



Rat der
Europäischen Union

011481/EU XXVI. GP
Eingelangt am 15/02/18

Brüssel, den 15. Februar 2018
(OR. en)

6211/18

PHARM 8
SAN 59
MI 90
COMPET 73

ÜBERMITTLUNGSVERMERK

Absender:	Europäische Kommission
Eingangsdatum:	13. Februar 2018
Empfänger:	Generalsekretariat des Rates
Nr. Komm.dok.:	D055089/02
Betr.:	VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION vom XXX zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 in Bezug auf die Bestimmung des Begriffs „ähnliches Arzneimittel“

Die Delegationen erhalten in der Anlage das Dokument D055089/02.

Anl.: D055089/02



Brüssel, den **XXX**
SANTE/11861/2017 Rev. 1
(POOL/B5/2017/11861/11861R1-
EN.doc) D055089/02
[...](2018) **XXX** draft

VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION

vom **XXX**

zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 in Bezug auf die Bestimmung des Begriffs „ähnliches Arzneimittel“

(Text von Bedeutung für den EWR)

VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION

vom **XXX**

zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 in Bezug auf die Bestimmung des Begriffs „ähnliches Arzneimittel“

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden¹, insbesondere auf Artikel 8 Absatz 4,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 wurde erlassen, um die Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten zu fördern. Sie bietet Unternehmen, die Arzneimittel für seltene Leiden entwickeln, für eine bestimmte Anzahl von Jahren die Aussicht auf ein Marktexklusivitätsrecht.
- (2) In der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission² wird der Begriff „ähnliches Arzneimittel“ definiert, und es werden konkrete Fälle genannt, anhand deren bestimmt wird, welche Art von Arzneimitteln für die Zwecke der Anwendung des Artikels 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als ähnlich gelten. Diese Begriffsbestimmung sollte vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher und technischer Erkenntnisse – insbesondere aufgrund weitreichender Entwicklungen im Bereich der biologischen Arzneimittel, vor allem bei Arzneimitteln für neuartige Therapien – und der gewonnenen Erfahrungen bei der Ausweisung und Regelung von Arzneimitteln für seltene Leiden aktualisiert werden.
- (3) Außerdem ist es notwendig, den Begriff „Hauptmerkmale der Molekülstruktur“ eindeutig zu bestimmen, der in der Definition des Begriffs „ähnlicher Wirkstoff“ verwendet wird, der wiederum in der Definition des Begriffs „ähnliches Arzneimittel“ vorkommt. Was biologische Arzneimittel betrifft, soll die Definition des Begriffs „Hauptmerkmale der Molekülstruktur“ gewisse molekulare Änderungen erfassen, die sich signifikant auf die funktionellen Merkmale des Wirkstoffes auswirken und einen Einfluss darauf haben, ob die Arzneimittel als ähnlich betrachtet werden können. Bei Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Hauptmerkmale der Molekülstruktur jedoch nicht vollständig zu erkennen. Deshalb sollte im Falle von Arzneimitteln für neuartige Therapien die Ähnlichkeit zweier Wirkstoffe anhand der biologischen und funktionellen Merkmale bewertet werden.

¹ ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1.

² Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ (ABl. L 103 vom 28.4.2000, S. 5).

- (4) Die Definition des Begriffs „Wirkstoff“ sollte gestrichen werden, da Artikel 8 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die Kommission nicht ermächtigt, diesen Begriff zu definieren. Der Begriff „Wirkstoff“ ist in Artikel 1 Absatz 3 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG rechtlich definiert, und Geltungsbereich und Zweck des Artikels 3 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 beziehen sich auf die Definitionen der Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“.
- (5) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

In Artikel 3 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 erhalten der einleitende Satz und die Buchstaben a, b und c folgende Fassung:

„Zum Zwecke der Anwendung des Artikels 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden gelten folgende Begriffsbestimmungen:

- a) gestrichen;
- b) „ähnliches Arzneimittel“ ist ein Arzneimittel, das einen oder mehrere ähnliche Wirkstoffe enthält wie ein derzeit zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden, das für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet bestimmt ist;
- c) „ähnlicher Wirkstoff“ ist ein identischer Wirkstoff oder ein Wirkstoff mit denselben Hauptmerkmalen der Molekülstruktur (dies betrifft jedoch nicht notwendigerweise alle Merkmale der Molekülstruktur) und mit demselben Wirkungsmechanismus. Im Falle von Arzneimitteln für neuartige Therapien allerdings, deren Hauptmerkmale der Molekülstruktur nicht vollständig bestimmt werden können, wird die Ähnlichkeit zweier Wirkstoffe anhand der biologischen und funktionellen Merkmale bewertet.

Für die Zwecke der Anwendung von Buchstabe c gilt Folgendes:

1) Chemische Arzneimittel

Hauptmerkmale der Molekülstruktur sind die maßgeblichen strukturellen Bestandteile eines Wirkstoffs. Hierbei kann es sich um das gesamte Molekül oder einen Teil davon handeln. Ob die Hauptmerkmale der Molekülstruktur zweier oder mehrerer Moleküle dieselben sind, wird anhand eines Vergleichs ihrer Strukturen festgestellt.

1.1) Isomere, Isomergemische, Komplexe, Ester, Ether, Salze und Derivate des ursprünglichen Wirkstoffs oder eines Wirkstoffs, der sich von dem ursprünglichen Wirkstoff nur durch kleine Änderungen der Molekülstruktur, wie ein Strukturanalogon, unterscheidet, werden als ähnlich betrachtet.

1.2) Synthetische Polynukleotide, ein- oder doppelsträngig, die aus zwei oder mehreren unterschiedlichen Nukleotiden bestehen und bei denen

- kein großer Unterschied in der Nukleotidsequenz der Purin- und Pyrimidinbasen oder ihrer Derivate besteht, werden als ähnlich angesehen. Daher wird bei „Antisense“-Wirkstoffen oder interferierenden Nukleotiden die Hinzufügung, Ersetzung oder Entfernung eines Nukleotids ohne signifikante Auswirkung auf die

Hybridisierungskinetik an die Zielstruktur normalerweise als ähnlich betrachtet;

- der Strukturunterschied, der durch Modifikationen des Ribose- oder Desoxyribose-Zuckergerüsts oder den Ersatz des Zuckergerüsts durch synthetische Analoge bedingt ist, normalerweise Stoffe ergibt, die als ähnlich betrachtet werden. Bei „Antisense“- oder interferierenden Nukleotid-Wirkstoffen werden Änderungen der (Desoxy-)Ribose ohne signifikante Auswirkung auf die Hybridisierungskinetik an die Zielstruktur normalerweise als ähnlich betrachtet.

2) Biologische Arzneimittel (ausgenommen Arzneimittel für neuartige Therapien)

Die Hauptmerkmale der Molekülstruktur sind die strukturellen Bestandteile eines Wirkstoffs, die maßgeblich für dessen funktionelle Merkmale sind. Die Hauptmerkmale der Molekülstruktur können aus einem therapeutisch wirksamen Anteil oder einem therapeutisch wirksamen Anteil in Verbindung mit einem oder mehreren zusätzlichen strukturellen Elementen bestehen, das oder die wesentlich zu den funktionellen Merkmalen des Wirkstoffs beitragen.

Solche zusätzlichen strukturellen Elemente können mit dem therapeutischen Bestandteil konjugiert, fusioniert oder auf andere Weise verbunden sein oder eine Erweiterung der Aminosäurekette des therapeutisch wirksamen Bestandteils durch zusätzliche Aminosäuren darstellen. Stoffe mit strukturellen Elementen, für die ähnliche Verfahren der Modifikations- oder Konjugationstechnologie verwendet werden, ergeben normalerweise ähnliche Stoffe.

Biologische Wirkstoffe, die sich von dem ursprünglichen biologischen Stoff nur durch kleinere Änderungen der Molekülstruktur unterscheiden, werden als ähnlich betrachtet.

2.1) Proteinartige Stoffe:

Wenn der strukturelle Unterschied zwischen ihnen auf posttranslationale Mechanismen (wie unterschiedliche Glykosylierungsmuster) zurückgeht, werden die Stoffe normalerweise als ähnlich betrachtet. In Ausnahmefällen können jedoch einige posttranslationale Modifikationen einen nicht ähnlichen Stoff ergeben, wenn es dabei signifikante Auswirkungen auf die funktionellen Merkmale des Stoffes gibt.

Wenn kein großer Unterschied in der Aminosäuresequenz besteht, werden die Stoffe normalerweise als ähnlich betrachtet. Daher werden zwei pharmakologisch verwandte Proteine derselben Gruppe (beispielsweise mit Unterschieden im Zusammenhang mit N-terminalem Methionin, natürlich gewonnene im Vergleich zu aus rDNS stammenden Proteinen oder andere geringfügige Varianten) normalerweise als ähnlich betrachtet. Die Hinzufügung eines strukturellen Elements kann jedoch dazu führen, dass ein Stoff als nicht ähnlich betrachtet wird, wenn sich dies signifikant auf die funktionellen Merkmale des Stoffes auswirkt.

Monoklonale Antikörper, die eine Bindung an dasselbe Zielepitop aufweisen, werden normalerweise als ähnlich betrachtet. Zwei Konjugate oder Fusionsproteine mit monoklonalem Antikörper könnten jedoch als nicht ähnlich betrachtet werden, wenn entweder die Sequenzen der

komplementaritätsbestimmenden Region des Antikörpers oder das zusätzliche strukturelle Element des konjugierten monoklonalen Antikörpers verschieden sind.

2.2) Polysaccharide:

Wenn die Stoffe identische, sich wiederholende Saccharid-Einheiten aufweisen, werden sie normalerweise als ähnlich betrachtet, auch wenn die Zahl der Einheiten variiert.

Ein konjugierter Polysaccharid-Impfstoff gilt im Vergleich zu einem nicht konjugierten Polysaccharid-Impfstoff mit dem gleichen Antigen als nicht ähnlicher Stoff.

3) Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP):

3.1) Zellbasierte ATMP: Zwei verwandte zellbasierte Arzneimittel sind nicht ähnlich, wenn

- Unterschiede bei den Ausgangsstoffen oder der endgültigen Zusammensetzung der Arzneimittel bestehen, die sich signifikant auf die biologischen Merkmale und/oder die biologische Aktivität, die für die beabsichtigte therapeutische Wirkung relevant sind, und/oder auf die Sicherheitsaspekte des Arzneimittels auswirken. Eine unterschiedliche Quelle der Ausgangsstoffe (z. B. bei autologen ATMP) reicht als Begründung dafür, dass zwei Arzneimittel nicht ähnlich seien, nicht aus; oder
- Unterschiede in der Herstellungstechnologie bestehen, die sich signifikant auf die biologischen Merkmale und/oder die biologische Aktivität, die für die beabsichtigte therapeutische Wirkung relevant sind, und/oder auf die Sicherheitsaspekte des Arzneimittels auswirken.

3.2) Gentherapeutika: Zwei Gentherapeutika werden nicht als ähnlich betrachtet, wenn Unterschiede in der therapeutischen Sequenz, dem Virenvektor, dem Übertragungssystem, den regulierenden Sequenzen oder der Herstellungstechnologie bestehen, die sich signifikant auf die biologischen Merkmale und/oder die biologische Aktivität, die für die beabsichtigte therapeutische Wirkung relevant sind, und/oder auf die Sicherheitsaspekte des Arzneimittels auswirken.

Unterschiede in der therapeutischen Sequenz ohne signifikante Auswirkungen auf die beabsichtigte therapeutische Wirkung reichen als Begründung dafür, dass zwei Gentherapeutika nicht ähnlich seien, nicht aus.

3.3) Genetisch veränderte Zellen. Die Erwägungen unter Nummer 3.1 und Nummer 3.2 finden Anwendung.

4) Radiopharmaka

Derselbe radiopharmazeutische Wirkstoff oder ein Wirkstoff, der sich von dem ursprünglichen Wirkstoff durch Radionuklid, Ligand, Markierungsort oder den das Molekül und das Radionuklid verbindenden Molekül-Radionuklid-Kopplungsmechanismus unterscheidet, wird als ähnlicher Stoff betrachtet, sofern der Wirkungsmechanismus derselbe ist.“

Artikel 2

Inkrafttreten und Anwendung

Diese Verordnung tritt am 20. Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den

Für die Kommission
Der Präsident
Jean-Claude JUNCKER