II

(Neleģislatīvi akti)

REGULAS

KOMISIJAS REGULA (ES) 2018/781

(2018. gada 29. maijs),

ar ko groza Regulu (EK) Nr. 847/2000 attiecībā uz jēdziena "līdzīgas zāles" definīciju

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 1999. gada 16. decembra Regulu (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai ([1]) un jo īpaši tās 8. panta 4. punktu,

tā kā:

(1) Regula (EK) Nr. 141/2000 tika pieņemta, lai sekmētu pētniecību reto slimību jomā. Uzņēmumiem, kas izstrādā zāles reti sastopamu slimību ārstēšanai, tā piedāvā perspektīvu iegūt tirgus izņēmuma tiesības uz vairākiem gadiem.

(2) Komisijas Regulā (EK) Nr. 847/2000 ([2]) ir sniegta jēdziena "līdzīgas zāles" definīcija, kas ietver īpašus gadījumus, nosakot kādas zāles uzskatāmas par līdzīgām Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta piemērošanas nolūkā. Šī definīcija būtu jāatjaunina, ņemot vērā jaunākās zinātnes un tehnikas atziņas, jo īpaši saistībā ar būtiskiem pavērsieniem bioloģisko zāļu jomā, tostarp uzlabotas terapijas zāļu jomā, un ņemot vērā pieredzi, kas gūta attiecībā uz zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusa piešķiršanu un regulēšanu.

(3) Turklāt ir nepieciešams skaidri definēt jēdzienu "molekulārās struktūras pamatiezīmes", kas ir izmantots jēdziena "līdzīga aktīvā viela" definīcijā, kas savukārt ir izmantots jēdziena "līdzīgas zāles" definīcijā. Attiecībā uz bioloģiskām zālēm jēdziena "molekulārās struktūras pamatiezīmes" definīcija aptver dažas molekulāras modifikācijas, kas būtiski ietekmē aktīvās vielas funkcionālās īpašības, kas varētu ietekmēt to, vai zāles ir vai nav uzskatāmas par līdzīgām. Tomēr molekulārās struktūras pamatiezīmes nevar pilnībā identificēt uzlabotas terapijas zālēm. Tāpēc attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm līdzība starp divām aktīvajām vielām būtu jānovērtē, pamatojoties uz bioloģiskajām un funkcionālajām īpašībām.

(4) Jēdziena "aktīvā viela" definīcija būtu jāsvītro, jo ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 4. punktu Komisijai nav piešķirtas pilnvaras definēt jēdzienu "aktīvā viela". Jēdziens "aktīvā viela" ir juridiski definēts Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/83/EK ([3]) 1. panta 3.a punktā, un Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. panta 3. punkta piemērošanas joma un mērķis ir saistīts ar jēdzienu "līdzīgas zāles" un "klīniskais pārākums" definīcijām.

([1]) OV L 18, 22.1.2000., 1. lpp.
([2]) Komisijas 2000. gada 27. aprīļa Regula (EK) Nr. 847/2000, ar ko izklāsta noteikumus kritēriju īstenošanai, lai zālēm piešķirtu zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusu, un jēdzienu "līdzīgas zāles" un "klīniskais pārākums" definīcijas (OV L 103, 28.4.2000., 5. lpp.).
([3]) Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīva 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.).

(5) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Cilvēkiem paredzētu zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. panta 3. punkta ievadfrāzi un a), b) un c) apakšpunktu aizstāj ar šādiem:

"Lai piemērotu 8. pantu Regulā (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, piemēro šādas definīcijas:

a) svītrots;

b) "līdzīgas zāles" ir zāles, kas satur aktīvo vielu vai vielas, kas līdzīgas tām, kuras satur pašlaik apstiprinātas zāles reti sastopamu slimību ārstēšanai, un kas paredzētas tām pašām terapeitiskajām indikācijām;

c) "līdzīga aktīvā viela" ir identiska aktīvā viela vai aktīvā viela ar tādām pašām molekulārās struktūras pamatiezīmēm (bet ne obligāti ar visām vienādām molekulārās struktūras iezīmēm), kas iedarbojas tādā pašā veidā. Tomēr attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm, kurām molekulārās struktūras pamatiezīmes nevar pilnībā noteikt, līdzību starp divām aktīvajām vielām novērtē, pamatojoties uz bioloģiskajām un funkcionālajām īpašībām.

Iepriekš minētā c) apakšpunkta piemērošanas nolūkā, piemēro šādus noteikumus:

1) Ķīmiskie preparāti

Molekulārās struktūras pamatiezīmes ir aktīvās vielas nozīmīgie struktūrālie komponenti. Tie var būt visa molekula vai daļa no tās. To, vai divu vai vairāku molekulu molekulārās struktūras pamatiezīmes ir vienādas, noteiks, salīdzinot to struktūras.

1.1) Par līdzīgiem uzskata izomērus, izomēru maisījumus, salikumus, esterus, ēterus, sāļus un sākotnējās aktīvās vielas atvasinājumus vai aktīvo vielu, kas atšķiras no sākotnējās aktīvās vielas tikai ar nelielām izmaiņām molekulārajā struktūrā, piemēram, strukturālu analogu.

1.2) Sintētiskas polinukleotīda vielas (vienķēdes vai dubultspirāliskas), kas sastāv no diviem vai vairākiem atsevišķiem nukleotīdiem, ja

— atšķirības purīna un pirimidīna bāzes vai to atvasinājumu nukleotīdu sekvencē nav būtiskas, uzskata par līdzīgām. Tādēļ antisensa vai traucējošas nukleotīdu vielas, kam nukleotīda pievienošana, aizstāšana vai atņemšana būtiski neskar hibridizācijas kinētiku, parasti uzskata par līdzīgām,

— ir atšķirības struktūrā, kas saistītas ar izmaiņām ribozes vai dezoksiribozes skeleta cukuros vai ar skeleta cukuru aizstāšanu ar sintētiskiem analogiem, parasti uzskata par līdzīgām. Antisensa vai traucējošas nukleotīdu vielas, kam izmaiņas (dezoksi)ribozē būtiski neskar hibridizācijas kinētiku, parasti uzskata par līdzīgām.

2) Bioloģiskas zāles (izņemot uzlabotas terapijas zāles)

Molekulārās struktūras pamatiezīmes ir aktīvās vielas strukturālie komponenti, kas ir nozīmīgi šīs vielas funkcionālajām īpašībām. Molekulārās struktūras pamatiezīmes var veidot terapeitiska sastāvdaļa vai terapeitiska sastāvdaļa kopā ar papildu struktūrelementu(-iem), kas būtiski ietekmē aktīvās vielas funkcionālās īpašības.

Šāds(-i) papildu struktūrelements(-i) var būt konjugēts(-i), sapludināts(-i) vai citādi saistīts(-i) ar terapeitisko sastāvdaļu vai tas var būt terapeitiskās sastāvdaļas olbaltumvielas skeleta pagarinājums ar papildu aminoskābēm. Vielas ar struktūrelementiem, kam izmanto līdzīgas modifikācijas vai konjugācijas tehnoloģiju metodes, parasti uzskata par līdzīgām vielām.

Bioloģiski aktīvās vielas, kas atšķiras no sākotnējās bioloģiskās vielas tikai ar nelielām izmaiņām molekulārajā struktūrā, uzskata par līdzīgām.

2.1) Olbaltumvielām līdzīgas vielas

Ja atšķirība vielu struktūrā radusies pēctranslācijas notikumu rezultātā (piemēram, dažādas glikozilācijas modeļi), vielas parasti uzskata par līdzīgām. Tomēr izņēmuma kārtā dažu pēctranslācijas izmaiņu rezultātā var rasties nelīdzīga viela, ja šīs izmaiņas būtiski ietekmē vielas funkcionālās īpašības.

Ja atšķirība aminoskābju sekvencē nav būtiska, vielas parasti uzskata par līdzīgām. Tādēļ divas farmakoloģiski radniecīgas vienas grupas olbaltumvielas (piemēram, tām ir atšķirības, kas saistītas, piem., ar N-termināla metionīnu, dabiski iegūtām vai no rDNS iegūtām olbaltumvielām, vai citas nelielas izmaiņas) parasti uzskata par līdzīgām. Tomēr, pievienojot papildu struktūrelementu, var rasties vielas, kas uzskatāmas par nelīdzīgām, ja šāda pievienošana būtiski ietekmē šīs vielas funkcionālās īpašības.

Monoklonālās antivielas, kas saistījušās pie viena un tā paša mērķa epitopa, parasti uzskata par līdzīgām. Tomēr divus monoklonālo antivielu konjugātus vai sapludinātas olbaltumvielas varētu uzskatīt par nelīdzīgām, ja atšķiras antivielas *CDR* (komplementaritāti noteicošie reģioni) sekvences vai konjugētās monoklonālās antivielas papildu struktūrelements.

2.2) Polisaharīda vielas

Ja vielām atkārtojas identiskas saharīda vienības (pat ja vienību skaits atšķiras), tās parasti uzskata par līdzīgām.

Konjugēta polisaharīdu vakcīna salīdzinājumā ar nekonjugētu polisaharīdu vakcīnu, kas satur to pašu antigēnu, tiek uzskatīta par nelīdzīgu vielu.

3) Uzlabotas terapijas zāles

3.1) Uz šūnām balstītas uzlabotas terapijas zāles. Divas radniecīgas uz šūnām balstītas zāles nav līdzīgas, ja:

— zāļu izejmateriālos vai galīgajā sastāvā ir atšķirības, kas būtiski ietekmē bioloģiskās īpašības un/vai bioloģisko aktivitāti, kas ir nozīmīga zāļu paredzētajai terapeitiskajai iedarbībai un/vai drošuma īpašībām. Izejmateriālu dažādā izcelsme (piemēram, kā autologu uzlabotas terapijas zāļu gadījumā) nav pietiekams pamats apgalvojumam, ka divas zāles ir nelīdzīgas; vai

— ražošanas tehnoloģijā ir atšķirības, kas būtiski ietekmē bioloģiskās īpašības un/vai bioloģisko aktivitāti, kas ir nozīmīga zāļu paredzētajai terapeitiskajai iedarbībai un/vai drošuma īpašībām.

3.2) Gēnu terapijas zāles. Divas gēnu terapijas zāles neuzskata par līdzīgām, ja pastāv atšķirības terapeitiskajā sekvencē, virālajos vektoros, pārneses sistēmā, regulētājsekvencēs vai ražošanas tehnoloģijā, kas būtiski ietekmē bioloģiskās īpašības un/vai bioloģisko aktivitāti, kas ir nozīmīga zāļu paredzētajai terapeitiskajai iedarbībai un/vai drošuma īpašībām.

Atšķirības terapeitiskajā sekvencē, kas būtiski neietekmē paredzēto terapeitisko iedarbību, nav pietiekams pamats apgalvojumam, ka divas gēnu terapijas zāles ir nelīdzīgas.

3.3) Ģenētiski modificētas šūnas. Piemēro 3.1. un 3.2. punkta apsvērumus.

4) Radiofarmaceitiskas zāles

Tādu pašu radiofarmaceitisku aktīvo vielu vai tādu vielu, kas atšķiras no sākotnējās vielas ar radionuklīdu, ligandu, iezīmēšanas vietu vai molekulas-radionuklīda savienojumu mehānismā, kas saista molekulu un radionuklīdu, ar nosacījumu, ka tā iedarbojas tādā pašā veidā, uzskata par līdzīgām vielām."

2. pants

Stāšanās spēkā un piemērošana

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2018. gada 29. maijā

Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs
Jean-Claude JUNCKER