II

(Atti mhux leġiżlattivi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENT TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/781

tad-29 ta' Mejju 2018

li jemenda r-Regolament (KE) Nru 847/2000 fir-rigward tad-definizzjoni tal-kunċett ta' "prodott mediċinali simili"

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (KE) Nru 141/2000 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' Diċembru 1999 dwar il-prodotti mediċinali orfni ([1]), u b'mod partikolari l-Artikoli 8(4) tiegħu,

Billi:

(1) Ir-Regolament (KE) Nru 141/2000 ġie adottat għall-promozzjoni tar-riċerka fil-qasam tal-mard rari. Huwa joffri lill-impriżi li jiżviluppaw prodotti mediċinali orfni l-prospettiva li jakkwistaw l-esklussività fis-suq għal ċertu numru ta' snin.

(2) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 ([2]) jagħti definizzjoni tal-kunċett "prodott mediċinali simili", li tinkludi każijiet speċifiċi li jiddefinixxu liema tip ta' prodotti għandhom jitqiesu bħala simili għall-finijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 8 tar-Regolament (KE) Nru 141/2000. Dik id-definizzjoni għandha tiġi aġġornata fid-dawl ta' għarfien xjentifiku u tekniku ġdid, b'mod partikolari, minħabba żviluppi kbar fil-qasam tal-mediċini bijoloġiċi, u speċjalment il-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, u fid-dawl tal-esperjenza miksuba fir-rigward tal-għażla u r-regolamentazzjoni tal-prodotti mediċinali orfni.

(3) Barra minn hekk, hemm ħtieġa għal definizzjoni ċara tal-kunċett "karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari", li jintuża fi ħdan it-tifsira tal-kunċett "sustanza simili attiva", li mbagħad hija użata fi ħdan it-tifsira tal-kunċett "prodott mediċinali simili". F'dak li għandu x'jaqsam ma' prodotti bijoloġiċi mediċinali, id-definizzjoni ta' "karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari" għandha tkopri ċerti modifiki molekulari li jikkontribwixxu b'mod sinifikanti għall-karatteristiċi funzjonali ta' sustanza attiva li jkollha impatt kemm jekk il-prodotti huma kkunsidrati bħala simili kif ukoll jekk le. Madankollu, għal prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari ma jistgħux jiġu kompletament identifikati. Għalhekk, fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata s-similarità bejn żewġ sustanzi attivi għandha tiġi vvalutata abbażi tal-karatteristiċi bijoloġiċi u funzjonali.

(4) Id-definizzjoni ta' "sustanza attiva" għandha titħassar peress li l-Artikolu 8(4) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 ma jagħtix is-setgħa lill-Kummissjoni biex tiddefinixxi t-terminu "sustanza attiva". It-terminu "sustanza attiva" huwa legalment iddefinit fl-Artikolu 1(3)(a) tad-Direttiva 2001/83/KE ([3]) u l-kamp ta' applikazzjoni u l-iskop tal-Artikolu 3(3) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000 huma relatati mad-definizzjonijiet tal-kunċetti "prodott mediċinali simili" u "superjorità klinika".

([1]) ĠU L 18, 22.1.2000, p. 1.

([2]) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 tas-27 ta' April 2000 li jistabbilixxi d-dispożizzjonijiet għall-implimentazzjoni tal-kriterji għall-għażla ta' prodott mediċinali bħala prodott mediċinali orfni u definizzjonijiet tal-kunċetti "prodott mediċinali simili" u "superjorità klinika" (ĠU L 103, 28.4.2000, p. 5).

([3]) Id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67).

(5) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem,

ADOTTAT DAN IR- REGOLAMENT:

Artikolu 1

Fl-Artikolu 3(3) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000, is-sentenza introduttorja u l-punti (a), (b) u (c) huma sostitwiti b'dan li ġej:

"Għall-finijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 8 tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 fuq prodott mediċinali orfni, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet li ġejjin:

(a) imħassra;

(b) "prodott mediċinali simili" tfisser prodott mediċinali li jikkontjeni sustanzi simili attivi ta' sustanzi kif kontenuti fi prodott mediċinali orfni bħalissa awtorizzat, u li hu intiż għall-istess indikazzjoni terapewtika;

(c) "sustanza simili attiva" tfisser sustanza attiva identika, jew sustanza attiva bl-istess karatteristiċi fl-istruttura prinċipali molekolari (imma mhux neċessarjament kollha tal-istess karatteristiċi strutturali molekolari) u li taġixxi via l-istess mekkaniżmu. Madankollu, fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, li għalihom il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari ma jistgħux jiġu kompletament definiti, is-similarità bejn żewġ sustanzi attivi għandha tiġi vvalutata abbażi tal-karatteristiċi bijoloġiċi u funzjonali.

Għall-fini tal-applikazzjoni tal-punt (c) ta' hawn fuq, dan li ġej japplika għal:

(1) Prodotti kimiċi mediċinali

Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari huma l-komponenti strutturali rilevanti ta' sustanza attiva. Dawn jistgħu jkunu l-molekula sħiħa jew parti minnha. Permezz ta' paragun bejn l-istrutturi tagħhom se jiġi identifikat jekk il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari humiex l-istess bejn tnejn jew iktar molekoli.

(1.1) Isomeri, taħlita ta' isomeri, kumplessi, esteri, eteri, imluħa u derivattivi tas-sustanza attiva oriġinali, jew sustanza attiva li hija differenti mis-sustanza attiva oriġinali biss fir-rigward ta' bidliet żgħar fl-istruttura molekolari, bħal pereżempju analogu strutturali, għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili.

(1.2) Sustanzi polinuklejotidi sintetiċi, singoli jew b'filament doppju, li jikkonsistu minn żewġ jew aktar nuklejotidi fejn:

— id-differenza fis-sekwenza tan-nuklejotidi tal-bażijiet purini u pirimidini jew id-derivattivi tagħhom mhijiex kbira, għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili. Għalhekk għal sustanzi antisensi jew nuklejotidi interferenti, l-addizzjoni, is-sostituzzjoni jew it-tneħħija ta' nuklejotid li ma jaffettwawx b'mod sinifikanti l-kinetika tal-ibridizzazzjoni għall-mira għandhom normalment jiġu ikkunsidrati li huma simili;

— id-differenza fl-istruttura relatata mal-modifiki tal-katina taz-zokkor ribosjo jew desossiribosjo jew mas-sostituzzjoni ta' din b'analogi sintetiċi għandha normalment tirriżulta f'sustanzi li jistgħu jiġu kkunsidrati li huma simili. Għal sustanzi antisensi jew nuklejotidi interferenti, tibdil fid-(desossi-) ribosjo li ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-kinetiċi tal-ibridizzazzjoni għall-mira normalment jistgħu jiġu kkunsidrati li huma simili.

(2) Prodotti bijoloġiċi mediċinali (għajr il-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata)

Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari huma komponenti strutturali ta' sustanza attiva li huma relevanti għal ċerti karatteristiċi funzjonali ta' dik is-sustanza. Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari jistgħu jkunu komposti minn porzjon terapewtiku jew porzjon terapewtiku ikkumbinat mal-element(i) strutturali addizzjonali li jikkontribwixxu b'mod sinifikanti għal-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza attiva.

Elementi strutturali addizzjonali ta' dan it-tip jistgħu jkunu konjugati, mdewweb/mdewba jew konness/i permezz ta' mezzi oħra għall-porzjon terapewtiku jew jista'/jistgħu jkun/jkunu estensjoni tal-katina tal-proteini tal-porzjon terapewtiku b'aċidi amminiċi addizzjonali. Sustanzi b'elementi strutturali li għalihom jintużaw metodi simili ta' modifikazzjoni jew teknoloġija tal-konjugazzjoni normalment għandhom jirriżultaw f'sustanzi simili.

Sustanzi attivi bijoloġiċi li jvarjaw minn sustanza bijoloġika oriġinali biss b'rispett għal bidliet żgħar fl-istruttura molekolari għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili.

(2.1) Sustanzi proteiniċi:

Id-differenza fl-istruttura bejniethom hija dovuta għal avvenimenti posttraduzzjonali (bħalma huma disinni ta' glikosilazzjoni differenti), is-sustanzi normalment għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, b'mod eċċezzjonali xi modifiki posttraduzzjonali jistgħu jirriżultaw f'sustanzi li mhumiex simili, jekk ikun hemm effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza.

Jekk id-differenza fis-sekwenza tal-aċidu amminku mhijiex kbira, is-sustanzi għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Għalhekk, żewġ sustanzi tal-proteini farmakoloġikament relatati tal-istess grupp (pereżempju, li għandhom differenzi relatati ma' eż. metjonina N-terminal, naturalment estratta versus proteini derivati mill-rDNA jew varjanti minuri) għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, iż-żieda ta' element strutturali tista' tirriżulta f'sustanzi li jitqiesu li mhumiex simili jekk dan jaffettwa b'mod sinifikanti l-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza.

Antikorpi monoklonali vinkolanti għall-istess epitopu fil-mira għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, żewġ antikorpi monoklonali konjugati jew proteini ta' fużjoni jista' jkun li jiġi determinat li mhumiex simili sew jekk is-sekwenzi tar-Reġjun Komplementari tad-Determinazzjoni tal-antikorp u sew jekk l-element strutturali addizzjonali tal-antikorp monoklonali konjugat kienu differenti.

(2.2) Sustanzi polisakkaridi:

Jekk is-sustanzi għandhom l-istess unitajiet repetittivi ta' sakkarida, anke jekk in-numru tal-unitajiet ivarja dawn għandhom normalment jitqiesu li huma simili.

Vaċċin konjugat tal-polisakkarid ipparagunat ma' vaċċin mhux konjugat tal-polisakkarid li fih l-istess antiġen huwa kkunsidrat bħala sustanza mhux simili.

(3) Prodotti Mediċinali ta' Terapija Avvanzata (ATMPs)

(3.1) ATMPs ibbażati fuq iċ-ċelloli: Żewġ prodotti mediċinali relatati bbażati fuq iċ-ċelloli mhumiex simili jekk:

— hemm differenzi fil-materjali tal-bidu jew fil-kompożizzjoni finali tal-prodott li għandhom impatt sinifikanti fuq il-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew l-attività bijoloġika rilevanti għall-effett terapewtiku maħsub u/jew l-attributi tas-sigurtà tal-prodott. Sors differenti ta' materjali tal-bidu (pereż. bħal fil-każ ta' ATMPs awtologi) mhuwiex biżżejjed biex isostni asserzjoni li żewġ prodotti mhumiex simili; jew

— hemm id-differenzi fit-teknoloġija tal-manifattura u dan iħalli impatt sinifikanti fuq il-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew attività bijoloġika rilevanti għal effett terapewtiku maħsub u/jew għall-attributi tas-sigurtà tal-prodott.

(3.2) Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni: Żewġ prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni ma għandhomx jiġu kkunsidrati li huma simili meta jkun hemm differenzi fis-sekwenza terapewtika, fil-vettur virali, fis-sistema ta' trasferiment, fis-sekwenzi regolatorji jew fit-teknoloġija tal-manifattura li jaffettwaw b'mod sinifikanti l-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew l-attività bijoloġika rilevanti għall-effett terapewtiku maħsub u/jew l-attributi tas-sigurtà tal-prodott.

Differenzi fis-sekwenza terapewtika mingħajr impatt sinifikanti fuq l-effett terapewtiku maħsub mhumiex biżżejjed biex jappoġġjaw l-asserzjoni li ż-żewġ prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni mhumiex simili.

(3.3) Ċelloli ġenetikament modifikati. Il-kunsiderazzjonijiet taħt (3.1) u (3.2) għandhom japplikaw.

(4) Prodotti mediċinali radjofarmaċewtiċi

L-istess sustanza radjofarmaċewtika attiva, jew waħda li hija differenti mill-oriġinali fir-radjunuklida, fil-ligand, fis-sit tat-tikkettar jew fil-mekkaniżmu tal-akkoppjar tal-molekoli-radjonuklidi li jgħaqqad il-molekola u r-radjonuklida sakemm dan jaġixxi permezz tal-istess mekkaniżmu għandha tiġi kkunsidrata li hija sustanza simili."

Artikolu 2

Dħul fis-seħħ u applikazzjoni

Dan ir-Regolament għandu jidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, id-29 ta' Mejju 2018.

Għall-Kummissjoni

Il-President

Jean-Claude JUNCKER