke bolesti, koja je namijenjena istoj terapijskoj indikaciji;

(c) ‚slična aktivna tvar' znači istovjetna aktivna tvar ili aktivna tvar s istim osnovnim svojstvima molekulske strukture (ali ne nužno s potpuno istovjetnim svojstvima molekulske strukture), koja ima isti mehanizam djelovanja. Međutim, u slučaju lijekova za naprednu terapiju, za koje nije moguće u potpunosti definirati osnovna svojstva molekulske strukture, sličnost između dvije aktivne tvari ocjenjuje se na temelju bioloških i funkcionalnih karakteristika.

Za potrebe primjene točke (c), sljedeće se primjenjuje na:

(1) kemijske lijekove

Osnovna svojstva molekulske strukture relevantne su strukturne komponente aktivne tvari. One mogu biti cijela molekula ili jedan njezin dio. Istovjetnost osnovnih svojstava molekulske strukture između dvije ili više molekula utvrdit će se usporedbom njihovih struktura;

(1.1) Sličnima se smatraju izomeri, mješavine izomera, kompleksi, esteri, eteri, soli i derivati izvorne aktivne tvari ili aktivna tvar koja se od izvorne aktivne tvari razlikuje samo u pogledu manjih odstupanja u molekulskoj strukturi, kao što je strukturni analog;

(1.2) Sintetske polinukleotidne jednolančane i dvolančane tvari koje se sastoje od dva ili više različitih nukleotida koji se:

— bitno ne razlikuju u nukleotidnom slijedu purinske i pirimidinske baze odnosno njihovih derivata smatraju se sličnima. Stoga se nukleotidne antisens ili ometajuće tvari, kod kojih dodavanje, zamjena ili gubitak nukleotida znatno ne utječu na kinetiku hibridizacije s ciljnim mjestom obično smatraju sličnima;

— strukturno razlikuju s obzirom na promjene u šećerima okosnice riboze ili deoksiriboze ili zamjenu šećera okosnice sintetičkim analozima obično se smatraju sličnima. Nukleotidne antisens ili ometajuće tvari kod kojih odstupanja u pogledu riboze ili deoksiriboze znatno ne utječu na kinetiku hibridizacije s ciljnim mjestom, obično se smatraju sličnima;

(2) biološke lijekove (osim lijekova za naprednu terapiju)

Osnovna svojstava molekulske strukture sastavni su dijelovi aktivne tvari koji su bitni za funkcionalne karakteristike te tvari. Osnovna svojstava molekulske strukture mogu se sastojati od terapijskog dijela ili terapijskog dijela u kombinaciji s dodatnim strukturnim elementom ili više njih, koji znatno pozitivno utječu funkcionalnim karakteristikama aktivne tvari.

Ti dodatni strukturni elementi mogu biti konjugirani, spojeni ili na drugi način povezani s terapijskim dijelom ili mogu biti proširenje bjelančevinaste okosnice terapijskog dijela s dodatnim aminokiselinama. Tvari sa strukturnim elementima za koje se upotrebljavaju slične metode tehnologije promjene ili konjugacije obično se smatraju sličnima.

Biološke aktivne tvari koji se razlikuju od izvorne biološke tvari samo u pogledu manjih odstupanja u molekulskoj strukturi smatraju se sličnima;

(2.1) Bjelančevinaste tvari:

ako se razlikuju u strukturi zbog posttranslacijskih događaja (kao što su različiti obrasci glikozilacije), obično se smatraju sličnima. Međutim, iznimno se može dogoditi da se određenim posttranslacijskim promjenama dobije tvar koja se ne smatra sličnom ako se time znatno utjecalo na funkcionalne karakteristike tvari.

Ako se tvari znatno ne razlikuju u slijedu aminokiselina, one se obično smatraju sličnima. Zato se dvije farmakološki srodne bjelančevinaste tvari iz iste skupine (koje se primjerice razlikuju u pogledu N-terminalnog metionina, prirodno dobivenih bjelančevina ili bjelančevina dobivenih iz rDNA-a ili drugih manje važnih varijanti) obično smatraju sličnima. Međutim, može se dogoditi da se dodavanjem strukturnog elementa dobiju tvari koje se ne smatraju sličnima jer se time znatno utjecalo na funkcionalne karakteristike tvari.

Monoklonalna antitijela koja se vežu za isti ciljni epitop obično se smatraju sličnima. Međutim, za dva konjugata monoklonalnih antitijela ili fuzijskih bjelančevina može se utvrditi da nisu slični ako su sljedovi regija koje određuju komplementarnost antitijela ili dodatni strukturni element konjugiranog monoklonskog antitijela različiti.

(2.2) Polisaharidne tvari:

ako tvari imaju istovjetni niz saharidnih jedinica, čak i ako broj jedinica varira obično se smatraju sličnima.

Konjugirano polisaharidno cjepivo u usporedbi s nekonjugiranim polisaharidnim cjepivom koje sadržava isti antigen smatra se tvari koja nije slična;

(3) lijekove za naprednu terapiju

(3.1) lijekove za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama: dva povezana lijeka koji se temelje na stanicama nisu slična ako:

— postoje razlike u sirovinama ili u konačnom sastavu proizvoda koje znatno utječu na biološke karakteristike i/ili biološko djelovanje relevantno za željeni terapijski učinak i/ili sigurnosna svojstva proizvoda. Različit izvor sirovina (na primjer kao u slučaju autologni lijekova za naprednu terapiju) nije dostatan kako bi se potkrijepila tvrdnja da dva proizvoda nisu slična; ili

— postoje razlike u proizvodnoj tehnologiji koje znatno utječu na biološke karakteristike i/ili biološko djelovanje relevantno za željeni terapijski učinak i/ili sigurnosna svojstva proizvoda;

(3.2) lijekove za gensku terapiju: dva lijeka za gensku terapiju ne smatraju se sličnima kada postoje razlike u terapijskom slijedu, virusnom vektoru, prijenosnom sustavu, regulatornim sljedovima ili proizvodnoj tehnologiji koji znatno utječu na biološke karakteristike i/ili biološko djelovanje relevantno za željeni terapijski učinak i/ili sigurnosna svojstva proizvoda.

Razlike u terapijskim sljedovima koje ne utječu znatno na željeni terapijski učinak nisu dostatne kako bi se potkrijepila tvrdnja da dva lijeka za gensku terapiju nisu slična;

(3.3) genetski modificirane stanice. Primjenjuju se razmatranja iz točaka 3.1. i 3.2.

(4) radiofarmaceutske lijekove

Ista radiofarmaceutska aktivna tvar ili ona koja se od izvorne razlikuje u radionuklidu, ligandu, mjestu označivanja ili mehanizmu kojim se molekula i radionuklid povezuju, uz uvjet da imaju isti mehanizam djelovanja smatraju se sličnim tvarima.”

Članak 2.

Stupanje na snagu i primjena

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 29. svibnja 2018.

Za Komisiju
Predsjednik
Jean-Claude JUNCKER