

II

(Actes non législatifs)

RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT (UE) 2018/781 DE LA COMMISSION

du 29 mai 2018

modifiant le règlement (CE) n° 847/2000 en ce qui concerne la définition du concept de «médicament similaire»

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins ⁽¹⁾, et notamment son article 8, paragraphe 4,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 141/2000 a été adopté afin de promouvoir la recherche dans le domaine des maladies rares. Il offre aux entreprises qui mettent au point des médicaments orphelins la perspective d'obtenir une exclusivité commerciale pendant un certain nombre d'années.
- (2) Le règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission ⁽²⁾ fournit une définition du concept de «médicament similaire», qui comprend des cas spécifiques définissant le type de produits devant être considérés comme similaires aux fins de l'application de l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000. Il y a lieu d'actualiser cette définition à la lumière de nouvelles connaissances scientifiques et techniques, en particulier, en raison d'évolutions majeures dans le domaine des médicaments biologiques et singulièrement des médicaments de thérapie innovante, ainsi qu'à la lumière de l'expérience acquise en matière de désignation et de réglementation des médicaments orphelins.
- (3) En outre, il est nécessaire de définir clairement la notion de «grandes caractéristiques de structure moléculaire» qui est utilisée dans la définition de celle de «substance active similaire», elle-même à son tour utilisée dans la définition du concept de «médicament similaire». En ce qui concerne les médicaments biologiques, la définition de l'expression «grandes caractéristiques de structure moléculaire» doit tenir compte de certaines modifications moléculaires qui contribuent de manière significative aux caractéristiques fonctionnelles de la substance active, qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur le fait que les médicaments sont ou non considérés comme similaires. Toutefois, en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, les grandes caractéristiques de structure moléculaire ne peuvent pas être complètement identifiées. En conséquence, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, la similarité entre deux substances actives devrait être évaluée sur la base des caractéristiques fonctionnelles et biologiques.
- (4) La définition de «substance active» devrait être supprimée car l'article 8, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 141/2000 n'habilite pas la Commission à définir le terme «substance active». Le terme «substance active» est juridiquement défini à l'article 1^{er}, point 3 bis, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾, et le champ d'application et la finalité de l'article 3, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 847/2000 sont liés aux définitions des notions de «médicament similaire» et de «supériorité clinique».

⁽¹⁾ JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

⁽²⁾ Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» (JO L 103 du 28.4.2000, p. 5).

⁽³⁾ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

- (5) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

À l'article 3, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 847/2000, la partie introductive et les points a), b) et c) sont remplacés par le texte suivant:

«Aux fins de l'application de l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, on entend par:

- a) supprimé;
- b) "médicament similaire": un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique;
- c) "substance active similaire": une substance active identique ou une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire (mais pas nécessairement toutes les mêmes caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le même mécanisme. Toutefois, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, pour lesquels les grandes caractéristiques de structure moléculaire ne peuvent pas être complètement définies, la similarité entre deux substances actives est évaluée sur la base des caractéristiques fonctionnelles et biologiques.

Aux fins de l'application du point c) ci-dessus, les dispositions suivantes s'appliquent:

- 1) pour les médicaments chimiques:

les grandes caractéristiques de structure moléculaire sont les composants structuraux pertinents d'une substance active, qui peuvent être la molécule entière ou une partie de celle-ci. La similitude des grandes caractéristiques de structure moléculaire de deux ou plusieurs molécules est établie par une comparaison des structures des molécules concernées;

1.1) les isomères, mélange d'isomères, complexes, esters, éthers, sels et dérivés de la substance active originale, ou une substance active qui ne diffère de la substance active originale que par des variations mineures de la structure moléculaire – telle qu'un analogue structural –, sont considérés comme similaires;

1.2) les substances à polynucléotides synthétiques, à simple ou double brin, consistant en deux nucléotides distincts au moins:

- pour lesquelles il n'y a pas de grande différence dans la séquence nucléotidique des bases puriques ou pyrimidiques ou de leurs dérivés sont considérées comme similaires. En conséquence, les substances à nucléotides antisens ou interférents pour lesquelles il y a addition, substitution ou suppression d'un nucléotide n'ayant pas d'influence significative sur la cinétique d'hybridation avec la cible sont normalement considérées comme similaires,
- pour lesquelles la différence de structure est liée à des modifications du ribose ou du désoxyribose du squelette glucidique ou au remplacement des glucides du squelette par des analogues synthétiques amènent normalement à la conclusion que les substances sont considérées comme similaires. Les substances à nucléotides antisens ou interférents pour lesquelles les modifications du ribose ou du désoxyribose n'ont pas d'influence significative sur la cinétique d'hybridation avec la cible sont normalement considérées comme similaires;

- 2) pour les médicaments biologiques (autres que les médicaments de thérapie innovante):

les grandes caractéristiques de structure moléculaire sont les composants structuraux d'une substance active qui sont pertinents pour les caractéristiques fonctionnelles de cette substance. Les grandes caractéristiques de structure moléculaire peuvent être composées d'une fraction active (sur le plan thérapeutique) ou d'une telle fraction combinée à un ou plusieurs éléments structuraux supplémentaires qui contribuent de manière significative aux caractéristiques fonctionnelles de la substance active.

Un tel ou de tels éléments structuraux supplémentaires peuvent être conjugués, fusionnés ou liés par d'autres moyens à la fraction active (sur le plan thérapeutique) ou être une prolongation du squelette protéique de ladite fraction par des acides aminés supplémentaires. Les substances dotées d'éléments structuraux pour lesquelles des méthodes de modification ou technologies de conjugaison similaires sont utilisées amènent normalement à la conclusion que les substances sont similaires.

Les substances actives biologiques qui ne diffèrent de la substance biologique originale que par des modifications mineures de la structure moléculaire sont considérées comme similaires;

2.1) les substances à protéides:

dont les différences de structure sont dues à des phénomènes post-traductionnels (par exemple, des types de glycosylation différents) sont normalement considérées comme similaires. Toutefois, de manière exceptionnelle, certaines modifications post-traductionnelles peuvent amener à la conclusion que deux substances ne sont pas similaires lorsqu'il y a un effet significatif sur les caractéristiques fonctionnelles de la substance.

Lorsqu'il n'y a pas de grande différence dans la séquence d'acides aminés, les substances sont normalement considérées comme similaires. Ainsi, deux substances protéiques pharmacologiquement apparentées du même groupe (dont les différences sont, par exemple, liées à une méthionine N-terminale, à des protéines extraites de sources naturelles dans un cas et dérivées d'ADNr dans l'autre, ou encore à d'autres variants mineurs) sont normalement considérées comme similaires. Toutefois, l'addition d'un élément structural peut amener à la conclusion que deux substances sont considérées comme non similaires si cette addition a une influence significative sur les caractéristiques fonctionnelles de la substance.

Les anticorps monoclonaux se liant au même épitope cible sont normalement considérés comme similaires. Toutefois, deux conjugués d'anticorps monoclonaux ou protéines de fusion pourraient être jugés non similaires si soit les séquences de régions déterminant la complémentarité de l'anticorps, soit l'élément structural supplémentaire de l'anticorps monoclonal conjugué étaient différents;

2.2) les substances polysaccharidiques:

dont les motifs de répétition sont identiques, même si le nombre de motifs varie, sont normalement considérées comme similaires.

Un vaccin polysaccharidique conjugué est considéré comme une substance non similaire au vaccin polysaccharidique non conjugué contenant le même antigène auquel il est comparé;

3) pour les médicaments de thérapie innovante:

3.1) les médicaments de thérapie innovante à base de cellules apparentés ne sont pas similaires:

— lorsque des différences de matières de départ ou de composition finale du médicament ont une incidence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du médicament, le fait que les matières de départ proviennent de sources différentes (comme dans le cas des médicaments de thérapie innovante autologues, par exemple) ne suffisant pas pour étayer une allégation de non-similarité de deux médicaments, ou

— lorsque des différences de technologies de fabrication ont une incidence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du médicament;

3.2) les médicaments de thérapie génique ne sont pas considérés comme similaires lorsque des différences entre les séquence thérapeutique, vecteur viral, système de transfert, séquences régulatrices ou technologies de fabrication ont une influence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du produit.

Des différences dans la séquence thérapeutique sans incidence significative sur l'effet thérapeutique recherché ne suffisent pas pour étayer une allégation de non-similarité de deux médicaments de thérapie génique;

3.3) les cellules génétiquement modifiées sont soumises aux considérations des points 3.1) et 3.2);

4) pour les médicaments radiopharmaceutiques:

la même substance active radiopharmaceutique, ou une substance active radiopharmaceutique qui diffère de la substance originale par le radionucléide, le ligand, le site de marquage ou le mécanisme de liaison entre la molécule et le radionucléide, à condition que le mécanisme d'action soit le même, sont considérées comme des substances similaires.»

Article 2

Entrée en vigueur et mise en application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 29 mai 2018.

Par la Commission
Le président
Jean-Claude JUNCKER
