

II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS FORORDNING (EU) 2018/781

af 29. maj 2018

om ændring af forordning (EF) nr. 847/2000 for så vidt angår definitionen af udtrykket »lignende lægemiddel«

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme ⁽¹⁾, særlig artikel 8, stk. 4, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Forordning (EF) nr. 141/2000 blev vedtaget for at fremme forskning i sjældne sygdomme. Ved forordningen stilles virksomheder, der udvikler lægemidler til sjældne sygdomme, muligheden for at opnå eksklusiv ret på markedet i et vist antal år i udsigt.
- (2) Kommissionens forordning (EF) nr. 847/2000 ⁽²⁾ indeholder en definition af udtrykket »lignende lægemiddel«, som omfatter specifikke tilfælde, der definerer, hvilken type produkter der skal anses for at være »lignende« ved anvendelsen af artikel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000. Definitionen bør ajourføres på baggrund af ny videnskabelig og teknisk viden, navnlig som følge af landvindinger inden for biologiske lægemidler, især hvad angår lægemidler til avanceret terapi, og i lyset af de indhøstede erfaringer med udpegelse og regulering af lægemidler til sjældne sygdomme.
- (3) Der er desuden behov for en klar definition af udtrykket »væsentlig molekylestruktur«, som er anvendt i definitionen af »lignende aktivt stof«, som igen indgår i definitionen af »lignende lægemiddel«. For så vidt angår biologiske lægemidler skal definitionen af »væsentlig molekylestruktur« dække visse molekylære modifikationer, som i væsentlig grad bidrager til det aktive stofs funktionelle egenskaber, og som ville have indflydelse på, hvorvidt produkterne anses for at være lignende. For lægemidler til avanceret terapi er det imidlertid ikke muligt nøjagtigt at definere, hvad der er den væsentlige molekylestruktur. For lægemidler til avanceret terapi bør ligheden mellem to aktive stoffer derfor vurderes på grundlag af de biologiske og funktionelle egenskaber.
- (4) Definitionen af »aktivt stof« bør udgå, idet artikel 8, stk. 4, i forordning (EF) nr. 141/2000 ikke giver Kommissionen beføjelser til at definere udtrykket »aktivt stof«. Udtrykket »virksomt stof« (i nærværende forordning benævnt »aktivt stof«) er retligt defineret i artikel 1, stk. 3, litra a), i Europa-Parlamentets og Rådes direktiv 2001/83/EF ⁽³⁾, og anvendelsesområdet for og formålet med artikel 3, stk. 3, i forordning (EF) nr. 847/2000 vedrører definitionerne af »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed«.

⁽¹⁾ EFT L 18 af 22.1.2000, s. 1.

⁽²⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 847/2000 af 27. april 2000 om fastlæggelse af bestemmelser for gennemførelse af kriterierne for udpegelse af lægemidler som lægemidler til sjældne sygdomme og definitionerne på udtrykkene »lignende lægemiddel« og »klinisk overlegenhed« (EFT L 103 af 28.4.2000, s. 5).

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

- (5) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

I artikel 3, stk. 3, i forordning (EF) nr. 847/2000 affattes indledningen og litra a), b) og c) således:

»3. I forbindelse med anvendelsen af artikel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 om lægemidler til sjældne sygdomme gælder følgende definitioner:

a) (Udgået)

b) Ved »lignende lægemiddel« forstås et lægemiddel, der indeholder et eller flere lignende aktive stoffer, som er indeholdt i et eksisterende godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme, og som er beregnet til samme terapeutiske indikation.

c) Ved »lignende aktivt stof« forstås et identisk aktivt stof, eller et aktivt stof, som har samme væsentlige molekylestruktur (men ikke nødvendigvis nøjagtig den samme molekylestruktur på alle punkter), og som virker via den samme mekanisme. For så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, for hvilke det ikke er muligt nøjagtigt at definere den væsentlige molekylestruktur, vurderes ligheden mellem to aktive stoffer dog på grundlag af de biologiske og funktionelle egenskaber.

I forbindelse med anvendelsen af litra c) gælder følgende for:

1) Kemiske lægemidler

Den væsentlige molekylestruktur er et aktivt stofs relevante strukturelle komponenter. Disse kan udgøre hele eller dele af molekylet. Det fastlægges, hvorvidt to eller flere molekyler har samme væsentlige molekylestruktur, ved at sammenligne deres struktur.

1.1) Isomerer, blanding af isomerer, komplekser, estere, etherer, salte og derivater af det oprindelige aktive stof, eller et aktivt stof, som kun adskiller sig fra det oprindelige aktive stof med hensyn til mindre ændringer i molekylestrukturen, som f.eks. en strukturel analog, anses for at være lignende.

1.2) Syntetiske polynukleotider, enkelt- eller dobbeltstrengede, som består af to eller flere særskilte nukleotider, hvor:

— der ikke er større forskel i nukleotidsekvensen af purin- og pyrimidinbaserne eller deres derivater, anses for at være lignende. For antisens-nukleotider eller interfererende nukleotider anses addition, substitution eller deletion af et nukleotid, som ikke i væsentlig grad påvirker målhybridiseringens kinetik, derfor normalt for at være lignende

— den indbyrdes forskel i struktur i relation til modifikationer i ribose- eller deoxyribose-backbone-sukkeret eller erstatning af backbonesukkeret med syntetiske analoger resulterer normalt i stoffer, der anses for at være lignende. For antisens-nukleotider eller interfererende nukleotider vil ændringer i (deoxy)ribosen, som ikke i væsentlig grad påvirker målhybridiseringens kinetik, normalt anses for at være lignende.

2) Biologiske lægemidler (undtagen lægemidler til avanceret terapi)

Den væsentlige molekylestruktur er de strukturelle komponenter i et aktivt stof, der er relevante for det pågældende stofs funktionelle egenskaber. Den væsentlige molekylestruktur kan udgøres af en terapeutisk andel eller en terapeutisk andel i kombination med yderligere et eller flere strukturelle elementer, som i væsentlig grad bidrager til det aktive stofs funktionelle egenskaber.

Sådanne yderligere strukturelle elementer kan være konjugeret eller sammensmeltet med eller på anden måde være forbundet med den terapeutiske andel, eller de kan bestå i en udvidelse af proteinskeletet i den terapeutiske andel med yderligere aminosyrer. Stoffer med strukturelle elementer, for hvilke der benyttes lignende modifikationsmetoder eller konjugationsteknologi, resulterer normalt i lignende stoffer.

Biologiske aktive stoffer, der kun adskiller sig fra det oprindelige biologiske stof med hensyn til mindre ændringer i molekylestrukturen, anses for at være lignende.

2.1) Proteinstoffer:

Hvis forskellen i struktur skyldes posttranslationalshændelser (f.eks. forskellige glycosyleringsmønstre), anses stofferne normalt for at være lignende. Imidlertid kan visse posttranslationalmodifikationer undtagelsesvis resultere i et ikke-lignende stof, hvis stoffets funktionelle egenskaber påvirkes i væsentlig grad.

Hvis der ikke er større forskel i aminosyresekvensen, anses stoffer normalt for at være lignende. Derfor anses to farmakologisk relaterede proteinstoffer i samme gruppe (som bl.a. kan være forskellige med hensyn til f.eks. N-terminalt methionin, naturligt ekstraherede versus rDNA-afledte proteiner eller andre mindre varianter) normalt for at være lignende. Tilføjelse af et strukturelt element kan imidlertid resultere i stoffer, der anses for at være ikke-lignende, hvis stoffets funktionelle egenskaber i væsentlig grad påvirkes heraf.

Monoklonale antistoffer, der binder sig til samme målepitop, anses normalt for at være lignende. To monoklonale antistofkonjugater eller fusionsproteiner kunne imidlertid vurderes at være ikke-lignende, hvis enten komplementær bestemmelsesregion (CDR)-sekvenserne i antistoffet eller det yderligere strukturelle element i det konjugerede monoklonale antistof var forskellige/forskelligt fra hinanden.

2.2) Polysaccharider:

Hvis stofferne har identiske repeterende enheder, anses de normalt for at være lignende, selv hvis antallet af enheder ikke er det samme.

En konjugeret polysaccharidvaccine anses for at være et ikke-lignende stof i forhold til en ikke-konjugeret polysaccharidvaccine indeholdende det samme antigen.

3) Lægemidler til avanceret terapi (ATMP'er)

3.1) Cellebaserede ATMP'er: To relaterede cellebaserede lægemidler er ikke lignende, hvis:

- der er forskelle i udgangsmaterialet eller produktets endelige sammensætning, som har væsentlig indvirkning på de biologiske egenskaber og/eller den biologiske aktivitet, der er relevant(e) for produktets påtænkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhedsmæssige egenskaber. Forskellighed for så vidt angår kilden til udgangsmaterialet (f.eks. for autologe ATMP'er) er ikke tilstrækkeligt grundlag for at underbygge en påstand om, at to produkter er ikke-lignende, eller
- der er forskelle på fremstillingsteknologien, som har væsentlig indvirkning på de biologiske egenskaber og/eller den biologiske aktivitet, der er relevant(e) for produktets påtænkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhedsmæssige egenskaber.

3.2) Lægemidler til genterapi: To lægemidler til genterapi anses ikke for at være lignende, når der er forskelle på de terapeutiske sekvenser, virale vektorer, overførselssystemet, regulatoriske sekvenser eller fremstillingsteknologi, som i væsentlig grad påvirker de biologiske egenskaber og/eller den biologiske aktivitet, der er relevant(e) for produktets påtænkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhedsmæssige egenskaber.

Forskelle på den terapeutiske sekvens uden væsentlig indvirkning på den påtænkte terapeutiske virkning er ikke tilstrækkeligt grundlag for at underbygge påstanden om, at to lægemidler til genterapi er ikke-lignende.

3.3) Genmodificerede celler. For sådanne gælder punkt 3.1) og 3.2).

4) Radiofarmaceutiske lægemidler

Det samme radiofarmaceutiske aktive stof eller et, der adskiller sig fra det oprindelige i radionuklid, ligand, mærkningssted eller molekyle-radionuklid-koblingsmekanisme, som binder molekylet og radionukliden, forudsat at det virker via samme mekanisme, anses for at være lignende stoffer.«

Artikel 2

Ikrafttræden og anvendelse

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 29. maj 2018.

På Kommissionens vegne

Jean-Claude JUNCKER

Formand
