II

(Atos não legislativos)

REGULAMENTOS

REGULAMENTO (UE) 2018/781 DA COMISSÃO

de 29 de maio de 2018

que altera o Regulamento (CE) n.º 847/2000 no que se refere à definição do conceito de «medicamento similar»

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos ([1]), nomeadamente o artigo 8.º, n.º 4,

Considerando o seguinte:

(1) O Regulamento (CE) n.º 141/2000 foi adotado para promover a investigação no domínio das doenças raras. Oferece às empresas que desenvolvem medicamentos órfãos a perspetiva de obtenção da exclusividade de mercado durante vários anos.

(2) O Regulamento (CE) n.º 847/2000 da Comissão ([2]) apresenta uma definição do conceito de «medicamento similar» que inclui casos específicos que definem os tipos de produtos que podem ser considerados similares para efeitos da aplicação do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000. Essa definição deve ser atualizada atendendo aos novos conhecimentos científicos e técnicos, nomeadamente aos importantes desenvolvimentos no domínio dos medicamentos biológicos e, em particular, dos medicamentos de terapia avançada, e tendo em conta a experiência obtida no atinente à designação e regulamentação dos medicamentos órfãos.

(3) Além disso, existe a necessidade de uma definição clara do conceito de «características estruturais moleculares principais», utilizado na definição do conceito de «substância ativa similar», que por sua vez é utilizado na definição do conceito de «medicamento similar». No que respeita aos medicamentos biológicos, a definição de «características estruturais moleculares principais» deve englobar certas modificações moleculares que contribuam significativamente para as características funcionais da substância ativa e que afetem a decisão de os medicamentos serem ou não considerados como similares. No entanto, no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada, as características estruturais moleculares principais não podem ser totalmente identificadas. Por conseguinte, neste caso, a semelhança entre duas substâncias ativas deve ser avaliada com base nas características biológicas e funcionais.

(4) A definição de «substância ativa» deve ser suprimida, uma vez que o artigo 8.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 141/2000 não habilita a Comissão a definir o conceito de «substância ativa». A expressão «substância ativa» está definida legalmente no artigo 1.º, ponto 3-A, da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([3]) e o âmbito e objetivo do artigo 3.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 847/2000 estão relacionados com as definições dos conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica».

([1]) JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.
([2]) Regulamento (CE) n.º 847/2000 da Comissão, de 27 de abril de 2000, que estabelece as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definições dos conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica» (JO L 103 de 28.4.2000, p. 5).
([3]) Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

(5) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

No artigo 3.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 847/2000, o proémio e as alíneas a), b) e c) passam a ter a seguinte redação:

«Para efeitos da aplicação do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 relativo aos medicamentos órfãos, aplicam-se as seguintes definições:

a) Suprimida;

b) "Medicamento similar": um medicamento com uma ou mais substâncias ativas similares às contidas num medicamento órfão autorizado, destinado à mesma indicação terapêutica;

c) "Substância ativa similar": uma substância ativa idêntica ou com as mesmas características estruturais moleculares principais (mas não necessariamente com todas as características estruturais moleculares iguais) e que atue através do mesmo mecanismo. No entanto, no caso dos medicamentos de terapia avançada, para os quais as características estruturais moleculares principais não podem ser totalmente definidas, a semelhança entre duas substâncias ativas deve ser avaliada com base nas características biológicas e funcionais.

Para efeitos da aplicação da alínea c), aplica-se o seguinte:

1) Medicamentos químicos

As características estruturais moleculares principais são os componentes estruturais relevantes de uma substância ativa. Podem ser a molécula inteira ou somente parte desta. Para saber se duas ou mais moléculas têm as mesmas características estruturais moleculares principais, é necessário comparar as respetivas estruturas;

1.1) Os isómeros, as misturas de isómeros, os complexos, os ésteres, os éteres, os sais e os derivados da substância ativa original, ou uma substância ativa que difere da substância ativa original apenas em relação a pequenas alterações na estrutura molecular, como os análogos estruturais, devem ser considerados similares;

1.2) As substâncias polinucleotídicas sintéticas, com cadeia simples ou dupla, constituídas por dois ou mais nucleótidos distintos, em que:

— a diferença na sequência de nucleótidos das bases purínicas e pirimidínicas ou dos seus derivados é pouco importante, devem ser consideradas similares. Portanto, as substâncias nucleotídicas antissentido ou de interferência em que a adição, substituição ou supressão de um nucleótido não afete significativamente a cinética de hibridização com o alvo devem, normalmente, ser consideradas similares,

— a diferença estrutural relacionada com as modificações dos açúcares ribose ou desoxirribose da cadeia principal ou com a substituição dos açúcares da cadeia principal por análogos sintéticos deve, normalmente, resultar em substâncias consideradas similares. As substâncias nucleotídicas antissentido ou de interferência em que as alterações na (desoxi)ribose não afetem significativamente a cinética de hibridização com o alvo devem, normalmente, ser consideradas similares;

2) Medicamentos biológicos (exceto os medicamentos de terapia avançada)

As características estruturais moleculares principais são os componentes estruturais de uma substância ativa que são relevantes para as características funcionais dessa substância. As características estruturais moleculares principais podem ser constituídas pela componente terapêutica ou pela componente terapêutica em combinação com um ou vários elementos estruturais adicionais que contribuam significativamente para as características funcionais da substância ativa.

Esses elementos estruturais adicionais podem ser conjugados, fusionados ou ligados por outros meios à componente terapêutica ou podem ser uma extensão da cadeia principal da proteína da componente terapêutica através de aminoácidos adicionais. As substâncias com elementos estruturais em que se utilizem métodos similares da tecnologia de modificação ou de conjugação devem, normalmente, resultar em substâncias similares.

As substâncias ativas biológicas que diferem da substância biológica original apenas em relação a alterações menores na estrutura molecular devem ser consideradas similares;

2.1) Substâncias proteináceas:

Se a diferença estrutural entre as substâncias se deve a fenómenos pós-tradução (tais como padrões diferentes de glicosilação) as substâncias devem, normalmente, ser consideradas similares. No entanto, excecionalmente, algumas modificações pós-tradução podem resultar numa substância não similar se se verificar um efeito significativo sobre as características funcionais da substância.

Se a diferença na sequência de aminoácidos não for importante, as substâncias devem, normalmente, ser consideradas similares. Assim, duas substâncias proteicas farmacologicamente relacionadas e do mesmo grupo (por exemplo, com diferenças relacionadas, nomeadamente, com a metionina N-terminal, proteínas extraídas naturalmente *versus* derivadas de ADNr ou outras variantes menores) devem, normalmente, ser consideradas similares. No entanto, a adição de um elemento estrutural pode resultar em substâncias consideradas não similares, se ficarem significativamente afetadas as características funcionais da substância.

Os anticorpos monoclonais que se liguem ao mesmo epitopo alvo devem, normalmente, ser considerados similares. No entanto, dois anticorpos monoclonais conjugados ou proteínas de fusão podem ser considerados não similares se as sequências da região determinante de complementaridade do anticorpo ou o elemento estrutural adicional do anticorpo monoclonal conjugado forem diferentes;

2.2) Substâncias polissacarídicas:

Se as substâncias tiverem unidades repetitivas de sacáridos idênticas, mesmo que o número de unidades varie, devem, normalmente, ser consideradas similares.

Uma vacina polissacarídica conjugada comparada com uma vacina polissacarídica não conjugada contendo o mesmo antigénio é considerada uma substância não similar;

3) Medicamentos de terapia avançada

3.1) Medicamentos de terapia avançada baseados em células: dois medicamentos relacionados baseados em células não são similares se:

— existirem diferenças nas matérias-primas ou na composição final do medicamento que têm um impacto significativo nas características biológicas e/ou na atividade biológica relevante para o efeito terapêutico pretendido e/ou os atributos de segurança do medicamento. Diferenças na origem das matérias-primas (por exemplo, como no caso de medicamentos de terapia avançada autólogos) não são suficientes para fundamentar uma alegação de que dois medicamentos não são similares, ou

— existirem diferenças na tecnologia de fabrico que têm um impacto significativo nas características biológicas e/ou na atividade biológica relevante para o efeito terapêutico pretendido e/ou os atributos de segurança do medicamento;

3.2) Medicamentos de terapia génica: dois medicamentos de terapia génica não devem ser considerados similares quando existem diferenças na sequência terapêutica, no vetor viral, no sistema de transferência, nas sequências reguladoras ou na tecnologia de fabrico que afetem significativamente as características biológicas e/ou a atividade biológica relevantes para o efeito terapêutico pretendido e/ou os atributos de segurança do medicamento.

Diferenças na sequência terapêutica sem um impacto significativo no efeito terapêutico pretendido não são suficientes para fundamentar a alegação de que dois medicamentos de terapia génica não são similares;

3.3) Células geneticamente modificadas: aplica-se o disposto nos pontos 3.1) e 3.2);

4) Medicamentos radiofarmacêuticos

A mesma substância ativa radiofarmacêutica, ou uma substância que difira da substância original no que respeita ao radionuclídeo, ao ligando, ao sítio de marcação ou ao mecanismo de acoplamento molécula-radionuclídeo, que liga a molécula ao radionuclídeo, desde que atue através do mesmo mecanismo, deve ser considerada uma substância similar.».

Artigo 2.º

Entrada em vigor e aplicação

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 29 de maio de 2018.

Pela Comissão

O Presidente

Jean-Claude JUNCKER