II

(Nelegislatívne akty)

NARIADENIA

NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2018/781

z 29. mája 2018,

ktorým sa mení nariadenie (ES) č. 847/2000, pokiaľ ide o vymedzenie pojmu „podobný liek“

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 zo 16. decembra 1999 o liekoch na ojedinelé ochorenia ([1]), a najmä na jeho článok 8 ods. 4,

keďže:

(1) Nariadenie (ES) č. 141/2000 bolo prijaté s cieľom podporiť výskum v oblasti zriedkavých chorôb. Pre podniky, ktoré vyvíjajú lieky na ojedinelé ochorenia, z neho vyplýva možnosť získať na isté niekoľkoročné obdobie výhradné právo na trhu.

(2) V nariadení Komisie (ES) č. 847/2000 ([2]) sa uvádza definícia pojmu „podobný liek“, v ktorej sú zahrnuté konkrétne prípady s vymedzením, aké lieky sa majú považovať za podobné na účely uplatňovania článku 8 nariadenia (ES) č. 141/2000. Toto vymedzenie pojmu by sa malo aktualizovať vzhľadom na nové vedecké a technické poznatky, predovšetkým s prihliadnutím na významné vývojové trendy v oblasti biologických liekov, najmä liekov na inovatívnu liečbu, ako aj vzhľadom na skúsenosti získané v súvislosti so zaraďovaním liekov medzi lieky na ojedinelé ochorenia a ich reguláciou.

(3) Okrem toho treba jasne vymedziť pojem „hlavné znaky molekulovej štruktúry“ v rámci vymedzenia pojmu „podobná účinná látka“, ktorý sa zase používa vo vymedzení pojmu „podobný liek“. Pokiaľ ide o biologické lieky, vo vymedzení pojmu „hlavné znaky molekulovej štruktúry“ sa musia zachytiť určité molekulové modifikácie významne prispievajúce k funkčným vlastnostiam danej účinnej látky, ktorá by mala vplyv na to, či dané lieky možno považovať za podobné. V prípade liekov na inovatívnu liečbu však hlavné znaky molekulovej štruktúry nemožno celkom presne určiť. Preto by sa v prípade liekov na inovatívnu liečbu mala posudzovať podobnosť dvoch účinných látok na základe ich biologických a funkčných vlastností.

(4) Vymedzenie pojmu „účinná látka“ by sa malo vypustiť, keďže na základe článku 8 ods. 4 nariadenia (ES) č. 141/2000 Komisia nie je oprávnená vymedziť pojem „účinná látka“. Pojem „účinná látka“ je právne vymedzený v článku 1 ods. 3 písm. a) smernice 2001/83/ES ([3]) a rozsah pôsobnosti a účel článku 3 ods. 3 nariadenia (ES) č. 847/2000 sa týkajú vymedzenia pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“.

([1]) Ú. v. ES L 18, 22.1.2000, s. 1.
([2]) Nariadenie Komisie (ES) č. 847/2000 z 27. apríla 2000, ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá ku kritériám na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia a definície pojmov „podobný liek“ a „klinická nadradenosť“ (Ú. v. ES L 103, 28.4.2000, s. 5).
([3]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67).

(5) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

V článku 3 ods. 3 nariadenia (ES) č. 847/2000 sa úvodná veta a písmená a), b) a c) nahrádzajú takto:

„Na účely vykonávania článku 8 nariadenia (ES) č. 141/2000 o liekoch na ojedinelé ochorenia sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

a) vypúšťa sa;

b) „podobný liek“ je liek obsahujúci účinnú látku alebo látky podobné tým, ktoré obsahuje v súčasnosti registrovaný liek na ojedinelé ochorenia, a ktorý je určený na tú istú terapeutickú indikáciu;

c) „podobná účinná látka“ je totožná účinná látka alebo účinná látka s rovnakými hlavnými znakmi molekulovej štruktúry (ale nie nevyhnutne so všetkými rovnakými znakmi molekulovej štruktúry), ktorá má rovnaký mechanizmus účinku. V prípade liekov na inovatívnu liečbu, pri ktorých nemožno celkom presne určiť hlavné znaky molekulovej štruktúry, sa musí posudzovať podobnosť dvoch účinných látok, a to na základe biologických a funkčných vlastností.

Na účely uplatňovania uvedeného písmena c) platia nasledujúce ustanovenia pre:

1. Chemické lieky

Hlavné znaky molekulovej štruktúry sú príslušné štrukturálne zložky účinnej látky. Môže ísť o celú molekulu alebo jej časť. Porovnaním štruktúr dvoch alebo viacerých molekúl sa zistí, či majú rovnaké hlavné znaky molekulovej štruktúry.

1.1. Za podobné sa považujú izoméry, zmesi izomérov, komplexy, estery, étery, soli a deriváty pôvodnej účinnej látky alebo účinná látka, ktorá sa odlišuje od pôvodnej účinnej látky len nepatrnými zmenami v molekulovej štruktúre, ako je napríklad štrukturálny analóg.

1.2. Za podobné sa považujú syntetické polynukleotidy alebo látky, ktoré ich obsahujú, a to jednoreťazcové či dvojreťazcové, pozostávajúce z dvoch alebo viacerých odlišných nukleotidov, kde:

— neexistuje závažný rozdiel v nukleotidovej sekvencii purínových a pyrimidínových báz alebo ich derivátov. Preto v súvislosti s tzv. antisensnými alebo interferujúcimi nukleotidmi alebo látkami, ktoré ich obsahujú, sa za bežných okolností za podobné považuje pridanie, nahradenie alebo vypustenie nukleotidu, ktorým sa významne neovplyvní kinetika hybridizácie s cieľovou molekulou;

— v dôsledku rozdielu v štruktúre súvisiaceho s modifikáciami ribózových alebo deoxyribózových jednotiek, ktoré tvoria hlavné reťazce, alebo s nahradením týchto stavebných cukrov syntetickými analógmi, sa dané látky za bežných okolností považujú za podobné. V súvislosti s tzv. antisensnými alebo interferujúcimi nukleotidmi alebo látkami, ktoré ich obsahujú, by sa za bežných okolností za podobné považovali zmeny (deoxy)ribózy, ktoré významne neovplyvňujú kinetiku hybridizácie s cieľovou molekulou.

2. Biologické lieky (iné ako lieky na inovatívnu liečbu)

Hlavné znaky molekulovej štruktúry sú štrukturálne zložky účinnej látky, ktoré sú relevantné pre funkčné vlastnosti danej látky. Hlavné znaky molekulovej štruktúry môžu pozostávať z terapeuticky účinnej zložky alebo terapeuticky účinnej zložky v kombinácii s pridaným štrukturálnym prvkom(-ami), ktorý významne prispieva k funkčným vlastnostiam predmetnej účinnej látky.

Tento pridaný štrukturálny prvok(-y) sa môže s terapeuticky účinnou zložkou spojiť konjugáciou, fúziou alebo iným spôsobom, alebo môže predstavovať rozšírenie hlavného bielkovinového reťazca terapeuticky účinnej zložky, a to pridaním ďalších aminokyselín. V prípade látok so štrukturálnymi prvkami, pri ktorých sa využívajú podobné metódy modifikácie alebo technológie konjugácie, dochádza za bežných okolností k vzniku podobných látok.

Za podobné sa považujú biologické účinné látky, ktoré sa líšia od pôvodnej biologickej látky len nepatrnými zmenami v molekulovej štruktúre.

2.1. Látky obsahujúce bielkoviny:

Ak je ich vzájomný rozdiel v štruktúre spôsobený post-translačnými procesmi (ako sú rôzne modely glykozylácie), látky sa za bežných okolností považujú za podobné. Výnimočne však môžu niektoré post-translačné modifikácie viesť k vzniku nepodobnej látky, ak má daná modifikácia významný vplyv na funkčné vlastnosti látky.

Ak rozdiel v sekvencii aminokyselín nie je významný, látky sa za bežných okolností považujú za podobné. Preto sa dve farmakologicky príbuzné látky obsahujúce bielkoviny z rovnakej skupiny (napríklad látky vyznačujúce sa rozdielmi, ktoré sa týkajú napr. N-terminálneho metionínu, prirodzene získaných bielkovín oproti bielkovinám získaným metódou r-DNA alebo iných vedľajších variantov) za bežných okolností považujú za podobné. V dôsledku pridania štrukturálneho prvku však môže dôjsť k vzniku látok, ktoré sa považujú za nepodobné, ak sa jeho pridaním významne ovplyvnia funkčné vlastnosti látky.

Monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na rovnaký cieľový epitop, sa za bežných okolností považujú za podobné. Dva konjugáty monoklonálnej protilátky alebo fúzne bielkoviny by sa však mohli považovať za nepodobné, ak boli rozdielne buď sekvencie oblasti determinujúcej komplemenaritu (Complementary Determining Region, CDR) danej protilátky alebo pridaný štrukturálny prvok konjugovanej monoklonálnej protilátky.

2.2. Polysacharidové látky:

Ak majú dané látky totožné repetitívne sacharidové jednotky, hoci sa počet týchto jednotiek rôzni, za bežných okolností sa považujú za podobné.

Očkovacia látka obsahujúca konjugované polysacharidy sa v porovnaní s očkovacou látkou, ktorá obsahuje nekonjugované polysacharidy s obsahom rovnakej protilátky, považuje za nepodobnú látku.

3. Lieky na inovatívnu liečbu

3.1. Lieky na inovatívnu liečbu na báze buniek: Dva obdobné lieky na báze buniek nie sú podobné, ak:

— existujú rozdiely vo východiskových materiáloch alebo konečnom zložení lieku, ktoré majú významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku. Na podporu tvrdenia, že dané dva lieky si nie sú podobné, nepostačuje rozdielny východiskový materiál (napr. v prípade autológnych liekov na inovatívnu liečbu), alebo

— existujú rozdiely vo výrobnej technológii, čo má významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku.

3.2. Lieky na génovú terapiu: Dva lieky na génovú terapiu sa nepovažujú za podobné, ak existujú rozdiely v terapeutickej sekvencii, vírusovom vektore, systéme transferu, regulačných sekvenciách alebo výrobnej technológii, ktoré majú významný vplyv na biologické vlastnosti a/alebo biologickú aktivitu, ktoré sú relevantné z hľadiska zamýšľaného terapeutického účinku a/alebo bezpečnostných atribútov lieku.

Na podporu tvrdenia, že dané dva lieky na génovú terapiu si nie sú podobné, nepostačujú rozdiely v terapeutickej sekvencii bez významného vplyvu na zamýšľaný terapeutický účinok.

3.3. Geneticky modifikované bunky: Uplatňujú sa hľadiská uvedené v bodoch 3.1 a 3.2.

4. Rádiofarmaká

Rovnaká rádiofarmaceutická účinná látka alebo látka, ktorá sa líši od pôvodnej látky rádionuklidom, ligandom, miestom značenia alebo spôsobom väzby rádionuklidu na molekulu sa považuje za rovnakú látku, ak má rovnaký mechanizmus účinku.“

Článok 2

Nadobudnutie účinnosti a uplatňovanie

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 29. mája 2018

Za Komisiu

predseda

Jean-Claude JUNCKER