

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) 2018/781 DE LA COMISIÓN

de 29 de mayo de 2018

por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 847/2000 en lo relativo a la definición del concepto de «medicamento similar»

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos ⁽¹⁾, y en particular su artículo 8, apartado 4,

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento (CE) n.º 141/2000 se adoptó para fomentar la investigación en el ámbito de las enfermedades raras. Ofrece a las empresas que desarrollan medicamentos huérfanos la perspectiva de obtener una exclusividad comercial durante determinado número de años.
- (2) En el Reglamento (CE) n.º 847/2000 de la Comisión ⁽²⁾ se proporciona una definición del concepto de «medicamento similar», que incluye casos específicos que definen qué tipo de medicamentos deben considerarse similares a efectos de la aplicación del artículo 8 del Reglamento (CE) n.º 141/2000. Dicha definición debe actualizarse a la luz de los nuevos conocimientos científicos y técnicos y, en particular, de los grandes avances en el campo de los medicamentos biológicos, especialmente los de terapia avanzada, así como a la luz de la experiencia adquirida en la designación y regulación de los medicamentos huérfanos.
- (3) También es preciso definir claramente el concepto de «características de la estructura molecular principal», que se utiliza en la definición de «principio activo similar», que a su vez se emplea en la definición de «medicamento similar». Por lo que se refiere a los medicamentos biológicos, la definición de «características de la estructura molecular principal» debe incorporar ciertas modificaciones moleculares que contribuyan de forma significativa a las características funcionales del principio activo y que pueden determinar si los medicamentos se consideran similares o no. En cambio, no es posible identificar completamente las características de la estructura molecular principal de los medicamentos de terapia avanzada. Por lo tanto, en el caso de estos medicamentos, la similitud entre dos principios activos debe evaluarse basándose en las características biológicas y funcionales.
- (4) Debe suprimirse la definición de «principio activo», ya que el artículo 8, apartado 4, del Reglamento (CE) n.º 141/2000 no faculta a la Comisión para definir dicho concepto. El término «principio activo (sustancia activa)» está legalmente definido en el artículo 1, apartado 3 bis, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, mientras que el ámbito de aplicación y la finalidad del artículo 3, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 847/2000 están relacionados con las definiciones de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica».

⁽¹⁾ DO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

⁽²⁾ Reglamento (CE) n.º 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica» (DO L 103 de 28.4.2000, p. 5).

⁽³⁾ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

- (5) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

En el artículo 3, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 847/2000, la frase introductoria y las letras a), b) y c) se sustituyen por el texto siguiente:

«3. A efectos de la aplicación del artículo 8 del Reglamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, se aplicarán las definiciones siguientes:

- a) suprimido;
- b) “medicamento similar”: medicamento que contiene uno o varios principios activos similares a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que tiene la misma indicación terapéutica;
- c) “principio activo similar”: principio activo que es idéntico o tiene las mismas características de la estructura molecular principal (pero no necesariamente todas las características de la estructura molecular iguales) y que actúa según el mismo mecanismo. No obstante, en el caso de medicamentos de terapia avanzada cuyas características de la estructura molecular principal no puedan definirse completamente, la similitud entre dos principios activos se evaluará a partir de las características biológicas y funcionales.

A efectos de la aplicación de la letra c) anterior, se aplicará lo siguiente:

1) Medicamentos químicos

Las características de la estructura molecular principal son los componentes estructurales relevantes de un principio activo. Pueden ser la totalidad o parte de la molécula. Para determinar si las características de la estructura molecular principal de dos o más moléculas son las mismas se compararán sus estructuras.

- 1.1) Se considerarán similares los isómeros, las mezclas de isómeros, los complejos, los ésteres, los éteres, las sales y los derivados del principio activo original, o de un principio activo cuya estructura molecular difiera mínimamente de la del principio activo original, como puede ser un análogo estructural.
- 1.2) Se considerarán similares los polinucleótidos sintéticos, monocatenarios o bicatenarios, integrados por dos o más nucleótidos distintos, siempre y cuando:
 - no haya grandes diferencias en la secuencia de bases purínicas y pirimidínicas o en sus derivados. Por tanto, normalmente se considerarán similares las sustancias nucleotídicas antisentido o de interferencia en las que la adición, la sustitución o la delección de un nucleótido no afecte de forma significativa a la cinética de hibridación con la diana;
 - normalmente se considerarán similares las sustancias cuya diferencia de estructura se deba a modificaciones de los azúcares ribosa o desoxirribosa del esqueleto, o a la sustitución de dichos azúcares por análogos sintéticos. Normalmente se considerarán similares, en el caso de las sustancias nucleotídicas antisentido o de interferencia, los cambios en la ribosa o desoxirribosa que no afecten de forma significativa a la cinética de hibridación con la diana.

2) Medicamentos biológicos (excepto los medicamentos de terapia avanzada)

Las características de la estructura molecular principal son los componentes estructurales de un principio activo que son relevantes para sus características funcionales. Las características de la estructura molecular principal pueden consistir en una fracción terapéutica, o en una fracción terapéutica en combinación con uno o varios elementos estructurales adicionales que contribuyan de forma significativa a sus características funcionales.

Dichos elementos estructurales adicionales podrán estar conjugados, fusionados o enlazados por otros medios a la fracción terapéutica o podrán ser una extensión del esqueleto proteico de la fracción terapéutica mediante aminoácidos adicionales. Normalmente se considerarán similares las sustancias con elementos estructurales para los cuales se utilizan métodos similares de modificación o una tecnología de conjugación similar.

Se considerarán similares los principios activos biológicos que difieran del principio activo biológico original solo por cambios menores de la estructura molecular.

2.1) Sustancias proteicas:

Normalmente se considerarán similares si sus diferencias estructurales se deben a modificaciones postraduccionales (por ejemplo, distintos tipos de glicosilación). No obstante, excepcionalmente algunas modificaciones postraduccionales podrán dar lugar a sustancias no similares si tienen un efecto significativo sobre las características funcionales de la sustancia.

Normalmente las sustancias se considerarán similares si no presentan una gran diferencia en la secuencia de aminoácidos. Así pues, normalmente se considerarán similares dos proteínas farmacológicamente emparentadas del mismo grupo (cuyas diferencias están relacionadas, por ejemplo, con la metionina del extremo N-terminal, con que las proteínas sean de extracción natural o derivadas del ADN_r, u otras variantes menores). No obstante, dos principios activos podrán considerarse no similares si la adición de un elemento estructural afecta significativamente a sus características funcionales.

Normalmente se considerarán similares los anticuerpos monoclonales que se unen al mismo epítipo diana. Sin embargo, podrá determinarse que dos conjugados de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión no son similares si las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo, o bien el elemento estructural adicional del anticuerpo monoclonal conjugado, son diferentes.

2.2) Polisacáridos:

Normalmente se considerarán similares si sus unidades de repetición son idénticas, aunque su número varíe.

Se considerará que una vacuna de polisacáridos conjugada no es similar a una vacuna de polisacáridos no conjugada que contenga el mismo antígeno.

3) Medicamentos de terapia avanzada

3.1) Medicamentos de terapia avanzada que contengan células: dos medicamentos relacionados que contengan células no se considerarán similares:

- si existen diferencias en los materiales de partida o en la composición final del medicamento que afectan de forma significativa a las características biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado y/o los atributos relativos a su seguridad. Para respaldar la alegación de que dos medicamentos no son similares no bastará con que los materiales de partida tengan un origen distinto (como en el caso de los medicamentos de terapia avanzada autólogos); o
- si existen diferencias en la tecnología de fabricación que afectan de forma significativa a las características biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado y/o los atributos relativos a su seguridad.

3.2) Medicamentos de terapia génica: No se considerarán similares dos medicamentos de terapia génica cuando existan diferencias en la secuencia terapéutica, el vector vírico, el sistema de transferencia, las secuencias reguladoras o la tecnología de fabricación que afecten de forma significativa a las características biológicas y/o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado y/o los atributos relativos a su seguridad.

Para respaldar la alegación de que dos medicamentos no son similares no bastará con que existan diferencias en la secuencia terapéutica que no afecten de forma significativa al efecto terapéutico esperado.

3.3) Células modificadas genéticamente. Será de aplicación lo dispuesto en los puntos 3.1 y 3.2.

4) Radiofármacos

Se considerarán similares los que tienen el mismo principio activo radiofarmacéutico o uno que difiera del original en el radionúclido, el ligando, el sitio de marcado o el mecanismo de acoplamiento entre la molécula y el radionúclido, siempre y cuando el mecanismo de acción sea el mismo.».

Artículo 2

Entrada en vigor y aplicación

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 29 de mayo de 2018.

Por la Comisión
El Presidente
Jean-Claude JUNCKER
