

KOMMISJONSFORORDNING (EU) 2018/781**2019/EØS/69/28****av 29. mai 2018****om endring av forordning (EF) nr. 847/2000 med hensyn til definisjonen av uttrykket «lignende legemiddel»(*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 141/2000 av 16. desember 1999 om legemidler mot sjeldne sykdommer⁽¹⁾, særlig artikkel 8 nr. 4, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Forordning (EF) nr. 141/2000 ble vedtatt for å fremme forskning på sjeldne sykdommer. Den gir foretak som utvikler legemidler mot sjeldne sykdommer, mulighet til å få enerett på markedet i et visst antall år.
- 2) Kommisjonsforordning (EF) nr. 847/2000⁽²⁾ inneholder en definisjon av begrepet «lignende legemiddel» som omfatter særlige tilfeller som definerer hva slags produkter som skal anses som lignende ved anvendelsen av artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000. Denne definisjonen bør ajourføres i lys av ny vitenskapelig og teknisk kunnskap, særlig på grunn av betydelig utvikling på området biologiske legemidler, særlig når det gjelder legemidler for avansert terapi, og i lys av erfaringene fra utpeking og regulering av legemidler mot sjeldne sykdommer.
- 3) I tillegg er det behov for en klar definisjon av begrepet «hovedmolekylstruktur», som brukes i definisjonen av uttrykket «lignende virksomt stoff», som i sin tur brukes i definisjonen av uttrykket «lignende legemiddel». Når det gjelder biologiske legemidler, bør definisjonen av begrepet «hovedmolekylstruktur» fange opp visse molekylære endringer som i betydelig grad bidrar til det virksomme stoffets funksjonelle egenskaper, og som vil ha innvirkning på om disse legemidlene anses som lignende. Når det gjelder legemidler for avansert terapi, kan imidlertid hovedmolekylstrukturen ikke identifiseres nøyaktig. For legemidler for avansert terapi bør derfor likheten mellom to virksomme stoffer vurderes på grunnlag av biologiske og funksjonelle egenskaper.
- 4) Definisjonen av «virksomt stoff» bør utgå, ettersom artikkel 8 nr. 4 i forordning (EF) nr. 141/2000 ikke gir Kommisjonen myndighet til å definere begrepet «virksomt stoff». Begrepet «virksomt stoff» er rettslig definert i artikkel 1 nr. 3 bokstav a) i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF⁽³⁾, og omfanget og anvendelsen av artikkel 3 nr. 3 i forordning (EF) nr. 847/2000 er knyttet til definisjonene av uttrykkene «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet».

(*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 132 av 30.5.2018, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 238/2018 av 5. desember 2018 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), ennå ikke kunngjort.

(1) EFT L 18 av 22.1.2000, s. 1.

(2) Kommisjonsforordning (EF) nr. 847/2000 av 27. april 2000 om fastsettelse av bestemmelser om gjennomføring av kriteriene for utpeking av et legemiddel som et legemiddel mot sjeldne sykdommer og om definisjon av uttrykkene «lignende legemiddel» og «klinisk overlegenhet» (EFT L 103 av 28.4.2000, s. 5).

(3) Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker (EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67).

- 5) Tiltakene i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker.

VEDTATT DENNE FORORDNING:

Artikkel 1

I artikkel 3 nr. 3 i forordning (EF) nr. 847/2000 skal den innledende teksten og bokstav a), b) og c) lyde:

«Ved anvendelsen av artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 om legemidler mot sjeldne sykdommer menes med

- a) (utgått)
- b) «lignende legemiddel» et legemiddel som inneholder et eller flere lignende virksomme stoffer som inngår i et allerede godkjent legemiddel mot sjeldne sykdommer, og som er beregnet på samme terapeutiske indikasjon,
- c) «lignende virksomt stoff» et identisk virksomt stoff eller et virksomt stoff som har samme hovedmolekylstruktur (men ikke nødvendigvis en molekylstruktur med alle de samme kjennetegnene), og som virker gjennom den samme mekanismen. Når det gjelder legemidler for avansert terapi, der hovedmolekylstrukturen ikke kan defineres nøyaktig, skal likheten mellom to virksomme stoffer vurderes på grunnlag av biologiske og funksjonelle egenskaper.

Ved anvendelsen av bokstav c) ovenfor gjelder følgende:

1) Kjemiske legemidler

Hovedmolekylstrukturen er de relevante strukturkomponentene i et virksomt stoff. De kan utgjøre hele eller en del av molekylet. Hvorvidt to eller flere molekyler har samme hovedmolekylstruktur, fastslås ved å sammenligne deres strukturer.

1.1) Isomerer, blandinger av isomerer, komplekser, estere, etere, salter og derivater av det opprinnelige virksomme stoffet, eller et virksomt stoff som avviker fra det opprinnelige virksomme stoffet bare med hensyn til mindre endringer i molekylstrukturen, for eksempel en strukturell analog, skal anses som lignende.

1.2) Syntetiske polynukleotider, enkelt- eller dobbeltrådet, som består av to eller flere atskilte nukleotider, der

- forskjellen i nukleotidsekvensen for purin- og pyrimidinbaser eller deres derivater er ubetydelig, skal anses som lignende. Antisens-nukleotider eller interfererende nukleotider skal derfor normalt anses som lignende stoffer, dersom hybridiseringskinetikken til målsekvensen ikke påvirkes i vesentlig grad av at en nukleotid tilføyes, erstattes eller fjernes,
- strukturforskjellen som er knyttet til endringer i ribose- eller deoksyriboseskjelettet eller til at deoksyriboseskjelettet erstattes med tilsvarende syntetiske produkter, skal normalt resultere i at stoffene anses som lignende. Antisens-nukleotider eller interfererende nukleotider vil normalt anses som lignende stoffer dersom hybridiseringskinetikken til målsekvensen ikke påvirkes i vesentlig grad av at (deoksy)-ribosen endres.

2) Biologiske legemidler (unntatt legemidler for avansert terapi)

Hovedmolekylstrukturen er de strukturkomponentene i et virksomt stoff som er relevante for stoffets funksjonelle egenskaper. Hovedmolekylstrukturen kan bestå av en terapeutisk del, eller en terapeutisk del i kombinasjon med ytterligere strukturelementer som i betydelig grad bidrar til det virksomme stoffets funksjonelle egenskaper.

Slike ytterligere strukturelementer kan konjugeres, slås sammen med eller på en annen måte forbindes med den terapeutiske delen, eller kan være en forlengelse av proteinskjelettet i den terapeutiske delen gjennom ytterligere aminosyrer. Stoffet med strukturelementer som det brukes lignende endringsmetoder eller konjugeringsteknologi på, skal normalt resultere i lignende stoffer.

Biologisk virksomme stoffer som avviker fra det opprinnelige biologiske stoffet bare med hensyn til mindre endringer i molekylstrukturen, skal anses som lignende.

2.1) Proteinholdige stoffer:

Dersom strukturforskjellen skyldes posttranslasjonshendelser (for eksempel ulike glykosyleringsmønstre), skal stoffene normalt anses som lignende. Noen posttranslasjonelle modifikasjoner kan imidlertid unntaksvis resultere i et ikke-lignende stoff, dersom stoffets funksjonelle egenskaper påvirkes betydelig.

Dersom forskjellen i aminosyresekvens ikke er vesentlig, skal stoffene normalt anses som lignende. Derfor skal to farmakologisk beslektede proteinstoffer i samme gruppe (f.eks. med forskjeller i N-terminal metionin, naturlig ekstraherte proteiner mot rDNA-avledede proteiner eller andre mindre varianter) normalt anses som lignende. Tilføyning av et strukturelement kan imidlertid resultere i stoffer som anses som ikke-lignende, dersom stoffets funksjonelle egenskaper påvirkes betydelig.

Monoklonale antistoffer som binder seg til samme målepitop, skal normalt anses som lignende. To monoklonale antistoffkonjugater eller fusjonproteiner kan imidlertid anses for å være ikke-lignende dersom enten antistoffets CRD-sekvenser eller det konjugerte monoklonale antistoffets ytterligere strukturelement var forskjellige.

2.2) Polysakkarider:

Dersom stoffene har identiske repeterende sakkaridenheter, selv om antallet enheter varierer, skal de normalt anses som lignende.

En konjugert polysakkaridvaksine sammenlignet med en ikke-konjugert polysakkaridvaksine som inneholder det samme antigenet, anses som et ikke-lignende stoff.

3) Legemidler for avansert terapi

3.1) Cellebaserte legemidler for avansert terapi: To beslektede cellebaserte legemidler er ikke lignende dersom

- det er forskjeller i utgangsmaterialene eller legemiddelets endelige sammensetning som har betydelig innvirkning på de biologiske egenskapene og/eller den biologiske aktiviteten som er relevant for legemiddelets påtenkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhetsegenskaper. At utgangsmaterialene har ulike kilder (f.eks. for autologe legemidler for avansert terapi), er ikke tilstrekkelig til å underbygge en påstand om at to legemidler er ikke-lignende, eller
- det er forskjeller i produksjonsteknologien som har vesentlig innvirkning på biologiske egenskaper og/eller biologisk aktivitet som er relevant for legemiddelets påtenkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhetsegenskaper.

3.2) Legemidler for genterapi: To legemidler for genterapi skal ikke anses som lignende når det er forskjeller i terapeutisk sekvens, virusvektor, overføringssystem, regulerende sekvenser eller produksjonsteknologi som har betydelig innvirkning på biologiske egenskaper og/eller biologisk aktivitet som er relevant for legemiddelets påtenkte terapeutiske virkning og/eller sikkerhetsegenskaper.

Forskjeller i den terapeutiske sekvensen uten vesentlig innvirkning på den påtenkte terapeutiske virkningen er ikke tilstrekkelig til å underbygge en påstand om at to legemidler for genterapi er ikke-lignende.

3.3) Genmodifiserte celler: Betragtningene i 3.1) og 3.2) gjelder.

4) Radioaktive legemidler

Det samme radiofarmasøytiske aktive stoffet, eller et stoff som avviker fra det opprinnelige med hensyn til radionuklid, ligand, merkested eller den mekanismen som binder molekylet til radionukliden, forutsatt at det virker via den samme mekanismen, skal anses som lignende stoffer.»

Artikkel 2

Ikrafttredelse og anvendelse

Denne forordning trer i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel 29. mai 2018.

For Kommissjonen

Jean-Claude JUNCKER

President
