

Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

► **B** **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 «clinicamente superiore»

(GU L 103 del 28.4.2000, pag. 5)

Modificato da:

Gazzetta ufficiale

	n.	pag.	data
► M1 Regolamento (UE) 2018/781 della Commissione del 29 maggio 2018	L 132	1	30.5.2018

**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»***Articolo 1***Finalità**

Il presente regolamento stabilisce i fattori da prendere in considerazione in sede di attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani e definisce le espressioni «medicinale simile» e «medicinale clinicamente superiore» ai fini dell'attuazione dell'articolo 8 del regolamento citato. Esso vale come ausilio ai potenziali sponsor, al comitato per i medicinali orfani ed alle autorità competenti in sede di interpretazione del regolamento (CE) n. 141/2000.

*Articolo 2***Criteri per l'assegnazione della qualifica***1. Prevalenza di un'affezione nella Comunità*

Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

- a) la documentazione deve comprendere riferimenti autorevoli allegati, se disponibili, comprovanti che la malattia o affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica;
- b) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione da curare, supportata dalla letteratura scientifica o medica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;
- c) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere o fare rinvio ad un'analisi della letteratura scientifica in materia e fornire informazioni tratte dalle specifiche banche dati della Comunità, ove esistano; se nella Comunità non sono disponibili banche dati, è ammesso il rinvio a banche dati di paesi terzi, a condizione di apportare le pertinenti estrapolazioni;

▼B

- d) una dichiarazione che indichi se la malattia o affezione è stata oggetto di altre attività comunitarie relative alle malattie rare. Nel caso di malattie o affezioni studiate nell'ambito di progetti sovvenzionati dalla Comunità e finalizzati ad approfondire le conoscenze sulle malattie rare, è chiesta la presentazione di una sintesi di tali informazioni, comprendente in particolare i dati analitici relativi alla prevalenza della malattia o affezione in questione.

2. *Potenziale redditività dell'investimento*

Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione del medicinale all'interno della Comunità sia sufficientemente redditizia da giustificare l'investimento necessario, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

- a) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione in questione, supportata da letteratura medico-scientifica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;
- b) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere dati sulla totalità dei costi sostenuti dallo sponsor per lo sviluppo del medicinale;
- c) la documentazione fornita deve comprendere l'elenco degli eventuali finanziamenti, incentivi fiscali o altre risorse a copertura dei costi percepiti in ambito comunitario o extra-comunitario;
- d) nei casi in cui il medicinale è già autorizzato per altre indicazioni o sono allo studio una o più indicazioni diverse, deve essere fornita una chiara spiegazione, corredata della relativa documentazione d'appoggio, del metodo usato per imputare i costi di sviluppo alle diverse indicazioni;
- e) deve essere fornito un prospetto, corredato della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di sviluppo che lo sponsor prevede di sostenere dopo la presentazione della domanda di assegnazione della qualifica;
- f) deve essere fornito un prospetto, corredato della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di produzione e commercializzazione che lo sponsor ha sostenuto in passato e prevede di sostenere nei primi dieci anni di autorizzazione del medicinale;
- g) una stima, corredata della relativa documentazione d'appoggio, dei proventi che lo sponsor prevede di trarre dalla vendita del medicinale nella Comunità nei primi dieci anni di autorizzazione;

▼B

- h) tutti i dati relativi a costi e proventi devono essere determinati in base a principi contabili generalmente accettati e certificati da un esperto contabile registrato nella Comunità;
- i) la documentazione fornita deve comprendere informazioni su prevalenza ed incidenza nella Comunità dell'affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica.

3. *Esistenza di altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia*

Le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano possono essere presentate ai sensi del paragrafo 1 o del paragrafo 2 del presente articolo. Nell'uno o nell'altro caso lo sponsor comprova anche che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

Per dimostrare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000, che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione, valgono le seguenti regole:

- a) è chiesta la presentazione di dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia per l'affezione in questione esistenti ed autorizzati nella Comunità, con rinvio alla letteratura medico-scientifica o ad altre informazioni in materia. Tali dati possono comprendere medicinali già autorizzati, dispositivi medici o altri metodi di diagnosi, prevenzione o terapia in uso nella Comunità;
- b) è chiesto di motivare perché i metodi di cui alla lettera a) non sono ritenuti soddisfacenti,

oppure

- c) di motivare l'assunto che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione.

4. *Disposizioni generali*

- a) Lo sponsor presenta la richiesta di assegnazione della qualifica di medicinale orfano in qualunque stadio di sviluppo del medicinale, prima di presentare richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia la richiesta di assegnazione della qualifica può essere presentata anche per un medicinale già autorizzato, qualora ne sia proposta una nuova indicazione terapeutica. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio richiede un'autorizzazione distinta, che si riferisce esclusivamente alla o alle indicazioni orfane.

▼B

- b) La qualifica di medicinale orfano può essere assegnata a più sponsor per uno stesso medicinale, destinato alla prevenzione, diagnosi o terapia della stessa malattia o affezione, purché ciascuno sponsor presenti una domanda completa conforme alle linee direttrici di cui all'articolo 5, paragrafo 3.
- c) Nell'assegnare ad un medicinale la qualifica di medicinale orfano, il comitato per i medicinali orfani fa riferimento ai criteri di assegnazione della qualifica di cui all'articolo 2, paragrafo 1 o paragrafo 2 del presente regolamento.

*Articolo 3***Definizioni**

1. Le definizioni di cui all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 141/2000 valgono anche per il presente regolamento:

— per «sostanza» si intende una sostanza usata nella fabbricazione di un medicinale per uso umano ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE.

2. Ai fini dell'attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, vale la seguente definizione:

— per «beneficio significativo» si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale.

3. ►**M1** 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.

▼B

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 antisenso 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 antisenso 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.

▼B

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

▼B

— 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; ◀

- d) per medicinale «cl clinicamente superiore» si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti:

- 1) maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato (valutato in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate); in genere si tratta di fornire i medesimi elementi probanti richiesti a supporto di una pretesa efficacia comparata fra due medicinali distinti; di norma saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette, sebbene possano essere utilizzate comparazioni basate su altri endpoint, compresi endpoint surrogati; in ogni caso l'approccio metodologico dovrà essere giustificato;

oppure

▼B

2) maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target. In alcuni casi saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette;

oppure

3) in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggior sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente.

Articolo 4

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il giorno successivo a quello dell'adozione da parte della Commissione ed è applicabile dalla stessa data.

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