

II

(Μη νομοθετικές πράξεις)

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2018/781 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 29ης Μαΐου 2018

για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000 ως προς τον ορισμό της έννοιας «παρόμοιο φάρμακο»

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 1999, για τα ορφανά φάρμακα ⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 8 παράγραφος 4,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 141/2000 εκδόθηκε με σκοπό να προαγάγει την έρευνα στον τομέα των σπάνιων ασθενειών. Προσφέρει στις επιχειρήσεις που αναπτύσσουν ορφανά φάρμακα την προοπτική να εξασφαλίσουν εμπορική αποκλειστικότητα για ορισμένο αριθμό ετών.
- (2) Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής ⁽²⁾ παρέχει έναν ορισμό της έννοιας «παρόμοιο φάρμακο», στον οποίο περιλαμβάνονται συγκεκριμένες περιπτώσεις με τις οποίες ορίζονται τα είδη των προϊόντων που μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000. Ο ορισμός αυτός θα πρέπει να επικαιροποιηθεί με βάση νέες επιστημονικές και τεχνικές γνώσεις, και ιδιαίτερα τις σημαντικές εξελίξεις στον τομέα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, ιδίως των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας, καθώς και με βάση την εμπειρία που έχει αποκτηθεί σχετικά με τον χαρακτηρισμό και την κανονιστική ρύθμιση των ορφανών φαρμάκων.
- (3) Εκτός αυτού, χρειάζεται ένας σαφής ορισμός της έννοιας «κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά», που χρησιμοποιείται στον ορισμό της έννοιας «παρόμοια δραστική ουσία», η οποία με τη σειρά της χρησιμοποιείται στον ορισμό της έννοιας «παρόμοιο φάρμακο». Όσον αφορά τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο ορισμός των «κύριων μοριακών δομικών χαρακτηριστικών» θα πρέπει να εξετάζει ορισμένες μοριακές τροποποιήσεις που συνεισφέρουν σε σημαντικό βαθμό στα λειτουργικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, τα οποία επηρεάζουν το κατά πόσον δύο προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια. Για τα φάρμακα προηγμένης θεραπείας, ωστόσο, δεν είναι δυνατός ο πλήρης προσδιορισμός των κύριων μοριακών δομικών χαρακτηριστικών. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας, η ομοιότητα μεταξύ δύο δραστικών ουσιών θα πρέπει να αξιολογείται με βάση βιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.
- (4) Ο ορισμός της δραστικής ουσίας θα πρέπει να διαγραφεί, καθώς το άρθρο 8 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 δεν εξουσιοδοτεί την Επιτροπή να ορίσει τον όρο «δραστική ουσία». Ο όρος «δραστική ουσία» ορίζεται νομικά στο άρθρο 1 παράγραφος 3 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ⁽³⁾ και το πεδίο εφαρμογής και ο σκοπός του άρθρου 3 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000 αφορούν τους ορισμούς των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «κλινική ανωτερότητα».

⁽¹⁾ ΕΕ L 18 της 22.1.2000, σ. 1.

⁽²⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής, της 27ης Απριλίου 2000, για τη θέσπιση διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των κριτηρίων για το χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου και τους ορισμούς των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «υπερβολή από κλινική άποψη» (ΕΕ L 103 της 28.4.2000, σ. 5).

⁽³⁾ Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).

- (5) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Στο άρθρο 3 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000, η εισαγωγική φράση και τα στοιχεία α), β) και γ) αντικαθίστανται από το ακόλουθο κείμενο:

«Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα, ισχύουν οι κάτωθι ορισμοί:

- α) απαλείφεται·
- β) ως “παρόμοιο φάρμακο” νοείται φάρμακο που περιέχει παρόμοια δραστική ουσία ή ουσίες με εκείνες που περιέχονται σε ήδη αδειοδοτημένο ορφανό φάρμακο, και το οποίο προορίζεται για την ίδια θεραπευτική ένδειξη·
- γ) ως “παρόμοια δραστική ουσία” νοείται η πανομοιότυπη δραστική ουσία, ή δραστική ουσία με τα ίδια κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά (αλλά όχι αναγκαστικά ίδια όλα τα μοριακά δομικά χαρακτηριστικά) και η οποία δρα μέσω του ίδιου μηχανισμού. Ωστόσο, στην περίπτωση των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας, όπου δεν είναι δυνατός ο πλήρης προσδιορισμός των κύριων μοριακών δομικών χαρακτηριστικών, η ομοιότητα μεταξύ δύο δραστικών ουσιών αξιολογείται με βάση τα βιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Για τους σκοπούς της εφαρμογής του στοιχείου γ) παραπάνω, στις ακόλουθες περιπτώσεις ισχύουν τα εξής:

1) Χημικά φάρμακα

Τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά είναι τα σημαντικά δομικά συστατικά μιας δραστικής ουσίας. Αυτά μπορούν να αφορούν ολόκληρο το μόριο ή μόνο ένα μέρος του. Το κατά πόσον τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά είναι τα ίδια σε δύο ή περισσότερα μόρια διαπιστώνεται μέσω σύγκρισης των δομών τους.

- 1.1) Ισομερή, μείγμα ισομερών, σύμπλοκα, εστέρες, αιθέρες, άλατα και παράγωγα της πρωτότυπης δραστικής ουσίας ή δραστική ουσία που διαφέρει από την πρωτότυπη δραστική ουσία μόνο ως προς ελάχιστονες μεταβολές της μοριακής δομής, όπως ένα δομικό ανάλογο, θεωρούνται παρόμοια.
- 1.2) Συνθετικές πολυνουκλεοτιδικές ουσίες, μονόκλωνες ή δίκλωνες, που αποτελούνται από δύο ή περισσότερα διακριτά νουκλεοτίδια, όπου:
- η διαφορά στη νουκλεοτιδική αλληλουχία των βάσεων πουρίνης ή πυριμιδίνης ή των παραγώγων τους δεν είναι μεγάλη, θεωρούνται παρόμοιες. Ως εκ τούτου, όσον αφορά τις αντιαγγελιαφόρες ή τις παρεμβαλλόμενες νουκλεοτιδικές ουσίες, σε περίπτωση προσθήκης, αντικατάστασης ή εξάλειψης νουκλεοτιδίου που δεν έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κινητική της υβριδοποίησης στον στόχο, οι ουσίες κανονικά θεωρούνται παρόμοιες·
 - η διαφορά στη δομή αφορά τροποποιήσεις των σακχάρων ριβόζης ή δεσοξυριβόζης του σκελετού ή αντικατάσταση σακχάρων του σκελετού από συνθετικά ανάλογα, κανονικά θεωρούνται παρόμοιες. Όσον αφορά τις αντιαγγελιαφόρες ή τις παρεμβαλλόμενες νουκλεοτιδικές ουσίες, οι αλλαγές στις (δεσοξυ-) ριβόζες που δεν έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην κινητική της υβριδοποίησης στον στόχο οδηγούν κανονικά σε ουσίες που θεωρούνται παρόμοιες.

2) Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (εκτός των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας)

Τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά είναι τα δομικά συστατικά μιας δραστικής ουσίας που συνδέονται με τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης ουσίας. Τα κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά δύνανται να περιλαμβάνουν ένα θεραπευτικό τμήμα μορίου ή ένα θεραπευτικό τμήμα μορίου σε συνδυασμό με πρόσθετα δομικά στοιχεία τα οποία συνεισφέρουν σημαντικά στα λειτουργικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

Τέτοια πρόσθετα δομικά στοιχεία δύνανται να είναι συζευγμένα, συντηγμένα ή συνδεδεμένα με άλλον τρόπο στο θεραπευτικό τμήμα μορίου ή δύνανται να αποτελούν προέκταση του πρωτεϊνικού σκελετού του θεραπευτικού τμήματος με πρόσθετα αμινοξέα. Οι ουσίες με δομικά στοιχεία στα οποία χρησιμοποιούνται παρόμοιες μέθοδοι τεχνολογίας τροποποίησης ή σύζευξης κανονικά θεωρούνται παρόμοιες ουσίες.

Οι βιολογικές δραστικές ουσίες που διαφέρουν από την πρωτότυπη βιολογική ουσία μόνον ως προς ελάχιστονες μεταβολές της μοριακής δομής θεωρούνται παρόμοιες.

2.1) Πρωτεϊνικές ουσίες:

Εάν η διαφορά μεταξύ των δομών τους οφείλεται σε μεταμεταφραστικά συμβάντα (όπως διαφορετικοί τύποι γλυκοζυλίωσης), τότε οι ουσίες κανονικά θεωρούνται παρόμοιες. Ωστόσο, σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, κάποιες μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις μπορούν να οδηγήσουν σε μη παρόμοια ουσία, εάν επηρεάζουν σημαντικά τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της ουσίας.

Εάν οι διαφορές στην αμινοξική αλληλουχία δεν είναι μεγάλες, τότε οι ουσίες κανονικά θεωρούνται παρόμοιες. Ως εκ τούτου, δύο φαρμακολογικές συγγενείς πρωτεϊνικές ουσίες της ίδιας ομάδας (π.χ. με διαφορές που αφορούν σε μια N-τελική μεθειονίνη, πρωτεΐνες που απομονώνονται φυσικά έναντι πρωτεϊνών που παράγονται από rDNA, ή άλλες μικρές παραλλαγές) κανονικά θεωρούνται παρόμοιες. Ωστόσο, η προσθήκη ενός δομικού στοιχείου μπορεί να οδηγήσει σε ουσίες που θεωρούνται μη παρόμοιες εάν επηρεάζει σημαντικά τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της ουσίας.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύονται στον ίδιο επίτοπο-στόχο κανονικά θεωρούνται παρόμοια. Ωστόσο, δύο συζευγμένα ή συντηγμένα με άλλη πρωτεΐνη μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να κριθούν μη παρόμοια εάν είτε οι αλληλουχίες των περιοχών καθορισμού συμπληρωματικότητας του αντισώματος είτε το πρόσθετο δομικό στοιχείο του συζευγμένου μονοκλωνικού αντισώματος διαφέρουν.

2.2) Πολυσακχαριτικές ουσίες:

Εάν οι ουσίες έχουν πανομοιότυπες επαναλαμβανόμενες σακχαριτικές μονάδες, ακόμα κι αν ο αριθμός των μονάδων ποικίλλει, θεωρούνται κανονικά παρόμοιες.

Ένα συζευγμένο πολυσακχαριτικό εμβόλιο, σε σύγκριση με ένα μη συζευγμένο πολυσακχαριτικό εμβόλιο που περιέχει το ίδιο αντιγόνο, θεωρείται μη παρόμοια ουσία.

3) Φάρμακα προηγμένης θεραπείας

3.1) Κυτταρικά φάρμακα προηγμένης θεραπείας: Δύο συγγενή κυτταρικά φάρμακα δεν είναι παρόμοια εάν:

- υπάρχουν διαφορές στα αρχικά υλικά ή στην τελική σύσταση των προϊόντων, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τα βιολογικά χαρακτηριστικά και/ή τη βιολογική δραστηριότητα που σχετίζονται με την επιδιωκόμενη θεραπευτική δράση και/ή τις ιδιότητες ασφαλείας των προϊόντων. Τυχόν διαφορετική πηγή αρχικών υλικών (όπως π.χ. στην περίπτωση των αυτόλογων φαρμάκων προηγμένης θεραπείας) δεν αρκεί για να υποστηριχθεί ο ισχυρισμός ότι δύο προϊόντα είναι μη παρόμοια· ή εάν
- υπάρχουν διαφορές στην τεχνολογία παραγωγής, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τα βιολογικά χαρακτηριστικά και/ή τη βιολογική δραστηριότητα που σχετίζονται με την επιδιωκόμενη θεραπευτική δράση και/ή τις ιδιότητες ασφαλείας των προϊόντων.

3.2) Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας: Δύο φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν θεωρούνται παρόμοια εάν υπάρχουν διαφορές στη θεραπευτική αλληλουχία, στον ιικό φορέα, στο σύστημα μεταφοράς, στις ρυθμιστικές αλληλουχίες ή στην τεχνολογία παραγωγής, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τα βιολογικά χαρακτηριστικά και/ή τη βιολογική δραστηριότητα που σχετίζονται με την επιδιωκόμενη θεραπευτική δράση και/ή τις ιδιότητες ασφαλείας των προϊόντων.

Τυχόν διαφορές στη θεραπευτική αλληλουχία που δεν επηρεάζουν σημαντικά την επιδιωκόμενη θεραπευτική δράση δεν αρκούν για να υποστηριχθεί ο ισχυρισμός ότι δύο φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας είναι μη παρόμοια.

3.3) Γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα. Ισχύουν οι προβλέψεις των σημείων 3.1) και 3.2).

4) Ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα:

Η ίδια ραδιοφαρμακευτική δραστική ουσία, ή ουσία που διαφέρει από την πρωτότυπη ως προς το ραδιονουκλίδιο, το συνδεδεμένο μόριο, τη θέση σήμανσης ή τον μηχανισμό σύζευξης μορίου–ραδιονουκλιδίου ο οποίος συνδέει το μόριο με το ραδιονουκλίδιο, υπό τον όρο ότι επενεργεί μέσω του ίδιου μηχανισμού, θεωρείται παρόμοια ουσία.»

Άρθρο 2

Έναρξη ισχύος και εφαρμογή

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 29 Μαΐου 2018.

Για την Επιτροπή
Ο Πρόεδρος
Jean-Claude JUNKER
