

II

(Akty o charakterze nieustawodawczym)

ROZPORZĄDZENIA

ROZPORZĄDZENIE KOMISJI (UE) 2018/781

z dnia 29 maja 2018 r.

zmieniające rozporządzenie (WE) nr 847/2000 w odniesieniu do definicji pojęcia „podobnego produktu leczniczego”

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 8 ust. 4,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 zostało przyjęte w celu wspierania badań w dziedzinie chorób rzadkich. Daje ono przedsiębiorstwom opracowującym sieroce produkty lecznicze możliwość uzyskania wyłączności rynkowej na pewną liczbę lat.
- (2) Rozporządzenie Komisji (WE) nr 847/2000 ⁽²⁾ zawiera definicję pojęcia „podobnego produktu leczniczego”, która obejmuje konkretne przypadki określające, jakiego rodzaju produkty należy uznawać za podobne do celów stosowania art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. Definicję tę należy zaktualizować w związku z nowo uzyskaną wiedzą naukowo-techniczną, w szczególności z uwagi na znaczące postępy w dziedzinie leków biologicznych, a zwłaszcza produktów leczniczych terapii zaawansowanej, oraz w świetle dotychczasowego doświadczenia w zakresie oznaczania i regulacji dotyczących sierocych produktów leczniczych.
- (3) Ponadto istnieje potrzeba jasnego zdefiniowania pojęcia „podstawowych cech struktury molekularnej”, którego użyto w definicji pojęcia „podobnej substancji czynnej” – to zaś z kolei zastosowano w definicji pojęcia „podobnego produktu leczniczego”. Jeśli chodzi o biologiczne produkty lecznicze, w definicji „podstawowych cech struktury molekularnej” należy uwzględnić pewne modyfikacje molekularne, które w znacznej mierze rzutują na właściwości funkcjonalne substancji czynnej mogące wpłynąć na to, czy dane produkty zostaną uznane za podobne. W przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej nie da się jednak w pełni zidentyfikować podstawowych cech struktury molekularnej. Dlatego też w przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej podobieństwa między substancjami czynnymi należy oceniać na podstawie właściwości biologicznych i funkcjonalnych.
- (4) Należy skreślić definicję „substancji czynnej”, ponieważ art. 8 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 nie uprawnia Komisji do zdefiniowania terminu „substancja czynna”. Termin „substancja czynna” został prawnie zdefiniowany w art. 1 ust. 3 lit. a) dyrektywy 2001/83/WE ⁽³⁾, a zakres i cel art. 3 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 847/2000 odnoszą się do definicji pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”.

⁽¹⁾ Dz.U. L 18 z 22.1.2000, s. 1.

⁽²⁾ Rozporządzenie Komisji (WE) nr 847/2000 z dnia 27 kwietnia 2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej” (Dz.U. L 103 z 28.4.2000, s. 5).

⁽³⁾ Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67).

- (5) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

W art. 3 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 847/2000 formuła wprowadzająca i lit. a), b) i c) otrzymują brzmienie:

„Do celów stosowania art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych stosuje się następujące definicje:

- a) skreślono;
- b) »podobny produkt leczniczy« oznacza produkt leczniczy zawierający substancję czynną lub substancje czynne podobne do substancji zawartych w zatwierdzonym już sierocym produkcie leczniczym i mający mieć takie samo wskazanie lecznicze;
- c) »podobna substancja czynna« oznacza identyczną substancję czynną lub substancję czynną, która ma te same podstawowe cechy struktury molekularnej (ale niekoniecznie wszystkie takie same cechy struktury molekularnej) i taki sam mechanizm działania. Jednakże w przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej, których podstawowych cech struktury molekularnej nie da się w pełni zdefiniować, podobieństwo między substancjami czynnymi oceniane jest na podstawie właściwości biologicznych i funkcjonalnych.

Do celów stosowania lit. c) powyżej, stosuje się, co następuje:

1. Chemiczne produkty lecznicze

Podstawowe cechy struktury molekularnej są to istotne elementy strukturalne substancji czynnej. Mogą one stanowić całość lub część molekuly. To, czy podstawowe cechy struktury molekularnej dwóch lub większej liczby molekuł są takie same, stwierdza się w drodze porównania ich struktur.

- 1.1. Za podobne uznaje się izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy, estry, etery, sole i pochodne pierwotnej substancji czynnej lub substancję czynną, która różni się od pierwotnej substancji czynnej jedynie ze względu na drobne różnice w strukturze molekularnej, taką jak analog strukturalny.
- 1.2. Za podobne uznaje się syntetyczne jedno- lub dwuniciowe substancje polinukleotydowe, złożone z dwóch lub większej liczby odrębnych nukleotydów, w których:
 - różnica w sekwencji nukleotydów podstawy purynowej i podstawy pirymidynowej lub ich pochodnych jest niewielka. Dlatego też zazwyczaj uznaje się za podobne antysensowe substancje nukleotydowe lub interferujące substancje nukleotydowe, w przypadku których nastąpiło dodanie, zastąpienie lub usunięcie nukleotydu niewpływające znacząco na kinetykę hybrydyzacji do założonego celu,
 - w przypadku różnicy w strukturze związanej z modyfikacjami w szkielecie cukrowym rybozy i dezoksyrybozy lub zastąpieniem tego szkieletu analogiem syntetycznym substancje zazwyczaj uznaje się za podobne. Antysensowe substancje nukleotydowe lub interferujące substancje nukleotydowe, w przypadku których zmiany w (deoksy-)rybozie nie wpływają znacząco na kinetykę hybrydyzacji do założonego celu, zazwyczaj uznaje się za podobne.

2. Biologiczne produkty lecznicze (inne niż produkty lecznicze terapii zaawansowanej)

Podstawowe cechy struktury molekularnej są to elementy strukturalne substancji czynnej, które są istotne dla właściwości funkcjonalnych tej substancji. Na podstawowe cechy struktury molekularnej może składać się cząsteczka terapeutyczna lub cząsteczka terapeutyczna w połączeniu z dodatkowym(i) elementem(-ami) strukturalnym(i) znacząco wpływającym(i) na funkcjonalne właściwości substancji czynnej.

Takie dodatkowe elementy strukturalne mogą być skoniugowane, stopione lub połączone w inny sposób z cząsteczką terapeutyczną lub mogą stanowić rozszerzenie szkieletu białkowego cząsteczki terapeutycznej o dodatkowe aminokwasy. Substancje o elementach strukturalnych, w przypadku których zastosowano podobne metody modyfikacji lub technologii koniugacji, zazwyczaj uznaje się za podobne substancje.

Biologiczne substancje czynne, które różnią się od pierwotnej substancji biologicznej jedynie ze względu na drobne różnice w strukturze molekularnej uznaje się za podobne substancje.

2.1. Substancje białkopodobne:

Jeżeli różnica w strukturze między substancjami wynika ze zdarzeń potranslacyjnych (np. odmienne wzorce glikozylacji), substancje takie zazwyczaj uznaje się za podobne. W wyjątkowych przypadkach w wyniku niektórych modyfikacji potranslacyjnych mogą jednak powstawać substancje niepodobne, jeżeli modyfikacje te wpływają w znaczący sposób na właściwości funkcjonalne substancji.

Jeżeli różnica w sekwencji aminokwasów nie jest znaczna, substancje zazwyczaj uznaje się za podobne. W związku z tym dwie farmakologicznie pokrewne substancje białkowe z tej samej grupy (na przykład różniące się pod względem np. N-końcowej metioniny, naturalnie wyizolowanych białek w przeciwieństwie do białek pochodzących z rDNA lub innych drobnych różnic) zazwyczaj uznaje się za podobne. W wyniku dodania elementu strukturalnego mogą jednak powstawać substancje uznane za niepodobne, jeżeli taka zmiana wpływa na właściwości funkcjonalne substancji.

Przeciwciała monoklonalne wiążące się z tą samą docelową determinantą antygenową zazwyczaj uznaje się za podobne. Dwa koniugaty lub białka fuzyjne przeciwciał monoklonalnych mogą jednak zostać uznane za niepodobne, jeżeli sekwencje regionu określającego komplementarność (CDR) przeciwciała albo dodatkowy element strukturalny skoniugowanego przeciwciała monoklonalnego są różne.

2.2. Substancje polisacharydowe

Jeżeli substancje mają identyczne powtarzające się jednostki sacharydowe, nawet jeśli liczba jednostek jest różna, zazwyczaj są one uznawane za podobne.

Skoniugowaną szczepionkę polisacharydową w porównaniu z nieskoniugowaną szczepionką polisacharydową zawierającą ten sam antygen uznaje się za niepodobną.

3. Produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ATMP)

3.1. ATMP oparte na komórkach Dwa powiązane produkty lecznicze oparte na komórkach nie są podobne, jeżeli:

— w materiałach wyjściowych lub w końcowym składzie produktu występują różnice mające znaczący wpływ na właściwości biologiczne lub aktywność biologiczną istotne dla zamierzonego efektu terapeutycznego lub bezpieczeństwa produktu. Inne źródło materiałów wyjściowych (np. w przypadku autologicznych ATMP) nie jest wystarczającą podstawą, aby uznać, że dwa produkty są niepodobne, lub

— w technologii produkcji występują różnice mające znaczący wpływ na właściwości biologiczne lub aktywność biologiczną istotne dla zamierzonego efektu terapeutycznego lub bezpieczeństwa produktu.

3.2. Produkty lecznicze terapii genowej Dwóch produktów leczniczych terapii genowej nie uznaje się za podobne, jeżeli występują między nimi różnice w sekwencji terapeutycznej, wektorze wirusowym, systemie transferu, sekwencjach regulacyjnych lub technologii produkcji, które znacząco wpływają na właściwości biologiczne lub aktywność biologiczną istotne dla zamierzonego skutku terapeutycznego lub bezpieczeństwa produktu.

Różnice w sekwencji terapeutycznej nie mające znaczącego wpływu na zamierzony efekt terapeutyczny nie są wystarczającą podstawą, aby uznać, że dwa produkty lecznicze terapii genowej są niepodobne.

3.3. Genetycznie zmodyfikowane komórki Zastosowanie mają zasady określone w pkt 3.1 i 3.2.

4. Produkty radiofarmaceutyczne

Ta sama radiofarmaceutyczna substancja czynna lub radiofarmaceutyczna substancja czynna różniąca się od pierwotnej substancji radionuklidem, ligandem, miejscem etykietowania lub mechanizmem wiązania molekularno-radionuklidowego, łączącego molekułę i radionuklid, są uznawane za podobne substancje, pod warunkiem że mają ten sam mechanizm działania.”.

Artykuł 2

Wejście w życie i stosowanie

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 29 maja 2018 r.

W imieniu Komisji
Jean-Claude JUNCKER
Przewodniczący
