II

(Niet-wetgevingshandelingen)

VERORDENINGEN

VERORDENING (EU) 2018/781 VAN DE COMMISSIE

van 29 mei 2018

tot wijziging van Verordening (EG) nr. 847/2000 wat betreft de definitie van het begrip „gelijkwaardig geneesmiddel"

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen ([1]), en met name artikel 8, lid 4,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Verordening (EG) nr. 141/2000 werd vastgesteld om het onderzoek naar zeldzame ziekten te bevorderen. De verordening biedt ondernemingen die weesgeneesmiddelen ontwikkelen het vooruitzicht gedurende een bepaald aantal jaren exclusiviteit op de markt te kunnen genieten.

(2) Bij Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie ([2]) is het begrip „gelijkwaardig geneesmiddel" gedefinieerd, waarbij ook rekening wordt gehouden met specifieke gevallen, om te bepalen welke producten moeten worden beschouwd als gelijkwaardig met het oog op de toepassing van artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000. Vanwege nieuwe wetenschappelijke en technische inzichten, en in het bijzonder ingrijpende ontwikkelingen op het gebied van biologische geneesmiddelen — waarbij het met name gaat om geneesmiddelen voor geavanceerde therapie — alsook de ervaring die met de aanwijzing van weesgeneesmiddelen en de desbetreffende regelgeving is opgedaan, moet die definitie worden geactualiseerd.

(3) Daarnaast is er behoefte aan een duidelijke definitie van het begrip „hoofdkenmerken qua molecuulstructuur", dat gebruikt wordt in de definitie van het begrip „gelijkwaardige werkzame stof", dat weer gebruikt wordt in de definitie van het begrip „gelijkwaardig geneesmiddel". Voor biologische geneesmiddelen moet de definitie van „hoofdkenmerken qua molecuulstructuur" bepaalde moleculaire wijzigingen omvatten die significant bijdragen tot de functionele kenmerken van de werkzame stof die mede bepalen of een geneesmiddel al dan niet als gelijkwaardig wordt beschouwd. Voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie kunnen de hoofdkenmerken qua molecuulstructuur echter niet volledig worden vastgesteld. Daarom moet voor deze geneesmiddelen de gelijkwaardigheid van twee werkzame stoffen op basis van hun biologische en functionele kenmerken worden beoordeeld.

(4) De definitie van „werkzame substantie" moet geschrapt worden, aangezien artikel 8, lid 4, van Verordening (EG) nr. 141/2000 de Commissie niet de bevoegdheid geeft dit begrip te definiëren. Het begrip „werkzame stof" is wettelijk gedefinieerd in artikel 1, punt 3 bis, van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]), en de reikwijdte en het doel van artikel 3, lid 3, van Verordening (EG) nr. 847/2000 betreffen de definitie van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel" en „klinische superioriteit".

([1]) PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1.
([2]) Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie van 27 april 2000 tot vaststelling van de uitvoeringsbepalingen inzake de criteria voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel en de definities van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel" en „klinische superioriteit" (PB L 103 van 28.4.2000, blz. 5).
([3]) Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67).

(5) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

In artikel 3, lid 3, van Verordening (EG) nr. 847/2000 worden de aanhef en de punten a), b) en c) vervangen door:

„3. Met het oog op de uitvoering van artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen zijn de volgende definities van toepassing:

a) geschrapt;

b) onder „gelijkwaardig geneesmiddel" wordt verstaan: een geneesmiddel met een of meer werkzame stoffen die gelijkwaardig zijn aan de werkzame stof of stoffen die zijn opgenomen in een reeds toegelaten weesgeneesmiddel, dat voor dezelfde therapeutische indicatie bedoeld is;

c) onder „gelijkwaardige werkzame stof" wordt verstaan: een identieke werkzame stof of een werkzame stof met dezelfde hoofdkenmerken qua molecuulstructuur (maar niet noodzakelijkerwijs volledig identieke molecuulstructuurkenmerken) en hetzelfde werkingsmechanisme. In het geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, waarbij de hoofdkenmerken qua molecuulstructuur niet volledig kunnen worden vastgesteld, wordt de gelijkwaardigheid van twee werkzame stoffen echter op basis van hun biologische en functionele kenmerken beoordeeld.

Voor de toepassing van het bovenstaande punt c) is het volgende van toepassing op:

1. chemische geneesmiddelen:

de hoofdkenmerken qua molecuulstructuur zijn de relevante structuurelementen van een werkzame stof. Het kan daarbij gaan om het hele molecuul of een deel ervan. Of twee of meer moleculen dezelfde hoofdkenmerken qua molecuulstructuur hebben, wordt vastgesteld door de structuren ervan met elkaar te vergelijken:

1.1. isomeren, mengsels van isomeren, complexen, esters, ethers, zouten en derivaten van de oorspronkelijke werkzame stof of een werkzame stof waarvan de molecuulstructuur slechts ondergeschikte verschillen heeft ten opzichte van de oorspronkelijke werkzame stof, zoals een structurele analoog, worden als gelijkwaardig beschouwd;

1.2. synthetische enkel- of dubbelstrengs polynucleotiden die uit twee of meer verschillende nucleotiden bestaan, waarbij:

— het verschil in de nucleotidesequentie van purine- en pyrimidinebasen of hun derivaten gering is, worden als gelijkwaardig beschouwd. Voor antisense-nucleotiden of interfererende nucleotiden wordt toevoeging, substitutie of deletie van een nucleotide zonder significante gevolgen voor de kinetiek van hybridisatie aan de doelsequentie derhalve gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd;

— het verschil in structuur verband houdt met wijzigingen in de ribose- of deoxyribosesuikers van de ruggengraat of met de vervanging van die suikers door synthetische analogen, worden gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd. Voor antisense-nucleotiden of interfererende nucleotiden worden veranderingen in de (deoxy)ribose zonder significante gevolgen voor de kinetiek van hybridisatie aan de doelsequentie, gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd;

2. biologische geneesmiddelen (met uitzondering van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie):

de hoofdkenmerken qua molecuulstructuur zijn de structuurelementen van een werkzame stof die relevant zijn voor de functionele kenmerken van die stof. De hoofdkenmerken qua molecuulstructuur kunnen bestaan uit een therapeutische fractie of uit een therapeutische fractie in combinatie met een of meer aanvullende structuurelementen die significant bijdragen tot de functionele kenmerken van de werkzame stof.

Dergelijke aanvullende structuurelementen kunnen geconjugeerd, gefuseerd of op andere wijze verbonden worden met de therapeutische fractie of kunnen een uitbreiding vormen van de eiwitketen van de therapeutische fractie door toevoeging van aanvullende aminozuren. Stoffen met structuurelementen waarvoor soortgelijke modificatie- of conjugatietechnieken zijn gebruikt, resulteren gewoonlijk in gelijkwaardige stoffen.

Biologische werkzame stoffen waarvan de molecuulstructuur slechts ondergeschikte verschillen heeft ten opzichte van de oorspronkelijke biologische stof, worden als gelijkwaardig beschouwd;

2.1. eiwitachtige stoffen:

als het structuurverschil wordt veroorzaakt door posttranslationele wijzigingen (zoals verschillende glycosyleringspatronen), worden de stoffen gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd. In uitzonderlijke gevallen kunnen bepaalde posttranslationele wijzigingen, als zij een significant effect op de functionele kenmerken van de stof hebben, echter leiden tot een niet-gelijkwaardige stof.

Als het verschil in de aminozuursequentie gering is, worden de stoffen gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd. Twee farmacologisch verwante eiwitachtige stoffen van dezelfde groep (bijvoorbeeld met verschillen in de N-terminale methionine, of op natuurlijke wijze geëxtraheerde versus met behulp van rDNA geproduceerde eiwitten of andere kleine varianten) worden bijgevolg gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd. De toevoeging van een structuurelement kan echter tot gevolg hebben dat de stoffen als niet-gelijkwaardig worden beschouwd, als hierdoor significant wordt bijgedragen tot de functionele kenmerken van de stof.

Monoklonale antilichamen die aan hetzelfde doelepitoop binden, worden gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd. Van twee monoklonale antilichaamconjugaten of fusie-eiwitten kan echter worden bepaald dat zij niet-gelijkwaardig zijn als de sequenties van de complementariteitsbepalende regio van het antilichaam of het aanvullende structuurelement van het geconjugeerde monoklonale antilichaam verschillend waren;

2.2. polysachariden:

als bij de stoffen dezelfde sacharide-eenheden zich herhalen, ook als het aantal eenheden verschilt, worden zij gewoonlijk als gelijkwaardig beschouwd.

Een geconjugeerd polysacharidevaccin wordt beschouwd als niet-gelijkwaardig aan een niet-geconjugeerd polysacharidevaccin met hetzelfde antigeen;

3. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's):

3.1. ATMP's op basis van cellen: twee verwante geneesmiddelen op basis van cellen zijn niet gelijkwaardig als:

— er verschillen in de uitgangsmaterialen of in de uiteindelijke samenstelling van het geneesmiddel zijn die significante gevolgen voor de biologische kenmerken en/of de biologische activiteit hebben, die relevant zijn voor de beoogde therapeutische werking en/of de veiligheidskenmerken van het geneesmiddel. Een verschillende bron van de uitgangsmaterialen (bv. bij autologe ATMP's) vormt op zichzelf geen reden om twee producten als niet-gelijkwaardig te beschouwen, of

— er verschillen in de productietechnologie zijn die significante gevolgen voor de biologische kenmerken en/of de biologische activiteit hebben, die relevant zijn voor de beoogde therapeutische werking en/of de veiligheidskenmerken van het geneesmiddel;

3.2. geneesmiddelen voor gentherapie: twee geneesmiddelen voor gentherapie worden niet als gelijkwaardig beschouwd als er verschillen in de therapeutische sequentie, de virale vector, het overdrachtsysteem, de regulerende sequenties of de productietechnologie zijn die significante gevolgen voor de biologische kenmerken en/of de biologische activiteit hebben, die relevant zijn voor de beoogde therapeutische werking en/of de veiligheidskenmerken van het geneesmiddel.

Verschillen in de therapeutische sequentie die geen significant effect hebben op de beoogde therapeutische werking, vormen op zichzelf geen reden om twee geneesmiddelen voor gentherapie als niet-gelijkwaardig te beschouwen;

3.3. genetisch gemodificeerde cellen: hierop zijn de overweging in de punten 3.1. en 3.2 van toepassing;

4. radiofarmaceutische geneesmiddelen:

radiofarmaceutische werkzame stoffen die hetzelfde zijn of die van elkaar verschillen in radionuclide, ligand, plaats van labelling of koppelingsmechanisme tussen het molecuul en de radionuclide maar hetzelfde werkingsmechanisme hebben, worden als gelijkwaardig beschouwd.".

Artikel 2

Inwerkingtreding en toepassing

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 29 mei 2018.

Voor de Commissie

De voorzitter

Jean-Claude JUNCKER