II

(Acte fără caracter legislativ)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL (UE) 2018/781 AL COMISIEI

din 29 mai 2018

de modificare a Regulamentului (CE) nr. 847/2000 în ceea ce privește definiția conceptului de „medicament similar”

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane ([1]), în special articolul 8 alineatul (4),

întrucât:

(1) Regulamentul (CE) nr. 141/2000 a fost adoptat pentru a promova cercetarea în domeniul bolilor rare. El oferă întreprinderilor care elaborează medicamente orfane perspectiva obținerii exclusivității pe piață pentru un anumit număr de ani.

(2) Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei ([2]) oferă o definiție a conceptului de „medicament similar”, care include cazuri specifice care definesc tipurile de produse care trebuie considerate ca fiind similare în scopul aplicării articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Definiția ar trebui să fie actualizată având în vedere noile cunoștințe științifice și tehnice, în special datorită evoluțiilor majore din domeniul medicamentelor biologice, îndeosebi al medicamentelor pentru terapii avansate, și în lumina experienței dobândite cu privire la desemnarea și reglementarea medicamentelor orfane.

(3) În plus, există nevoia unei definiții clare a conceptului de „caracteristici structurale moleculare principale” care este utilizat în cadrul definiției conceptului de „substanță activă similară”, care, la rândul lui, este utilizat în cadrul definiției conceptului de „medicament similar”. În ceea ce privește medicamentele biologice, definiția „caracteristicilor structurale moleculare principale” va îngloba anumite modificări moleculare care contribuie în mod semnificativ la caracteristicile funcționale ale substanței active și care influențează decizia de a considera aceste produse ca fiind similare sau nu. Totuși, pentru medicamentele pentru terapii avansate, caracteristicile structurale moleculare principale nu pot fi identificate pe deplin. Prin urmare, în cazul medicamentelor pentru terapii avansate, similaritatea între două substanțe active ar trebui să fie evaluată pe baza caracteristicilor biologice și funcționale.

(4) Definiția noțiunii de „substanță activă” ar trebui să fie eliminată, întrucât articolul 8 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 nu prevede definirea de către Comisie a termenului de „substanță activă”. Termenul de „substanță activă” este definit din punct de vedere juridic la articolul 1 punctul 3a din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([3]), iar domeniul de aplicare și scopul articolului 3 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 sunt legate de definițiile conceptelor de „medicament similar” și de „superioritate clinică”.

([1]) JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

([2]) Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei din 27 aprilie 2000 de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică” (JO L 103, 28.4.2000, p. 5).

([3]) Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

(5) Măsurile prevăzute de prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

La articolul 3 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000, teza introductivă și literele (a), (b) și (c) se înlocuiesc cu următorul text:

„(3) În sensul punerii în aplicare a articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane, se aplică următoarele definiții:

(a) eliminat;

(b) «medicament similar» înseamnă un medicament care conține o substanță activă sau substanțe active similare cu substanțele conținute într-un medicament orfan autorizat în prezent și care este prevăzut pentru aceeași indicație terapeutică;

(c) «substanță activă similară» înseamnă o substanță activă identică sau o substanță activă cu aceleași caracteristici structurale moleculare principale (dar nu neapărat toate caracteristicile structurale moleculare similare) și care acționează prin același mecanism. Totuși, în cazul medicamentelor pentru terapii avansate, pentru care caracteristicile structurale moleculare principale nu pot fi definite pe deplin, similaritatea celor două substanțe active va fi evaluată pe baza caracteristicilor biologice și funcționale.

În scopul punerii în aplicare a literei (c) de mai sus, se aplică următoarele:

1. Medicamente chimice

Caracteristicile structurale moleculare principale sunt componentele structurale relevante ale unei substanțe active. Acestea pot fi constituite din ansamblul moleculei sau dintr-o parte a acesteia. Posibilitatea ca caracteristicile structurale moleculare principale să fie identice pentru două sau mai multe molecule va fi identificată prin compararea structurilor acestora.

1.1. Izomerii, amestecurile de izomeri, complexele, esterii, eterii, sărurile și derivații substanței active originale sau o substanță activă care diferă de substanța activă originală doar prin modificări minore ale structurii moleculare, de exemplu, un analog structural, vor fi considerate similare.

1.2. Substanțele polinucleotidice sintetice, monocatenare sau dublu catenare, care constau din două sau mai multe nucleotide distincte, în care:

— diferența existentă în secvența nucleotidelor din bazele purină și pirimidină sau derivații acestora nu este majoră, sunt considerate similare. Prin urmare, în cazul substanțelor nucleotidice antisens sau interferente, adăugarea, înlocuirea sau eliminarea unei nucleotide care nu afectează semnificativ cinetica hibridizării cu ținta sunt considerate, în mod normal, similare;

— diferențele de structură legate de modificările ribozei sau dezoxiribozei din zaharurile scheletului glucidic sau de înlocuirea glucidelor din schelet cu substanțe sintetice analoge au ca rezultat, în mod normal, substanțe care sunt considerate similare. Prin urmare, în cazul substanțelor nucleotidice antisens sau interferente, modificările (dezoxi-)ribozei care nu afectează în mod semnificativ cinetica hibridizării cu ținta ar putea fi considerate, în mod normal, similare.

2. Medicamentele biologice (altele decât medicamentele pentru terapii avansate)

Caracteristicile structurale moleculare principale sunt componentele structurale ale unei substanțe active care sunt relevante pentru caracteristicile funcționale ale substanței respective. Caracteristicile structurale moleculare principale pot fi compuse dintr-o fracțiune terapeutică sau dintr-o astfel de fracțiune combinată cu unul sau mai multe elemente structurale suplimentare care contribuie în mod semnificativ la caracteristicile funcționale ale substanței active.

Un astfel de element sau astfel de elemente structurale suplimentare pot fi conjugate, fuzionate sau legate prin orice alt mijloc la fracțiunea terapeutică sau pot constitui o prelungire a scheletului proteinic al fracțiunii terapeutice prin aminoacizi suplimentari. Substanțele dotate cu elemente structurale pentru care se utilizează metode de modificare sau tehnologii de conjugare similare sunt considerate, în mod normal, ca fiind substanțe similare.

Substanțele active biologice care nu diferă de substanța biologică originală decât prin variații minore ale structurii moleculare sunt considerate ca fiind similare.

2.1. Substanțele proteinice:

În cazul în care diferența de structură dintre acestea se datorează unor evenimente post-translaționale (de exemplu, modele diferite de glicozilare) substanțele vor fi considerate, în mod normal, ca fiind similare. Totuși, în mod excepțional, anumite modificări post-translaționale pot produce o substanță care nu este similară, atunci când au o influență semnificativă asupra caracteristicilor funcționale ale substanței în cauză.

Dacă diferența din cadrul secvenței de aminoacizi nu este importantă, substanțele sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare. Prin urmare, două substanțe proteice din aceeași grupă farmacologică (de exemplu, substanțe ale căror diferențe sunt legate, de exemplu, de metionina N-terminală, una dintre ele cu proteine extrase în mod natural, iar cealaltă, cu proteine derivate din ADNr, sau alte variante minore) sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare. Totuși, adăugarea unui element structural poate face ca substanțele să fie considerate ca nefiind similare dacă acest lucru are o influență semnificativă asupra caracteristicilor funcționale ale substanței în cauză.

Anticorpii monoclonali care se leagă de același epitop țintă sunt considerați, în mod normal, ca fiind similari. Totuși, anticorpii monoclonali conjugați sau proteinele fuzionate ar putea fi considerate ca nefiind similare în cazul în care fie secvențele regiunilor determinante ale complementarității, fie elementul structural suplimentar al anticorpului monoclonal conjugat ar fi diferit(e).

2.2. Substanțele polizaharidice:

În cazul în care substanțele au unități zaharidice repetate identice, chiar dacă numărul de unități variază, acestea sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare.

Un vaccin polizaharidic conjugat comparat cu un vaccin polizaharidic neconjugat care conține același antigen nu este considerat ca fiind o substanță similară.

3. Medicamentele pentru terapii avansate (ATMP):

3.1. ATMP pe bază de celule: Două medicamente pe bază de celule înrudite nu sunt similare dacă:

— există diferențe între materiile de bază sau compoziția finală a produsului care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului. Faptul că materiile de bază provin din surse diferite (de exemplu, în cazul ATMP autologe) nu este suficient pentru a susține afirmația că două medicamente nu sunt similare; sau

— există diferențe de tehnologii de fabricație care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului.

3.2. Medicamentele pentru terapie genică: Două medicamente pentru terapie genică nu sunt considerate ca fiind similare atunci când există diferențe în ceea ce privește secvența terapeutică, vectorul viral, sistemul de transfer, secvențele regulatoare sau tehnologiile de producție care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului.

Diferențele în ceea ce privește secvența terapeutică care nu au o influență semnificativă asupra efectului terapeutic dorit nu sunt suficiente pentru a susține afirmația că două medicamente pentru terapie genică nu sunt similare.

3.3. Celule modificate genetic. Se aplică considerațiile de la punctele 3.1 și 3.2.

4. Medicamentele radiofarmaceutice:

O aceeași substanță activă radiofarmaceutică sau o astfel de substanță care diferă de substanța originală prin radionuclid, ligand, locul de marcare sau mecanismul de cuplare moleculă-radionuclid care leagă molecula de radionuclid, este considerată ca fiind similară cu substanța în cauză, cu condiția ca aceasta să acționeze prin același mecanism.”

Articolul 2

Intrare în vigoare și aplicare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie

Președintele

Jean-Claude JUNCKER