

## II

(Незаконодателни актове)

## РЕГЛАМЕНТИ

## РЕГЛАМЕНТ (ЕС) 2018/781 НА КОМИСИЯТА

от 29 май 2018 година

за изменение на Регламент (ЕО) № 847/2000 по отношение на определението на понятието „подобен лекарствен продукт“

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 г. за лекарствата сираци <sup>(1)</sup>, и по-специално член 8, параграф 4 от него,

като има предвид, че:

- (1) Регламент (ЕО) № 141/2000 беше приет с цел насърчаване на научните изследвания в областта на редките заболявания. В разпоредбите му фигурира перспективата предприятията, разработващи лекарства сираци, да получават изключителни търговски права за определен брой години.
- (2) В Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията <sup>(2)</sup> се съдържа определение на понятието „подобен лекарствен продукт“, което включва и конкретни случаи, с които е определено какви видове продукти трябва се разглеждат като подобни за целите на прилагането на член 8 от Регламент (ЕО) № 141/2000. Посоченото определение следва да бъде актуализирано в контекста на новите научно-технически познания, по-конкретно във връзка със значителния напредък в областта на биологичните лекарства, и по-специално лекарствените продукти за модерна терапия, и с оглед на натрупания опит по отношение на обозначаването и нормативната уредба относно лекарствата сираци.
- (3) Освен това е необходимо да се даде ясно определение на понятието „основни характеристики на молекулната структура“, използвано в определението на понятието „подобно активно вещество“, което пък на свой ред се използва в определението на понятието „подобен лекарствен продукт“. Що се отнася до биологичните лекарствени продукти определението за „основни характеристики на молекулната структура“ трябва да обхваща определени молекулни модификации, които допринасят в значителна степен за функционалните характеристики на активното вещество и са от значение за това дали продуктите ще бъдат сметени за подобни или не. При лекарствените продукти за модерна терапия обаче основните характеристики на молекулната структура не могат да бъдат напълно идентифицирани. Поради това, ако се касае за лекарствени продукти за модерна терапия, подобие то между две активни вещества следва да бъде оценявано въз основа на биологичните и функционалните им характеристики.
- (4) Следва да бъде заличено определението за „активна субстанция“, тъй като с член 8, параграф 4 от Регламент (ЕО) № 141/2000 не се предоставя на Комисията правомощието да определя понятието „активна субстанция“. Правното определение на термина „активно вещество“ се съдържа в член 1, параграф 3, буква а) от Директива 2001/83/ЕО <sup>(3)</sup>, а обхватът и целта на член 3, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 са свързани с определенията на понятията „подобен лекарствен продукт“ и „клинично превъзходство“.

<sup>(1)</sup> ОВ L 18, 22.1.2000 г., стр. 1.

<sup>(2)</sup> Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията от 27 април 2000 г. за установяване на разпоредбите за прилагане на критериите за обозначаване на лекарствен продукт като лекарствен продукт-сирак и за определяне на понятията „подобен лекарствен продукт“ и „клинично превъзходство“ (ОВ L 103, 28.4.2000 г., стр. 5).

<sup>(3)</sup> Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 година за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за чованна употреба (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67).

- (5) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

#### Член 1

В член 3, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 уводното изречение и букви а), б) и в) се заменят със следното:

„За целите на прилагането на член 8 от Регламент (ЕО) № 141/2000 за лекарствените продукти-сираци се прилагат следните определения:

- а) заличава се;
- б) „подобен лекарствен продукт“ е лекарствен продукт, съдържащ едно или повече подобни активни вещества, съдържащи се във вече разрешен лекарствен продукт-сирак, и който е със същото терапевтично показание;
- в) „подобно активно вещество“ е идентично активно вещество или активно вещество, което има същите основни характеристики на молекулната структура (но не непременно всички характеристики на молекулната структура) и същия механизъм на действие. Ако обаче се касае за лекарствени продукти за модерна терапия, чиито основни характеристики на молекулната структура не могат да бъдат напълно идентифицирани, подобие то между две активни вещества следва да бъде оценено въз основа на биологичните и функционалните им характеристики.

За целите на прилагането на буква в) по-горе, се прилагат следните разпоредби:

#### 1) Химични лекарствени продукти

Основните характеристики на молекулната структура са относимите структурни компоненти на дадено активно вещество. Те могат да съставляват цялата молекула или част от нея. За да се установи дали основните характеристики на молекулната структура на две или повече вещества са едни и същи, се извършва сравняване на техните структури.

1.1. Изомери, смес от изомери, комплекси, естери, етери, соли и производни на първоначалното активно вещество, или активно вещество, което се различава от първоначалното активно вещество само по отношение на минимални изменения в молекулната структура, например структурен аналог, се смятат за подобни.

1.2. Синтетични полинуклеотиди, едноверижни или двойноверижни, състоящи се от два или повече отделни нуклеотида, при които:

- няма голяма разлика в нуклеотидната последователност на пуриновите и пиримидиновите бази или техните производни, се смятат за подобни. По този начин за антисенс нуклеотидите или за интерфериращите нуклеотиди добавяне, замяна или отпадане на нуклеотид без значимо отражение върху кинетиката на хибридизацията с прицелния обект обичайно се смятат за подобни;
- разликата в структурата, свързана с модификации в изграждащите скелета захариди рибоза или дезоксирибоза, или със заместване на изграждащите скелета захариди със синтетични аналози, обичайно води до получаване на вещества, които се смятат за сходни. За антисенс нуклеотидите или за интерфериращите нуклеотиди измененията в рибозата (деоксирибозата), които са без значимо отражение върху кинетиката на хибридизацията с прицелния обект, обичайно се смятат за подобни.

#### 2) Биологични лекарствени продукти (различни от лекарствените продукти за модерна терапия)

Основните характеристики на молекулната структура са структурните компоненти на дадено активно вещество, които са относими към функционалните характеристики на това вещество. Основните характеристики на молекулната структура могат да се състоят от терапевтична част или терапевтична част в съчетание с допълнителен структурен елемент (или елементи), допринасящ(и) в значителна степен за функционалните характеристики на активното вещество.

Такъв допълнителен структурен елемент (или елементи) може да бъде свързан с терапевтичната част чрез конюгиране, фузия или по друг начин, или може да представлява удължение с допълнителни аминокиселини на скелета на белтъка, съдържащ терапевтичната част. Вещества със структурни елементи, за които се използват подобни методи за модификация или конюгиране, обичайно водят до получаване на подобни вещества.

Биологичните активни вещества, които се различават от първоначалното биологично вещество само по отношение на минимални изменения в молекулната структура, се смятат за сходни.

### 2.1. Белтъчни вещества:

Ако разликата в структурата между тях се дължи на посттранслационни събития (например различни начини на гликозилиране), веществата обичайно се смятат за подобни. Независимо от това, по изключение някои посттранслационни модификации могат да доведат до вещество, което не е подобно, ако има значително въздействие върху функционалните характеристики на веществото.

Ако разликата в аминокиселинната последователност не е голяма, веществата обичайно се смятат за подобни. Следователно две фармакологично свързани белтъчни вещества от една и съща група (например с разлики, свързани с метионин на N-края, естествено извлечени спрямо получени от рДНК белтъци или други незначителни варианти) обичайно се смятат за подобни. Независимо от това, добавянето на структурен елемент може да доведе до вещества, които не се смятат за подобни, ако това има значително отражение върху функционалните характеристики на веществото.

Моноклоналните антитела, свързващи се към същия прицелен епитоп, обичайно се смятат за подобни. Независимо от това, конюгати от две моноклонални антитела или фузионни белтъци могат да бъдат определени като такива, които не са подобни, ако са различни секвенциите в участъка за определяне на комплементарността на антителата или допълнителният структурен елемент на конюгираното моноклонално анти тяло.

### 2.2. Полизахаридни вещества:

Ако веществата съдържат идентични повтарящи се захаридни единици — дори когато броят на единиците е различен — те обичайно се смятат за подобни.

Една конюгирана полизахаридна ваксина се смята за вещество, което не е подобно, по отношение на неконюгирана полизахаридна ваксина, съдържаща същия антиген.

## 3) Лекарствени продукти за модерна терапия

### 3.1. Лекарствени продукти за модерна терапия на основата на клетки: Два свързани лекарствени продукта на основата на клетки не са подобни, ако:

- има разлики в изходните материали или в крайния състав на продукта, които имат значително въздействие върху биологичните характеристики и/или биологичната активност, относими към планирания терапевтичен ефект и/или свързаните с безопасността характеристики на продукта. Различният източник на изходни материали (например по отношение на автоложните лекарствени продукти за модерна терапия) не е достатъчен за обосноваване на твърдението, че два продукта не са подобни; или
- има разлики в изходните материали или в технологиите за производство, които имат значително въздействие върху биологичните характеристики и/или биологичната активност, относими към планирания терапевтичен ефект и/или свързаните с безопасността характеристики на продукта.

### 3.2. Лекарствени продукти за генна терапия: Два лекарствени продукта за генна терапия не се смятат за подобни, когато са налице различия в терапевтичната секвенция, вирусния вектор, системата за трансфер, регулаторните секвенции или технологията за производство, които оказват значително въздействие върху биологичните характеристики и/или биологичната активност, относими към планирания терапевтичен ефект и/или свързаните с безопасността характеристики на продукта.

Разликите в терапевтичната секвенция, които нямат значително въздействие върху планирания терапевтичен ефект, не са достатъчни за обосноваване на твърдението, че два лекарствени продукта за генна терапия не са подобни.

### 3.3. Генетично модифицирани клетки. Прилагат се съображенията в параграфи 3.1 и 3.2.

## 4) Радиофармацевтични лекарствени продукти

Същото активно радиофармацевтично вещество и онова, което се различава от оригиналното по радионуклид, лиганд, място на маркиране или механизъм на свързване на молекулата с радионуклида, при условие че действа чрез същия механизъм на действие, се смятат за подобни вещества.“

## Член 2

### Влизане в сила и прилагане

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в Официален вестник на Европейския съюз.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 29 май 2018 година.

За Комисията  
Председател  
Jean-Claude JUNCKER

---