II

(Nem jogalkotási aktusok)

RENDELETEK

A BIZOTTSÁG (EU) 2018/781 RENDELETE

(2018. május 29.)

a 847/2000/EK rendeletnek a „hasonló gyógyszer” fogalmának meghatározása tekintetében történő módosításáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a ritka betegségek gyógyszereiről szóló, 1999. december 16-i 141/2000/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletre ([1]) és különösen annak 8. cikke (4) bekezdésére,

mivel:

(1) A 141/2000/EK rendeletet a ritka betegségek területén folytatott kutatás előmozdítása céljából fogadták el. A ritka betegségek gyógyszereit fejlesztő vállalkozások számára lehetőségét kínál többéves piaci kizárólagosság megszerzésére.

(2) A 847/2000/EK bizottsági rendelet ([2]) meghatározza a „hasonló gyógyszer” fogalmát, amely olyan konkrét eseteket foglal magában, amelyek meghatározzák, hogy a 141/2000/EK rendelet 8. cikkének alkalmazásában milyen típusú termékeket kell hasonlónak tekinteni. Ezt a meghatározást az új tudományos és műszaki ismeretek fényében frissíteni kell, a biológiai gyógyszerek és különösen a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények terén bekövetkezett jelentős fejlődés, valamint a ritka betegségek gyógyszereivé való minősítés és azok szabályozása terén összegyűlt tapasztalatok alapján.

(3) Ezenkívül egyértelműen meg kell határozni a „fő molekuláris szerkezeti jellemző” fogalmát, amely a „hasonló hatóanyag” fogalmának meghatározásában szerepel, amely pedig a „hasonló gyógyszer” fogalmának meghatározásában szerepel. A biológiai gyógyszerek esetében a „fő molekuláris szerkezeti jellemzők” meghatározása során figyelembe kell venni bizonyos, a hatóanyag funkcionális jellemzőihez jelentős mértékben hozzájáruló molekuláris módosításokat, amelyek hatással lehetnek arra, hogy a gyógyszerek hasonlónak tekinthetők-e vagy sem. A fejlett terápiás gyógyszerkészítményeknél azonban a fő molekuláris szerkezeti jellemzőket nem lehet teljes mértékben azonosítani. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények esetében ezért két hatóanyag hasonlóságát a biológiai és funkcionális jellemzők alapján kell vizsgálni.

(4) A „hatóanyag” fogalommeghatározását törölni kell, mivel a 141/2000/EK rendelet 8. cikkének (4) bekezdése nem hatalmazza fel a Bizottságot a „hatóanyag” fogalmának meghatározására. A „hatóanyag” fogalma a 2001/83/EK irányelv ([3]) 1. cikke (3) bekezdésének a) pontjában van jogi szempontból meghatározva, és a 847/2000/EK rendelet 3. cikke (3) bekezdésének hatálya és célja a „hasonló gyógyszer” és a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalmának meghatározásához kapcsolódik.

([1]) HL L 18., 2000.1.22., 1. o.

([2]) A Bizottság 847/2000/EK rendelete (2000. április 27.) a gyógyszerek ritka betegségek gyógyszereivé való minősítésére vonatkozó kritériumok alkalmazásával kapcsolatos rendelkezések megállapításáról, valamint a „hasonló gyógyszer” és a „klinikailag nagyobb hatásosság” fogalmának meghatározásáról (HL L 103., 2000.4.28., 5. o.).

([3]) Az Európai Parlament és a Tanács irányelve (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 67. o.).

(5) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

A 847/2000/EK rendelet 3. cikke (3) bekezdésében a bevezető mondat és az a), b) és c) pontok helyébe a következő szöveg lép:

„A ritka betegségek gyógyszereiről szóló 141/2000/EK rendelet 8. cikke végrehajtásának alkalmazásában az alábbi fogalmak a következő jelentéssel bírnak:

a) törölve;

b) »hasonló gyógyszer«: olyan gyógyszer, amely egy ritka betegség jelenleg engedélyezett gyógyszerének hatóanyagaihoz hasonló hatóanyagot vagy hatóanyagokat tartalmaz, és amelyet ugyanarra a terápiás javallatra szánnak;

c) »hasonló hatóanyag«: azonos hatóanyag vagy ugyanolyan fő molekuláris szerkezeti jellemzőkkel rendelkező (de nem szükségszerű, hogy minden molekuláris szerkezeti jellemző megegyezzen), azonos hatásmechanizmussal működő hatóanyag. Azon fejlett terápiás gyógyszerkészítményeknél azonban, amelyek esetében a fő molekuláris szerkezeti jellemzőket nem lehet teljes mértékben azonosítani, két hatóanyag hasonlóságát a biológiai és funkcionális jellemzők alapján kell vizsgálni.

A fenti c) pont alkalmazásában a következők alkalmazandók:

1. Kémiai úton előállított gyógyszerek

A fő molekuláris szerkezeti jellemzők a hatóanyag releváns szerkezeti összetevői. Ezek lehetnek egész molekulák vagy a molekula részei. Az, hogy a fő molekuláris szerkezeti jellemzők megegyeznek-e két vagy több molekula estében, a szerkezetük összehasonlításával dönthető el.

1.1. Az izomereket, izomerkeverékeket, komplexeket, észtereket, étereket, sókat és az eredeti hatóanyag származékait, vagy az olyan hatóanyagot, amely az eredeti hatóanyagtól csak kis jelentőségű (minor) molekuláris szerkezeti különbséggel tér el, mint például egy szerkezeti analóg, hasonlónak kell tekinteni.

1.2. A szintetikus, egyszálú vagy kétszálú, két vagy több különböző nukleotidból álló polinukleotidokat, amennyiben:

— a purin- és a pirimidinbázis vagy azok származékai nukleotidszekvenciájának különbsége nem jelentős, hasonlónak kell tekinteni. Ezért az antiszensz vagy interferáló nukleotidokat általában a targethez történő hibridizáció kinetikáját jelentősen nem befolyásoló nukleotid-hozzáadás, -helyettesítés vagy -törlés esetén is hasonlónak kell tekinteni,

— a köztük fennálló szerkezeti különbség a ribózból vagy dezoxiribózból álló cukorgerinc módosításával vagy a gerinc szintetikus analóggal történő helyettesítésével kapcsolatos, általában hasonlónak kell tekinteni. Ezért az antiszensz vagy interferáló nukleotidok, ha a targethez történő hibridizáció kinetikáját a (dezoxi)ribóz módosítása nem befolyásolja jelentősen, általában hasonlónak tekinthetők.

2. Biológiai gyógyszerek (a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények kivételével)

A fő molekuláris szerkezeti jellemzők a hatóanyag azon szerkezeti összetevői, amelyek az adott hatóanyag funkcionális jellemzői tekintetében relevánsak. A fő molekuláris szerkezeti jellemzők egy terápiásan hatékony összetevőből vagy egy terápiásan hatékony összetevő és a hatóanyag funkcionális jellemzőihez jelentősen hozzájáruló, kiegészítő szerkezeti elem(ek) kombinációjából állhatnak.

Az ilyen kiegészítő szerkezeti elem(ek) konjugálhat(nak), fuzionálhat(nak) vagy más módon kapcsolódhat(nak) össze a terápiásan hatékony összetevővel, vagy további aminosavakkal egészítheti(k) ki a terápiásan hatékony összetevő fehérjegerincét. Az olyan szerkezeti elemekkel rendelkező hatóanyagok, amelyek esetében hasonló módosítási vagy konjugációs technológiát alkalmaznak, általában hasonló hatóanyagokat eredményeznek.

Azokat a biológiai hatóanyagokat, amelyek az eredeti biológiai anyagtól csak kis jelentőségű (minor) molekuláris szerkezeti különbséggel térnek el, hasonlónak kell tekinteni.

2.1. Fehérjeszerű anyagok

Ha a közöttük meglevő szerkezeti különbséget poszttranszlációs folyamatok (például a különböző glikozilációs mintázatok) okozzák, az anyagokat általában hasonlónak kell tekinteni. Azonban egyes poszttranszlációs módosítások kivételesen nem hasonló anyagot eredményezhetnek, ha az anyag funkcionális jellemzőire jelentős hatást gyakorolnak.

Ha az aminosavsorrendben a különbség nem jelentős, az anyagokat általában hasonlónak kell tekinteni. Ezért két, gyógyszertanilag egymással rokonítható, azonos csoportba tartozó fehérjét (például amelyek különbségei az N-terminális metioninhoz kapcsolódnak, a természetesen kivont és az rDNS-ből előállított fehérjéket vagy más kismértékben eltérő variánsokat) általában hasonlónak kell tekinteni. Azonban egy szerkezeti elem hozzáadása nem hasonló anyagot eredményezhet, ha ez az anyag funkcionális jellemzőit jelentősen megváltoztatja.

Az azonos célepitóphoz kötődő monoklonális ellenanyagokat általában hasonlónak kell tekinteni. Azonban két monoklonális ellenanyag konjugátja vagy két fúziós fehérje nem hasonlónak minősülhet, ha vagy az ellenanyag komplementaritást meghatározó régióban található szekvenciája, vagy a konjugált monoklonális ellenanyag kiegészítő szerkezeti eleme különböző.

2.2. Poliszacharidok

Ha az anyagok azonos ismétlődő szacharidegységekkel rendelkeznek, még ha az egységek száma eltérő is, az anyagokat általában hasonlónak kell tekinteni.

A konjugált poliszacharid vakcina az azonos antigént tartalmazó nem konjugált poliszacharid vakcinához képest nem hasonló anyagnak tekintendő.

3. Fejlett terápiás gyógyszerkészítmények

3.1. Sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerkészítmények: Két egymással rokonítható, sejtalapú gyógyszer nem hasonló, ha:

— olyan különbségek vannak a gyógyszerek kiindulási anyagaiban vagy végső összetételében, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a gyógyszer elérni kívánt terápiás hatása és/vagy biztonságossági jellemzői tekintetében releváns biológiai jellemzőkre és/vagy biológiai aktivitásra. A kiindulási anyagok eltérő forrása (pl. az autológ fejlett terápiás gyógyszerkészítmények esetében) nem elegendő annak alátámasztására, hogy két gyógyszer nem hasonló, vagy

— olyan különbségek vannak a gyógyszerek előállítási technológiáiban, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a gyógyszer elérni kívánt terápiás hatása és/vagy biztonságossági jellemzői tekintetében releváns biológiai jellemzőkre és/vagy biológiai aktivitásra.

3.2. Génterápiás gyógyszerek: Két génterápiás gyógyszer nem tekinthető hasonlónak, amennyiben olyan különbségek vannak köztük a terápiás szekvencia, a vírusvektor, a transzferrendszer, a szabályozó szekvencia vagy a gyártási technológia tekintetében, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a gyógyszer elérni kívánt terápiás hatása és/vagy biztonságossági jellemzői tekintetében releváns biológiai jellemzőkre és/vagy biológiai aktivitásra.

A terápiás szekvencia olyan különbségei, amelyek az elérni kívánt terápiás hatást nem befolyásolják jelentősen, nem elegendők annak alátámasztására, hogy két génterápiás gyógyszer nem hasonló.

3.3. Géntechnológiával módosított sejtek: A 3.1. és 3.2. pontban szereplő megfontolások alkalmazandók.

4. Radiofarmakonok

Az azonos radiofarmakonokat, illetve az olyan radiofarmakonokat, amelyek az eredetitől a radionuklid, a ligandum, a jelölés helye vagy a molekulát a radionukliddal összekapcsoló mechanizmus tekintetében mutatnak eltérést, feltéve, hogy a hatásmechanizmus változatlan marad, hasonló anyagoknak kell tekinteni.”

2. cikk

Hatálybalépés és alkalmazás

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2018. május 29-én.

a Bizottság részéről
az elnök
Jean-Claude JUNCKER