

## II

(Atti non legislativi)

## REGOLAMENTI

## REGOLAMENTO (UE) 2018/781 DELLA COMMISSIONE

del 29 maggio 2018

**che modifica il regolamento (CE) n. 847/2000 per quanto riguarda la definizione del concetto di «medicinale simile»**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani <sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 8, paragrafo 4,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (CE) n. 141/2000 è stato adottato per promuovere la ricerca nel campo delle malattie rare. Esso offre alle imprese che sviluppano medicinali orfani la prospettiva di ottenere un'esclusiva di mercato per un determinato numero di anni.
- (2) Il regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione <sup>(2)</sup> fornisce una definizione del concetto di «medicinale simile» comprendente casi specifici che precisano quali tipi di medicinali sono da considerarsi simili ai fini dell'applicazione dell'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000. Tale definizione dovrebbe essere aggiornata alla luce delle nuove conoscenze tecnico-scientifiche, in particolare a causa degli importanti progressi compiuti nel settore dei medicinali biologici, e specialmente dei medicinali per terapie avanzate, e alla luce delle esperienze acquisite in materia di qualifica e regolamentazione dei medicinali orfani.
- (3) Vi è inoltre la necessità di una chiara definizione del concetto di «caratteristiche principali di struttura molecolare», utilizzato all'interno della definizione del concetto di «principio attivo simile», a sua volta utilizzato all'interno della definizione del concetto di «medicinale simile». Per quanto riguarda i medicinali biologici, la definizione di «caratteristiche principali di struttura molecolare» dovrebbe comprendere determinate modificazioni molecolari che contribuiscono in misura significativa alle caratteristiche funzionali del principio attivo e che possono dunque incidere sulla somiglianza tra i medicinali. Per quanto concerne i medicinali per terapie avanzate, le caratteristiche principali di struttura molecolare non possono tuttavia essere completamente identificate. Nel caso dei medicinali per terapie avanzate, la somiglianza tra due principi attivi dovrebbe pertanto essere valutata sulla base delle caratteristiche biologiche e funzionali.
- (4) La definizione di «principio attivo» dovrebbe essere soppressa dal momento che l'articolo 8, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 141/2000 non conferisce alla Commissione il potere di definire l'espressione «principio attivo». L'espressione «principio attivo» è giuridicamente definita all'articolo 1, punto 3 bis, della direttiva 2001/83/CE <sup>(3)</sup> («sostanza attiva») e l'ambito di applicazione e lo scopo dell'articolo 3, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 847/2000 sono correlati alle definizioni dei concetti di «medicinale simile» e «cl clinicamente superiore».

<sup>(1)</sup> GUL 18 del 22.1.2000, pag. 1.

<sup>(2)</sup> Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale «simile» e «cl clinicamente superiore» (GUL 103 del 28.4.2000, pag. 5).

<sup>(3)</sup> Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67).

- (5) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

#### Articolo 1

All'articolo 3, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 847/2000, la frase introduttiva e le lettere a), b) e c) sono sostituite dalle seguenti:

«Ai fini dell'applicazione dell'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, valgono le seguenti definizioni:

- a) soppressa;
- b) per "medicinale simile" si intende un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica;
- c) per "principio attivo simile" si intende un principio attivo identico o un principio attivo con le stesse caratteristiche principali di struttura molecolare (ma non necessariamente tutte le stesse caratteristiche strutturali molecolari) e che agisce attraverso il medesimo meccanismo. Tuttavia, nel caso dei medicinali per terapie avanzate, per i quali le caratteristiche principali di struttura molecolare non possono essere completamente definite, la somiglianza tra due principi attivi è valutata sulla base delle caratteristiche biologiche e funzionali.

Ai fini dell'applicazione della lettera c) di cui sopra vale quanto segue.

##### 1) Medicinali chimici

Le caratteristiche principali di struttura molecolare sono le pertinenti componenti strutturali di un principio attivo. Possono essere costituite dall'intera molecola o da una sua parte. Il carattere identico delle caratteristiche principali di struttura molecolare di due o più molecole sarà stabilito mediante un confronto delle loro strutture.

- 1.1) Isomeri, miscele di isomeri, complessi, esteri, eteri, sali e derivati del principio attivo originario, oppure un principio attivo che differisce da quello originario solo per minime modificazioni della struttura molecolare, come un analogo strutturale, sono considerati simili.
- 1.2) Le sostanze polinucleotidiche sintetiche, a singolo o doppio filamento, consistenti in due o più nucleotidi distinti in cui:
  - la differenza nella sequenza di nucleotidi delle basi puriniche e pirimidiniche o dei loro derivati è minima, sono considerate simili. Pertanto le sostanze antisense o le sostanze nucleotidiche interferenti in cui l'aggiunta, la sostituzione o la delezione di un nucleotide non alterano significativamente la cinetica dell'ibridazione con il target sono di norma considerate simili;
  - la differenza strutturale è correlata a modificazioni dello scheletro glicidico di ribosio o deossiribosio o alla sostituzione dello scheletro glicidico con analoghi sintetici, sono di norma considerate simili. Le sostanze antisense o le sostanze nucleotidiche interferenti in cui le modificazioni del (deossi-) ribosio non alterano significativamente la cinetica dell'ibridazione con il target sono di norma considerate simili.

##### 2) Medicinali biologici (diversi dai medicinali per terapie avanzate)

Le caratteristiche principali di struttura molecolare sono le componenti strutturali di un principio attivo pertinenti per le caratteristiche funzionali di tale sostanza. Le caratteristiche principali di struttura molecolare possono essere costituite da una parte terapeuticamente attiva o da una parte terapeuticamente attiva combinata con uno o più elementi strutturali aggiuntivi che contribuiscono in misura significativa alle caratteristiche funzionali del principio attivo.

Tali elementi strutturali aggiuntivi possono essere coniugati, fusi o altrimenti collegati alla parte terapeuticamente attiva o possono essere un'estensione dello scheletro proteico della parte terapeuticamente attiva tramite amminoacidi supplementari. Le sostanze aventi elementi strutturali per i quali sono utilizzati metodi di modificazione o tecnologie di coniugazione simili sono di norma considerate sostanze simili.

I principi attivi biologici che differiscono dalla sostanza biologica originaria solo per minime modificazioni della struttura molecolare sono considerati simili.

## 2.1) Sostanze proteiche

Se la differenza strutturale è dovuta ad eventi post-traduzionali (come diversi pattern di glicosilazione), tali sostanze sono di norma considerate simili. In casi eccezionali, tuttavia, alcune modificazioni post-traduzionali possono dare origine a sostanze non simili, se vi è un effetto significativo sulle caratteristiche funzionali della sostanza.

Se la differenza nella sequenza degli amminoacidi è minima, le sostanze sono di norma considerate simili. Di conseguenza due sostanze proteiche farmacologicamente affini appartenenti allo stesso gruppo (ad esempio, che presentano differenze correlate alla metionina N-terminale, al fatto di essere proteine estratte naturalmente o derivate da DNA ricombinante o ad altre varianti di scarsa rilevanza) sono di norma considerate simili. Tuttavia l'aggiunta di un elemento strutturale può dare origine a sostanze considerate non simili, se incide in misura significativa sulle caratteristiche funzionali della sostanza.

Gli anticorpi monoclonali che si legano allo stesso epitopo target sono di norma considerati simili. Due anticorpi monoclonali coniugati o proteine di fusione potrebbero tuttavia essere considerati non simili qualora le sequenze CDR (regioni determinanti la complementarità) dell'anticorpo o l'elemento strutturale aggiuntivo dell'anticorpo monoclonale coniugato fossero diversi.

## 2.2) Sostanze polisaccaridiche

Se le sostanze hanno unità ripetute di saccaridi identiche, anche se presenti in numero diverso, esse sono di norma considerate simili.

Un vaccino polisaccaridico coniugato, rispetto a un vaccino polisaccaridico non coniugato contenente lo stesso antigene, è considerato una sostanza non simile.

## 3) Medicinali per terapie avanzate (ATMP)

### 3.1) ATMP basati su cellule: due medicinali basati su cellule correlati non sono simili se:

- esistono differenze nelle materie prime o nella composizione finale del medicinale che hanno un'incidenza significativa sulle caratteristiche biologiche e/o sull'attività biologica pertinente per l'effetto terapeutico atteso e/o sugli attributi di sicurezza del medicinale. La diversa fonte delle materie prime (come ad esempio nel caso degli ATMP autologhi) non è sufficiente a comprovare l'asserzione che due medicinali non sono simili; o
- esistono differenze nella tecnologia di fabbricazione che hanno un'incidenza significativa sulle caratteristiche biologiche e/o sull'attività biologica pertinente per l'effetto terapeutico atteso e/o sugli attributi di sicurezza del medicinale.

### 3.2) Medicinali di terapia genica: due medicinali di terapia genica non sono considerati simili quando esistono differenze nella sequenza terapeutica, nel vettore virale, nel sistema di trasferimento, nelle sequenze regolatrici o nella tecnologia di fabbricazione che incidono in misura significativa sulle caratteristiche biologiche e/o sull'attività biologica pertinente per l'effetto terapeutico atteso e/o sugli attributi di sicurezza del medicinale.

Le differenze nella sequenza terapeutica che non hanno un'incidenza significativa sull'effetto terapeutico atteso non sono sufficienti a comprovare l'asserzione che due medicinali di terapia genica non sono simili.

### 3.3) Cellule geneticamente modificate: si applicano le considerazioni di cui ai punti 3.1 e 3.2.

## 4) Medicinali radiofarmaceutici

Un principio attivo radiofarmaceutico identico o che differisce da quello originario per radionuclide, legante, sito di marcatura o meccanismo di accoppiamento tra molecola e radionuclide, purché il meccanismo di azione sia lo stesso, è considerato una sostanza simile.»

### Articolo 2

#### Entrata in vigore e applicazione

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 29 maggio 2018

*Per la Commissione*

*Il presidente*

Jean-Claude JUNCKER

---