II

(Muut kuin lainsäätämisjärjestyksessä hyväksyttävät säädökset)

ASETUKSET

KOMISSION ASETUS (EU) 2018/781,

annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,

asetuksen (EY) N:o 847/2000 muuttamisesta ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmän osalta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon harvinaislääkkeistä 16 päivänä joulukuuta 1999 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 141/2000 ([1]) ja erityisesti sen 8 artiklan 4 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Asetus (EY) N:o 141/2000 annettiin edistämään tutkimusta harvinaisten sairauksien alalla. Siinä tarjotaan harvinaislääkkeitä kehittäville yrityksille mahdollisuus saada kaupallinen yksinoikeus tietyksi määräksi vuosia.

(2) Komission asetuksessa (EY) N:o 847/2000 ([2]) annetaan ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmä, joka kattaa erityistapaukset ja jossa eritellään, minkälaiset tuotteet on katsottava vastaavanlaisiksi asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan soveltamiseksi. Määritelmää olisi päivitettävä ottaen huomioon etenkin sellainen uusi tieteellinen ja tekninen tieto, joka perustuu biologisten lääkkeiden ja erityisesti pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden alalla tapahtuneeseen merkittävään kehitykseen, sekä harvinaislääkkeiden määrittelemisestä ja sääntelystä saatu kokemus.

(3) Lisäksi on tarpeen määritellä selvästi ”molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien” käsite, jota käytetään ”vastaavanlaisen vaikuttavan aineen” käsitteen määritelmässä; viimeksi mainittua käsitettä käytetään puolestaan ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmässä. Biologisten lääkkeiden osalta ”molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien” määritelmän on katettava myös tietyt molekulaariset muutokset, jotka vaikuttavat merkittävällä tavalla niihin vaikuttavan aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin, joilla on merkitystä sen kannalta, katsotaanko tuotteet vastaavanlaisiksi. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta ei molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia voida kuitenkaan määritellä kattavasti. Sen vuoksi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tapauksessa olisi kahden vaikuttavan aineen välinen vastaavuus arvioitava biologisten ja toiminnallisten ominaisuuksien perusteella.

(4) ”Vaikuttavan aineen” määritelmä olisi poistettava, sillä asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 4 kohdassa ei anneta komissiolle valtaa määritellä ”vaikuttavan aineen” käsitettä. ”Vaikuttavan aineen” käsite määritellään oikeudellisesti Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ([3]) 1 artiklan 3 kohdan a alakohdassa, ja asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan soveltamisala ja tarkoitus liittyvät ”vastaavanlaisen lääkkeen” ja ”kliinisen paremmuuden” käsitteiden määritelmiin.

([1]) EYVL L 18, 22.1.2000, s. 1.

([2]) Komission asetus (EY) N:o 847/2000, annettu 27 päivänä huhtikuuta 2000, lääkkeiden harvinaislääkkeiksi määrittelemistä koskevien arviointiperusteiden soveltamista koskevista säännöksistä sekä ”vastaavanlaisen lääkkeen” ja ”kliinisen paremmuuden” käsitteiden määrittelemisestä (EYVL L 103, 28.4.2000, s. 5).

([3]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä(EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67).

(5) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Korvataan asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan johdantokappale sekä a, b ja c alakohta seuraavasti:

”3. Sovellettaessa harvinaislääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklaa käytetään seuraavia määritelmiä:

a) kumotaan;

b) ’vastaavanlaisella lääkkeellä’ tarkoitetaan lääkettä, joka sisältää vastaavanlaista vaikuttavaa ainetta tai vastaavanlaisia vaikuttavia aineita kuin jo luvan saanut, samaan terapeuttiseen käyttöaiheeseen tarkoitettu harvinaislääke;

c) ’vastaavanlaisella vaikuttavalla aineella’ tarkoitetaan identtistä vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavaa ainetta, jonka molekyylirakenteen tärkeimmät ominaisuudet ovat samat (mutta kaikki molekyylirakenteen ominaisuudet eivät välttämättä ole samat) ja joka toimii samalla mekanismilla. Kuitenkin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävillä lääkkeillä, joiden osalta molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ei voida määritellä kattavasti, kahden vaikuttavan aineen välinen vastaavuus arvioidaan biologisten ja toiminnallisten ominaisuuksien perusteella.

Edellä olevan c alakohdan soveltamiseksi sovelletaan seuraavaa:

1) Kemialliset lääkkeet

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat vaikuttavan aineen merkitykselliset rakennekomponentit. Ne voivat olla koko molekyyli tai sen osa. Molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien samankaltaisuus kahden tai useamman molekyylin välillä määritellään vertaamalla molekyylien rakenteita.

1.1) Alkuperäisen vaikuttavan aineen tai sellaisen vaikuttavan aineen, joka poikkeaa alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta ainoastaan molekyylirakenteen vähäisten erojen (esimerkiksi rakenteellinen analogia) perusteella, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit, esterit, eetterit, suolat ja johdannaiset katsotaan vastaavanlaisiksi.

1.2) Yksi- ja kaksisäikeiset synteettiset polynukleotidit, jotka koostuvat kahdesta tai useammasta erillisestä nukleotidistä, joiden

— puriini- ja pyrimidiiniemästen tai näiden johdannaisten nukleotidisekvenssin ero ei ole suuri, katsotaan vastaavanlaisiksi. Tämän vuoksi antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaisen nukleotidin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen, joka ei vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaiseksi,

— rakenne-ero, joka liittyy riboosi- tai deoksiriboosi-sokeriosan muutoksiin tai kyseisten sokerien korvaamiseen synteettisillä analogeilla, tuottaa tavallisesti tulokseksi aineita, jotka katsotaan vastaavanlaisiksi. Antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaiset (deoksi)riboosia koskevat muutokset, jotka eivät vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

2) Biologiset lääkkeet (muut kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet)

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat ne vaikuttavan aineen rakennekomponentit, joilla on merkitystä kyseisen aineen toiminnallisten ominaisuuksien kannalta. Molekyylirakenteen tärkeimmät ominaisuudet voivat muodostua terapeuttisesta osasta tai terapeuttisesta osasta yhdessä vaikuttavan aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin merkittävästi vaikuttavan yhden tai useamman rakenteellisen lisäelementin kanssa.

Rakenteellinen lisäelementti voi olla konjugoitunut, sulautunut tai muulla tavoin yhdistynyt terapeuttiseen osaan, tai se voi olla lisäaminohapoista koostuva terapeuttisen osan valkuaisaineketjun jatke. Aineet, joilla on samanlaisiin muuntamismenetelmiin tai konjugointitekniikoihin perustuvia rakenne-elementtejä, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi aineiksi.

Biologiset vaikuttavat aineet, jotka poikkeavat alkuperäisestä biologisesta aineesta ainoastaan molekyylirakenteen vähäisten erojen perusteella, katsotaan vastaavanlaisiksi.

2.1) Valkuaisaineet

Jos aineiden rakenne-ero johtuu translaation jälkeisistä tapahtumista (esimerkiksi erilaisesta glykosylaatiosta), aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Jotkin translaation jälkeiset muutokset saattavat kuitenkin poikkeuksellisesti tuottaa tulokseksi aineita, jotka eivät ole vastaavanlaisia, jos muutos vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Jos aminohapposekvenssin ero ei ole suuri, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Näin ollen kaksi samaan ryhmään kuuluvaa farmakologisesti samantapaista valkuaisainetta (joiden erot liittyvät esimerkiksi N-terminaaliseen metioniiniin, luontaisesti uutettuihin / rDNA:sta johdettuihin valkuaisaineisiin tai muihin vähäisiin muunnoksiin) katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Rakenne-elementin lisääminen saattaa kuitenkin tuottaa tulokseksi aineita, joiden ei katsota olevan vastaavanlaisia, jos lisäys vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Monoklonaaliset vasta-aineet, jotka sitoutuvat samaan epitooppiin, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Voidaan kuitenkin katsoa, että kahden monoklonaalisen vasta-aineen konjugaatti- tai fuusioproteiinit eivät ole vastaavanlaisia, jos joko vasta-aineen täydentävän määräävän alueen sekvenssit tai konjugoituneen monoklonaalisen vasta-aineen uusi rakenne-elementti olivat erilaiset.

2.2) Polysakkaridit

Jos aineiden toistuvat sakkaridiyksiköt ovat identtiset, myös jos niiden määrä vaihtelee, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

Polysakkaridikonjugaattirokotteen ei katsota olevan vastaavanlainen aine kuin samaa vasta-ainetta sisältävä konjugoimaton polysakkaridirokote.

3) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet (ATMP-lääkkeet)

3.1) Solupohjaiset ATMP-lääkkeet: kaksi samantapaista lääkettä eivät ole vastaavanlaisia, jos

— erot tuotteen lähtöaineissa tai lopullisessa koostumuksessa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta. Se, että lähtöaineet ovat peräisin eri lähteistä (kuten autologisten ATMP-lääkkeiden tapauksessa), ei ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi tuotetta ole vastaavanlaisia; tai

— erot valmistustekniikassa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

3.2) Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet: kahta geeniterapiassa käytettävää lääkettä ei ole syytä katsoa vastaavanlaisiksi, jos niiden terapeuttisen sekvenssin, virusvektorin, siirtojärjestelmän, säätelysekvenssin tai valmistustekniikan erot vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

Terapeuttisen sekvenssin erot, jotka eivät vaikuta merkittävästi aiottuun terapeuttiseen vaikutukseen, eivät ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi geeniterapiassa käytettävää lääkettä ole vastaavanlaisia.

3.3) Geneettisesti muunnetut solut. Tässä pätevät 3.1 ja 3.2 kohdassa esitetyt näkökohdat.

4) Radiofarmaseuttiset lääkkeet

Sama radiofarmaseuttinen vaikuttava aine tai sellainen vaikuttava aine, joka eroaa alkuperäisestä radionuklidin, ligandin, leiman sijaintipaikan tai molekyylin ja radionuklidin sidosmekanismin osalta, katsotaan vastaavanlaiseksi aineeksi edellyttäen, että aine toimii samalla mekanismilla kuin alkuperäinen aine.”

2 artikla

Voimaantulo ja soveltaminen

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä.*

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

Komission puolesta

Puheenjohtaja

Jean-Claude JUNCKER