

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) 2018/781**2019/EES/6/07****frá 29. maí 2018****um breytingu á reglugerð (EB) nr. 847/2000 að því er varðar skilgreiningu á hugtakinu „samsvarandi lyf“ (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 frá 16. desember 1999 um lyf við fátíðum sjúkdómum (1), einkum 4. mgr. 8. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Reglugerð (EB) nr. 141/2000 var samþykkt til að stuðla að rannsóknum á sviði sjaldgæfra sjúkdóma. Með henni býðst fyrirtækjum sem þróa lyf við fátíðum sjúkdómum möguleiki á því að fá einkarétt á markaði í tiltekinn fjölda ára.
- 2) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 (2) er gefin skilgreining á hugtakinu „samsvarandi lyf“ sem inniheldur sértæk dæmi sem skilgreina hvers konar vörur skuli teljast samsvarandi að því er varðar beitingu 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000. Uppfæra ætti þá skilgreiningu í ljósi nýrrar vísinda- og tækniþekkingar, einkum vegna umfangsmikillar þróunar á sviði líffræðilegra lyfja og sér í lagi hátæknimeðferðarlyfja, og í ljósi reynslu fenginnar af tilnefningu lyfja við fátíðum sjúkdómum og reglusetningar um þau.
- 3) Að auki er þörf á skýrri skilgreiningu á hugtakinu „sameindabygging í höfuðatriðum“ sem er notað í skilgreiningunni á hugtakinu „samsvarandi virkt efni“ sem er síðan notað í skilgreiningunni á hugtakinu „samsvarandi lyf“. Að því er varðar líffræðileg lyf skal skilgreiningin á „sameindabyggingu í höfuðatriðum“ ná til tiltekinnar breytinga á sameindabyggingu sem eru stór hluti af starfrænum eiginleikum virka efnisins sem myndu hafa áhrif á hvort vörurnar teljist vera samsvarandi. Að því er varðar hátæknimeðferðarlyf er hins vegar ekki hægt að tilgreina höfuðatriði sameindabyggingarinnar að fullu. Því ætti að meta líkindi með tveimur virkum eignum á grundvelli líffræðilegra og starfrænna eiginleika ef um er að ræða hátæknimeðferðarlyf.
- 4) Þar sem framkvæmdastjórninni er ekki falið vald til þess að skilgreina hugtakið „virkt efni“ í 4. mgr. 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 ætti að fella skilgreininguna á „virku efni“ brott. Hugtakið „virkt efni“ er löglega skilgreint í a-lið 3. mgr. 1. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB (3) og gildissvið og tilgangur 3. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 847/2000 tengjast skilgreiningunum á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klínískir yfirburðir“.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 132, 30.5.2018, bls. 1. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 238/2018 frá 5. desember 2018 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stjtið. EB L 18, 22.1.2000, bls. 1.

(2) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 frá 27. apríl 2000 þar sem mælt er fyrir um beitingu viðmiðana sem lyf þurfa að uppfylla til að nefnast lyf við fátíðum sjúkdómum og skilgreiningar á hugtökunum „samsvarandi lyf“ og „klínískir yfirburðir“ (Stjtið. EB L 103, 28.4.2000, bls. 5).

(3) Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67).

- 5) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um mannalyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Í stað inngangsmálsliðar og a-, b- og c- liðar 3. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 847/2000 komi eftirfarandi:

„Að því er varðar beitingu 8. gr. reglugerðar (EB) nr. 141/2000 um lyf við fátíðum sjúkdómum gilda eftirfarandi skilgreiningar:

- a) felldur brott,
- b) „samsvarandi lyf“: lyf sem í er eitt eða fleiri samsvarandi virk efni og eru í lyfi við fátíðum sjúkdómum sem þegar hefur verið leyft og sem er ætlað fyrir sömu ábendinguna,
- c) „samsvarandi virkt efni“: sams konar virkt efni eða virkt efni með sömu sameindabyggingu í höfuðatriðum (en ekki endilega sömu sameindabygginguna í öllum atriðum) og sem hefur sama verkunarhátt. Ef hins vegar er um að ræða hátæknimeðferðarlyf með höfuðatriði í sameindabyggingu sem er ekki hægt að skilgreina að fullu ætti að meta líkindi með tveimur virkum efnum á grundvelli líffræðilegra og starfrænna eiginleika.

Við beitingu c-liðar hér á undan gildir eftirfarandi fyrir:

1) Efnafraðileg lyf

Höfuðatriði sameindabyggingar eru mikilvægustu byggingarefni virks efnis. Þau geta verið sameindin öll eða hluti af henni. Greint er hvort höfuðatriði sameindabyggingar séu hin sömu í tveimur eða fleiri sameindum með samanburði á byggingu þeirra.

1.1) Hverfur, blanda hverfna, flókar, estrar, etrar, sölt og afleiður upprunalega virka efnisins eða virkt efni sem er ólíkt upprunalega virka efninu einungis að því er varðar minniháttar breytingar í sameindabyggingunni, eins og efni með hliðstæða byggingu, skulu teljast samsvarandi.

1.2) Tilbúin fjölnúkleótíð, ein- eða tvíþátta, úr tveimur eða fleiri sérstökum núkleótíðum, ef:

- ekki er mikill munur á núkleótíðröð þurín- og þýrimídínbasanna eða afleiða þeirra, skulu teljast samsvarandi. Efni sem eru andþáttaraðir eða inngripsnúkleótíð eru því yfirleitt talin samsvarandi svo fremi hreyfifræði þáttatengingar við markröðina sé ekki marktækt háð því að viðbót, útskipting eða brottfall verði á núkleótíðum,
- sá munur á byggingu þeirra sem tengist breytingum á grind ríbósasykru eða deoxýríbósasykru eða því að sykrum á grindinni er skipt út fyrir tilbúin hliðstæð efni leiðir að jafnaði til þess að efni teljist samsvarandi. Efni sem eru andþáttaraðir eða inngripsnúkleótíð eru yfirleitt talin samsvarandi ef breytingar á (deoxý-)ríbósa hafa ekki umtalsverð áhrif á hreyfifræði þáttatengingar við markröð.

2) Líffræðileg lyf (önnur en hátæknimeðferðarlyf)

Höfuðatriði sameindabyggingar eru þau byggingarefni virks efnis sem skipta máli fyrir starfræna eiginleika efnisins. Höfuðatriði sameindabyggingar geta verið samsett úr virkum hluta eða virkum hluta í samsetningu með viðbótarbyggingareiningu, eða -einingum, sem hefur umtalsverð áhrif á starfræna eiginleika virka efnisins.

Þess háttar viðbótarbyggingareining, eða -einingar, getur verið afleiða virka hlutans, samrunnin eða tengd honum með öðrum hætti eða verið stækkun á prótíngrindinni í virka hlutanum með viðbótaramínósýrum. Ef notaðar eru samsvarandi breytingaraðferðir eða afleiðslutækni fyrir efni leiðir það að jafnaði til samsvarandi efna.

Líffræðilega virk efni sem eru aðeins frábrugðin upprunalega líffræðilega efninu að því er varðar minniháttar breytingar á sameindabyggingu skulu teljast samsvarandi.

2.1) Prótínkennd efni:

Efni skulu að jafnaði talin samsvarandi ef munur á byggingu þeirra er vegna atburða eftir þýðingu (eins og mismunandi glýkósýlunarmynsturs). Hins vegar geta breytingar eftir þýðingu í sérstökum undantekningartilvikum leitt til efnis sem ekki er samsvarandi ef þær hafa umtalsverð áhrif á starfræna eiginleika efnisins.

Efni skulu að jafnaði teljast samsvarandi ef munur á amínósýruröðinni er ekki meiriháttar. Því ættu tvö lyfjafraðilega skyld prótínkennd efni í sama flokki (til dæmis með mismun sem tengist t.d. meþíóníni með amínóenda, náttúrulega útdregnum prótínum á móti prótínum fengnum með raðbrigða-DNA eða öðrum lítilsháttar afbrigðum) að jafnaði teljast vera samsvarandi. Viðbót byggingarþáttar getur hins vegar valdið því að efni teljist ekki vera samsvarandi ef hún hefur umtalsverð áhrif á starfræna eiginleika efnisins.

Einstofna mótefni sem bindast við sömu markvakaeyningu ættu að jafnaði að teljast samsvarandi. Hins vegar gæti verið ákvarðað að tvær einstofna mótefnaafleiður eða samrunaprótín séu ekki samsvarandi ef annaðhvort er munur á sértækni ákvarðandi svæðis í röðum mótefnisins eða viðbótarbyggingarþáttur einstofna mótefnisafleiðunnar er öðruvísi.

2.2) Fjölsykrur:

Ef efnin hafa endurteknar eins sykrueiningar skulu þau að jafnaði teljast samsvarandi, jafnvel þótt fjöldi eininganna sé breytilegur.

Afleitt fjölsykrubóluefni telst ekki vera samsvarandi efni í samanburði við fjölsykrubóluefni sem er ekki afleitt og inniheldur sama ónæmisvaka.

3) Hátæknimeðferðarlyf

3.1) Hátæknimeðferðarlyf að stofni til úr frumum: Tvö skyld lyf sem eru að stofni til úr frumum eru ekki samsvarandi ef:

- það er munur á upphafsefnum eða endanlegri samsetningu lyfsins sem hefur umtalsverð áhrif á líffræðilega eiginleika og/eða lífvirkni sem skipta máli fyrir fyrirhugaða lækningaverkun og/eða öryggiseigindir lyfsins. Mismunandi uppruni upphafsefnanna (til dæmis ef um er að ræða samgena hátæknimeðferðarlyf) nægir ekki til að styðja fullyrðingu um að tvö lyf séu ekki samsvarandi eða
- það er munur á framleiðslutækni sem hefur umtalsverð áhrif á líffræðilega eiginleika og/eða lífvirkni sem skipta máli fyrir fyrirhugaða lækningaverkun og/eða öryggiseigindir lyfsins.

3.2) Genalyf: Tvö genalyf skulu ekki teljast samsvarandi ef það er munur á læknanði röðinni, veirugænaferju, flutningskerfi, stýriröð eða framleiðslutækni sem hefur umtalsverð áhrif á líffræðilega eiginleika og/eða lífvirkni sem skipta máli fyrir fyrirhugaða lækningaverkun og/eða öryggiseigindir lyfsins.

Munur á læknanði röðinni sem hefur ekki umtalsverð áhrif á fyrirhugaða lækningaverkun er ekki nægilegur til að styðja fullyrðingu um að genalyfin séu ekki samsvarandi.

3.3) Erfðabreyttar frumur Atriðin í liðum 3.1 og 3.2 gilda.

4) Geislavirk lyf

Sama virka efni í geislavirku lyfi, eða efni sem er ólíkt upprunalega efninu að því er varðar geislavirka kjarnategund, bindil, merkingarset eða það gangvirki sem tengir saman sameindina og geislavirku kjarnategundina, skal teljast samsvarandi efni að því tilskildu að um sama verkunarhátt sé að ræða.“

2. gr.

Gildistaka og beiting

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 29. maí 2018.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Jean-Claude JUNCKER

forseti
