

## II

(Icke-lagstiftningsakter)

## FÖRORDNINGAR

## KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) 2018/781

av den 29 maj 2018

om ändring av förordning (EG) nr 847/2000 vad gäller definitionen av uttrycket "liknande läkemedel"

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär läkemedel <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 8.4, och

av följande skäl:

- (1) Förordning (EG) nr 141/2000 antogs för att främja forskning om sällsynta sjukdomar. Den ger företag som utvecklar sär läkemedel möjlighet till ensamrätt på marknaden under ett visst antal år.
- (2) I kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 <sup>(2)</sup> fastställs en definition av uttrycket "liknande läkemedel" som omfattar särskilda omständigheter som definierar vilken typ av produkter som ska betraktas som liknande vid genomförandet av artikel 8 i förordning (EG) nr 141/2000. Den definitionen bör uppdateras i ljuset av nya vetenskapliga och tekniska rön, framför allt de stora framstegen på området biologiska läkemedel, särskilt läkemedel för avancerad terapi, och i ljuset av erfarenheterna av klassificeringen av och lagstiftningen om sär läkemedel.
- (3) Dessutom finns det ett behov av en tydlig definition av uttrycket "vars molekylstruktur har samma utmärkande drag" (nedan kallat *väsentlig struktur*) som används i definitionen av uttrycket "liknande aktiv substans" som i sin tur används i definitionen av uttrycket "liknande läkemedel". Vad gäller biologiska läkemedel bör definitionen av "väsentlig struktur" omfatta vissa molekylära modifieringar som nämnvärt bidrar till den aktiva substansens funktionella egenskaper och som kan påverka produkter som anses räknas som liknande. När det gäller läkemedel för avancerad terapi kan den väsentliga strukturen emellertid inte identifieras fullt ut. När det gäller läkemedel för avancerad terapi bör likheten mellan två aktiva substanser därför bedömas på grundval av biologiska och funktionella egenskaper.
- (4) Definitionen av "aktiv substans" bör utgå eftersom artikel 8.4 i förordning (EG) nr 141/2000 inte ger kommissionen befogenhet att definiera begreppet "aktiv substans". Begreppet "aktiv substans" är rättsligt definierat i artikel 1.3 a i direktiv 2001/83/EG <sup>(3)</sup> och tillämpningsområdet för och syftet med artikel 3.3 i förordning (EG) nr 847/2000 gäller definitionerna av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet".

<sup>(1)</sup> EGT L 18, 22.1.2000, s. 1.

<sup>(2)</sup> Kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 av den 27 april 2000 om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som sär läkemedel och om definitionen av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet" (EGT L 103, 28.4.2000, s. 5).

<sup>(3)</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

- (5) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

#### Artikel 1

I artikel 3.3 i förordning (EG) nr 847/2000 ska inledningsfrasen och leden a–c ersättas med följande:

”Vid genomförandet av artikel 8 i förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel ska följande definitioner gälla:

- a) utgår,
- b) *liknande läkemedel*: ett läkemedel som innehåller en eller flera liknande aktiva substanser som ett redan godkänt säräkemedel och som är avsett för samma behandlingsindikation.
- c) *liknande aktiv substans*: en identisk aktiv substans eller en aktiv substans med samma väsentliga strukturer (men inte nödvändigtvis samtliga molekylära strukturer) som verkar via samma mekanism. När det gäller läkemedel för avancerad terapi, där den väsentliga strukturen inte kan definieras fullt ut, ska likheten mellan två aktiva substanser emellertid bedömas på grundval av biologiska och funktionella egenskaper.

Vid genomförandet av led c ska följande gälla:

##### 1) Kemiska läkemedel

Den väsentliga strukturen är den relevanta delen av strukturen hos en aktiv substans. Den kan utgöra hela molekylén eller delar av den. För att ta reda på om den väsentliga strukturen är densamma i två eller flera molekyler görs en jämförelse av deras strukturer.

- 1.1) Isomerer, isomerblandningar, komplex, estrar, etrar, salter eller derivat av den ursprungliga aktiva substansen, eller en aktiv substans vars molekylstruktur endast i ringa grad skiljer sig från den ursprungliga, till exempel en substans med en analog struktur, ska räknas som liknande.
- 1.2) Syntetiska polynukleotider, enkel- eller dubbelsträngade, bestående av två eller flera olika nukleotider, där
  - skillnaden i nukleotidsekvensen i purin- eller pyrimidinbaserna eller deras derivat är obetydlig, ska räknas som liknande; antisens eller interfererande substanser bestående av nukleotider ska därför normalt räknas som liknande substanser, om bindningskinetiken av hybridiseringen till målsekvensen inte nämnvärt påverkas av att man lägger till, ersätter eller avlägsnar nukleotider,
  - strukturskillnad som beror på att sockerdelen (ribos eller deoxiribos) modifierats eller ersatts med ett syntetiskt ämne med analog struktur, ska normalt ge upphov till substanser som räknas som liknande; antisens eller interfererande substanser bestående av nukleotider kommer normalt att räknas som liknande, om bindningskinetiken av hybridiseringen till målsekvensen inte nämnvärt påverkas av att man ändrar (deoxi)ribosen.

##### 2) Biologiska läkemedel (med undantag för läkemedel för avancerad terapi)

De väsentliga strukturerna är de strukturella komponenter i en aktiv substans som är viktiga för substansens funktionella egenskaper. De väsentliga strukturerna kan bestå av en terapeutisk del eller en terapeutisk del i kombination med ytterligare strukturella element som nämnvärt bidrar till den aktiva substansens funktionella egenskaper.

Sådana ytterligare strukturella element kan på annat sätt konjugeras, slås samman eller sammanbindas med den terapeutiska delen eller kan vara en förlängning av proteinstommen i den terapeutiska delen genom ytterligare aminosyror. Ämnen med strukturella element för vilka liknande metoder för modifierings- eller konjugationsteknik används ska normalt ge upphov till liknande substanser.

Biologiskt aktiva substanser vars molekylstruktur endast i ringa grad skiljer sig från de ursprungliga biologiska substanserna ska räknas som liknande.

### 2.1) Proteinhaltiga substanser:

Om strukturskillnaden beror på posttranslationella händelser (såsom olika glykosyleringsmönster) ska substanserna normalt räknas som liknande. Vissa posttranslationella modifieringar kan emellertid i undantagsfall leda till en substans som räknas som icke-liknande, om substansens funktionella egenskaper nämnvärt påverkas.

Om skillnaden i aminosyrasekvensen är obetydlig ska substanserna normalt räknas som liknande. Två farmakologiskt besläktade proteiner i samma grupp (t.ex. med skillnader i N-terminalt metionin, naturligt extraherade proteiner kontra rDNA-härledda proteiner eller andra mindre varianter) ska normalt räknas som liknande. Om ett strukturellt element läggs till kan det emellertid leda till att substanser räknas som icke-liknande om substansens funktionella egenskaper nämnvärt påverkas.

Monoklonala antikroppar som binder till samma epitop ska normalt räknas som liknande. Två monoklonala antikropps-konjugat eller fusionsproteiner kan emellertid räknas som icke-liknande om antingen antikroppens komplementära specificitetsbestämmande regionsekvenser, s.k. CDR-sekvenser, eller ytterligare strukturella element i den konjugerade monoklonala antikroppen är annorlunda.

### 2.2) Polysackarider:

Substanser med identiska repeterande saccaridenheter, även om antalet enheter varierar, ska normalt räknas som liknande.

Ett konjugerat polysackaridvaccin jämfört med ett icke-konjugerat polysackaridvaccin innehållande samma antigen räknas som icke-liknande substans.

## 3) Läkemedel för avancerad terapi

### 3.1) Cellbaserade läkemedel för avancerad terapi: Två besläktade cellbaserade läkemedel är inte liknande om

- det finns skillnader i utgångsmaterial eller läkemedlets slutliga sammansättning som nämnvärt påverkar de biologiska egenskaper och/eller den biologiska aktivitet som är av betydelse för läkemedlets avsedda terapeutiska effekt och/eller säkerhetsattribut; olika källor för utgångsmaterialen (t.ex. vid autologa läkemedel för avancerad terapi) är inte tillräckligt för att stödja ett påstående att två läkemedel är icke-liknande, eller
- det finns skillnader i tillverkningstekniken som nämnvärt påverkar de biologiska egenskaper och/eller den biologiska aktivitet som är av betydelse för läkemedlets avsedda terapeutiska effekt och/eller säkerhetsattribut.

### 3.2) Läkemedel för genterapi: Två läkemedel för genterapi ska inte räknas som liknande om det finns skillnader i terapeutisk sekvens, viral vektor, överföringssystem, reglerande sekvenser eller tillverkningsteknik som nämnvärt påverkar de biologiska egenskaper och/eller den biologiska aktivitet som är av betydelse för läkemedlets avsedda terapeutiska effekt och/eller säkerhetsattribut.

Skillnader i en terapeutisk sekvens utan nämnvärd påverkan på den avsedda terapeutiska effekten är inte tillräckligt för att stödja ett påstående att två läkemedel för genterapi är icke-liknande.

### 3.3) Genetiskt modifierade celler. Övervägandena i punkterna 3.1 och 3.2 ska gälla.

## 4) Radiofarmaceutiska läkemedel

Samma radiofarmaceutiska aktiva substans, eller en substans som skiljer sig från den ursprungliga i fråga om radionuklid, ligand, märkningsställe eller den mekanism som binder molekylerna till radionukliden, förutsatt att den verkar via samma mekanism, ska räknas som liknande substanser.”

### Artikel 2

## **Ikraftträdande och tillämpning**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 29 maj 2018.

*På kommissionens vägnar*

Jean-Claude JUNCKER

*Ordförande*

---