

Directriz sobre determinados aspectos de la aplicación del artículo 8, apartados 1 y 3, del Reglamento (CE) nº 141/2000: evaluación de la similitud entre medicamentos y medicamentos huérfanos autorizados que se benefician de la exclusividad comercial y aplicación de las excepciones a la exclusividad comercial

(2008/C 242/08)

1. INTRODUCCIÓN

El apartado 5 del artículo 8 del Reglamento (CE) nº 141/2000 exige a la Comisión que elabore unas directrices detalladas sobre la aplicación del citado artículo. La presente directriz cumple parte de ese requisito dando unas orientaciones sobre la aplicación de los apartados 1 y 3 del artículo 8.

Esta directriz debe leerse en relación con:

- el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos huérfanos,
- el Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, 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»,
- la Comunicación de la Comisión relativa al Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos huérfanos ⁽¹⁾, en lo sucesivo «la Comunicación de la Comisión».

Según el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000, si se ha concedido una autorización de comercialización para un medicamento huérfano, por el procedimiento centralizado o en todos los Estados miembros, la Comunidad y los Estados miembros **se abstendrán**, durante diez años, **de aceptar cualquier otra solicitud de autorización de la comercialización**, de conceder una autorización de comercialización o de aceptar una solicitud de extensión de una autorización de comercialización ya existente con respecto a un **medicamento similar** para la misma indicación terapéutica (**exclusividad comercial de diez años**) ⁽²⁾. En lo sucesivo, cuando se hable de «solicitud de una autorización de comercialización» se entenderá que incluye la «solicitud de extensión de una autorización de comercialización ya existente».

Con respecto al artículo 8, apartado 1, la presente directriz ofrece orientaciones sobre las siguientes cuestiones:

¿Cuáles son los criterios pertinentes para evaluar la similitud de un medicamento? Véase más adelante la sección 2.

¿Cuál es el procedimiento empleado por las autoridades competentes para evaluar la similitud? Véase más adelante la sección 3.

En el artículo 8, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 141/2000 se describen tres tipos de excepciones a la exclusividad comercial establecida en su artículo 8, apartado 1: a) consentimiento del titular de la autorización de comercialización inicial; b) incapacidad del titular de la autorización de comercialización inicial para suministrar cantidades suficientes; c) el segundo medicamento es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

⁽¹⁾ DO C 178 de 29.7.2003, p. 2.

⁽²⁾ El Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1), establece que, en el caso de medicamentos declarados huérfanos, si se cumplen determinados criterios del Reglamento pediátrico, el periodo de diez años contemplado en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000 se ampliará a doce años (véase el artículo 37 del Reglamento citado).

En cuanto al artículo 8, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 141/2000, la presente directriz ofrece orientaciones sobre la siguiente cuestión:

¿Cuál es el procedimiento adecuado para determinar si es aplicable alguna de las excepciones? Véase más adelante la sección 3.

2. PRINCIPIOS GENERALES DE LA EVALUACIÓN DE LA SIMILITUD

El artículo 3 del Reglamento (CE) nº 847/2000 ofrece las siguientes definiciones:

- «medicamento similar»: un medicamento que contiene uno o varios **principios activos similares** a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que tiene la **misma indicación terapéutica**,
- «principio activo similar»: un principio activo que es idéntico o tiene las **mismas características principales de la estructura molecular** (pero no necesariamente todas las características de la estructura molecular iguales) y que actúa según el **mismo mecanismo**; el Reglamento (CE) nº 847/2000 ofrece a continuación varios ejemplos,
- «principio activo»: una sustancia con actividad fisiológica o farmacológica.

Tomando como base las definiciones del artículo 3 del Reglamento (CE) nº 847/2000, la evaluación de la similitud entre dos medicamentos conforme al artículo 8 del Reglamento (CE) nº 141/2000 atiende a las características principales de la estructura molecular, al mecanismo de actuación y a la indicación terapéutica. Si existen diferencias significativas con respecto a uno o varios de estos criterios, se considerará que los dos medicamentos no son similares. Estos tres criterios se explican con más detalle más adelante.

Las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) pueden proporcionar información preliminar al evaluar la similitud de las características de la estructura molecular y el mecanismo de actuación. En el sistema DCI, las denominaciones de sustancias farmacológicamente relacionadas pueden mostrar esa relación por medio, por ejemplo, de un «sufijo».

2.1. Las mismas características principales de la estructura molecular

Al evaluar las características de la estructura molecular del principio activo deben tenerse presentes las siguientes consideraciones generales (aunque, en el caso de las macromoléculas, en particular los medicamentos biológicos complejos, puede que no todas estas consideraciones sean pertinentes).

El solicitante debe demostrar la estructura de la molécula propuesta como sigue:

- siempre que sea posible, deben resumirse en representaciones gráficas bidimensionales y tridimensionales inequívocas los datos que demuestren la estructura,
- a ser posible, el principio activo debe describirse con precisión utilizando una terminología sistemática, por ejemplo las nomenclaturas IUPAC ⁽¹⁾ o CAS ⁽²⁾,
- si el principio activo tiene una DCI recomendada, deben aportarse las estructuras y los informes de la Organización Mundial de la Salud.

Si no se aporta o no está disponible alguna de las informaciones señaladas, debe ofrecerse una justificación.

Deben describirse las características principales de la estructura molecular, basándose en los datos disponibles y comparándolas con las del medicamento huérfano autorizado. Hay que tener en cuenta que algunas de las diferencias que se observan en la estructura pueden parecer mayores con la molécula en estado cristalino (es decir, según los datos radiográficos). Sin embargo, puesto que las moléculas ejercen su acción biológica disueltas, las diferencias observadas en el estado cristalino pueden no ser importantes para la evaluación de la similitud.

Para medir el grado de similitud estructural entre moléculas pueden utilizarse programas informáticos, muchos de los cuales permiten hacer búsquedas de similitudes para identificar las moléculas que poseen características estructurales comunes o similares (bidimensionales o tridimensionales).

2.2. El mismo mecanismo de actuación

El **mecanismo de actuación** de un principio activo es la descripción funcional de la interacción de dicho principio con una **diana farmacológica** que provoca un **efecto farmacodinámico**. Si no se conoce plenamente el mecanismo de actuación, será el solicitante quien tenga que demostrar que los dos principios activos no tienen los mismos mecanismos.

Solo puede considerarse que dos principios activos tienen el **mismo mecanismo de actuación** si *ambos* comparten la misma diana farmacológica y el mismo efecto farmacodinámico.

No afectan al mecanismo de actuación las diferencias entre dos principios activos relacionadas con:

- la vía de administración,
- las propiedades farmacocinéticas,
- la potencia, o
- la distribución de la diana por los tejidos.

Se considera que un profármaco posee el mismo mecanismo de actuación que su metabolito activo.

⁽¹⁾ *International Union of Pure and Applied Chemistry* = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

⁽²⁾ *Chemical Abstracts Service* = Servicio de Resúmenes Químicos, que forma parte de la American Chemical Society.

La **diana farmacológica** suele ser un receptor, una enzima, un conducto, un soporte o un proceso de acoplamiento intracelular.

El **efecto farmacodinámico** es la acción del principio activo en el organismo (por ejemplo, bradicardia). Por lo que atañe a la evaluación de la similitud de un segundo medicamento con respecto a un medicamento huérfano autorizado, el efecto farmacodinámico del principio activo que interesa en relación con el «mecanismo de actuación» es el *primario*, que es el que determina la indicación terapéutica.

Dos principios con la misma diana farmacológica pueden provocar un efecto farmacodinámico diferente dependiendo de la localización de la diana, o de si esta está activada o inhibida.

Dos principios activos con el mismo efecto farmacodinámico pueden actuar en diferentes dianas farmacológicas. Si estos dos principios activos actúan en múltiples dianas (incluso subtipos del mismo receptor) y *comparten al menos una diana común*, debe analizarse si esas dianas comunes explican los efectos farmacodinámicos primarios que determinan la indicación terapéutica ⁽³⁾.

2.3. La misma indicación terapéutica

La indicación terapéutica de un medicamento huérfano viene determinada por la autorización de comercialización y debe entrar en el ámbito de la afección declarada huérfana (posiblemente más extendida); véase la sección C.1 de la Comunicación de la Comisión.

Si se ha concedido una autorización de comercialización para un medicamento huérfano cuya indicación constituye una parte de la afección declarada, en la solicitud de autorización de comercialización de un segundo medicamento que supuestamente cubra una indicación terapéutica distinta y, por tanto, otra parte de la misma afección declarada huérfana, tendrá que establecerse que la diferencia entre esas dos partes es clínicamente significativa. Si las poblaciones destinatarias de dos indicaciones terapéuticas supuestamente distintas coincidieran, el segundo solicitante tendría que proporcionar a la autoridad una estimación del grado de coincidencia. Este grado de coincidencia será un factor importante para que la autoridad pueda determinar si la alegación de dos indicaciones terapéuticas distintas es o no sostenible.

3. PROCEDIMIENTO PARA EVALUAR LA SIMILITUD Y APLICAR LAS EXCEPCIONES DEL ARTÍCULO 8, APARTADO 3

3.1. Autoridad competente

Según el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 141/2000, **la Comunidad y los Estados miembros** se abstendrán, durante diez años, de aceptar una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento (en lo sucesivo también «el segundo medicamento») que sea similar a un medicamento huérfano autorizado (en lo sucesivo también «el primer medicamento»).

⁽³⁾ Por ejemplo: se consideraría que el atenolol y el propranolol tienen el mismo mecanismo de actuación por lo que se refiere a su indicación contra la hipertensión, aunque su selectividad y potencia difieren en el receptor β_1 y el receptor β_2 . En cambio, no se consideraría que el carvedilol y el metoprolol, por ejemplo, tienen el mismo mecanismo de actuación: aunque comparten una actividad bloqueadora de los receptores β , sus mecanismos de actuación difieren en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva grave, dado que el carvedilol posee además una actividad bloqueadora de los receptores α .

La autoridad competente para evaluar la similitud y, en su caso, el cumplimiento de los criterios para la aplicación de alguna de las excepciones expuestas en el artículo 8, apartado 3 (el «organismo evaluador competente»), debe determinarse en función de la vía de autorización de la comercialización del segundo medicamento. El segundo medicamento puede autorizarse, o bien a nivel nacional [medicamento no huérfano ⁽¹⁾], o bien de manera centralizada (medicamento huérfano o no).

En el caso de solicitudes de autorización de comercialización **centralizadas** en relación con un segundo medicamento que ha de compararse con un medicamento huérfano autorizado, el organismo evaluador competente es la Agencia.

Tratándose de solicitudes presentadas siguiendo procedimientos **nacionales, de reconocimiento mutuo o descentralizados**, los organismos evaluadores competentes son las autoridades nacionales pertinentes.

3.2. Validación

El solicitante de una autorización de comercialización de un («segundo») medicamento que pueda ser similar a un («primer») medicamento huérfano autorizado tendrá que aportar la documentación adecuada que exponga su posición en relación con la similitud del segundo medicamento con el primero y, si procede, una justificación de la aplicabilidad de alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3 (véanse las secciones 3.3 «Información que debe presentar el solicitante» y 3.4 «Identificación de los medicamentos pertinentes...»).

El organismo evaluador competente validará la solicitud relativa al segundo medicamento si esta contiene la mencionada documentación o justificación. Los solicitantes deben tener presente que la validación implica una comprobación formal (de que se han presentado todos los documentos pertinentes), pero no ofrece ningún indicio del resultado de la evaluación material de su solicitud.

Si la solicitud se refiere a un medicamento genérico, la similitud se da por supuesta. Por consiguiente, la solicitud no puede validarse antes de que expire el plazo de exclusividad comercial, salvo que se aporte una justificación en apoyo de alguna de las excepciones establecidas en el artículo 8, apartado 3.

3.3. Información que debe presentar el solicitante

En el módulo 1.7 de la solicitud de autorización de comercialización debe presentarse información que permita analizar la posible «similitud» y, en su caso, justificar la aplicación de alguna de las excepciones establecidas en el artículo 8, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 141/2000.

3.3.1 Similitud

En cuanto a la **similitud**, en el módulo 1.7.1 debe incluirse un informe que compare el medicamento con los medicamentos huérfanos autorizados atendiendo a la similitud según se define en el artículo 3, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 847/2000,

⁽¹⁾ Desde el 20 de noviembre de 2005, los medicamentos declarados huérfanos solo pueden autorizarse siguiendo el procedimiento de autorización centralizado [artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004]. De este modo, un segundo medicamento solo puede autorizarse a nivel nacional si no es un medicamento huérfano.

y en el que se concluya si existe o no similitud a tenor de los tres criterios para evaluarla:

- características de la estructura molecular,
- mecanismo de actuación, e
- indicación terapéutica.

Debe hacerse especial hincapié en la explicación de los dos primeros criterios. Si el solicitante alega que los dos medicamentos no son similares, debe motivar esa alegación.

3.3.2. Excepciones

Para fundamentar la aplicabilidad de **una de las excepciones** establecidas en el artículo 8, apartado 3, letras a) a c), del citado Reglamento, debe proporcionarse la siguiente información en el módulo 1.7.2, según proceda:

3.3.2.1. Artículo 8, apartado 3, letra a)

Si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial ha dado su **consentimiento** al segundo solicitante:

Una carta firmada por el titular del medicamento huérfano autorizado en la que confirme su consentimiento para que el segundo solicitante presente una solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con el artículo 8, apartado 3, letra a), del Reglamento (CE) n° 141/2000.

3.3.2.2. Artículo 8, apartado 3, letra b)

Si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial **no puede suministrar cantidades suficientes de dicho medicamento**:

Un informe que explique por qué se considera insuficiente el suministro del medicamento huérfano autorizado, de acuerdo con el artículo 8, apartado 3, letra b), del Reglamento (CE) n° 141/2000.

Dicho informe debe dar detalles del problema de suministro y explicar por qué no se están cubriendo las necesidades de los pacientes en relación con la indicación huérfana. Todas las alegaciones deben fundamentarse con referencias cualitativas y cuantitativas.

3.3.2.3. Artículo 8, apartado 3, letra c)

Si el segundo solicitante puede demostrar en su solicitud que el segundo medicamento, aunque similar al medicamento huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o **clínicamente superior** en otro sentido:

Un informe crítico que justifique por qué se considera al segundo medicamento «clínicamente superior» al medicamento huérfano autorizado, de acuerdo con el artículo 8, apartado 3, letra c), del Reglamento (CE) n° 141/2000.

En ese informe debe incluirse una comparación de ambos medicamentos referida a la «superioridad clínica» según se define en el artículo 3, apartado 3, letra d), del Reglamento (CE) nº 847/2000, prestando especial atención a:

- los resultados de estudios clínicos,
- la bibliografía científica.

3.4. Identificación de los medicamentos pertinentes para comprobar la similitud

Con respecto a toda solicitud de autorización de comercialización, el organismo evaluador competente debe comprobar *qué medicamentos huérfanos autorizados* han de tomarse en consideración para evaluar la posible similitud. Esta comprobación debe efectuarse **antes de validar** la solicitud.

Si, antes de la validación, el organismo evaluador competente detecta un posible problema de similitud que el solicitante no ha tratado, se pedirá a este que complete la solicitud con información sobre la «similitud» y, si procede, sobre alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3. Solo se procederá a la validación de la solicitud una vez que el solicitante haya presentado, o bien un informe que demuestre la falta de similitud, o bien información que justifique la aplicación de alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3; véase la sección 3.3 «Información que debe presentar el solicitante».

Puesto que entre la validación de una solicitud y la adopción de un dictamen o la concesión de una autorización de comercialización puede pasar mucho tiempo, el organismo evaluador competente debe volver a comprobar la posible existencia de medicamentos huérfanos similares antes de conceder o modificar la autorización de comercialización, pues entre tanto pueden haberse autorizado nuevos medicamentos huérfanos para la misma afección.

En el **procedimiento centralizado**, la Agencia volverá a comprobar la posible existencia de medicamentos huérfanos similares antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano emita un dictamen favorable. Cuando se detecten otros posibles problemas relacionados con la similitud, se pedirá al solicitante que presente la documentación adicional pertinente al respecto (y, si es necesario, documentación en apoyo de la aplicabilidad de alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3). El procedimiento se parará hasta que se presente la documentación mencionada.

Si en el transcurso del procedimiento se detectara otro problema de similitud dentro de la Comisión Europea mientras se prepara una decisión relativa a una autorización de comercialización, la Comisión podría remitir a la Agencia el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano para que lo evaluara con más detalle.

3.5. Procedimiento para evaluar la similitud y aplicar la excepción basada en la «superioridad clínica»

Tras identificar los medicamentos pertinentes para comprobar la similitud, el organismo evaluador competente iniciará el procedimiento de evaluación de la similitud y, si su dictamen al respecto es positivo, el procedimiento para evaluar si es aplicable alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3.

El organismo evaluador competente debe evaluar la «similitud» y, si procede, la aplicabilidad de la excepción de la «superioridad

clínica», paralelamente a la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Si dicho organismo llega a la conclusión, únicamente durante la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia, de que el medicamento evaluado es similar a un medicamento huérfano autorizado, se pedirá en ese momento al solicitante que justifique la aplicabilidad de alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3.

3.5.1. Procedimiento centralizado

El dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano sobre la «similitud» y, si procede, sobre la «superioridad clínica», formará parte del dictamen general sobre la calidad, la seguridad y la eficacia. Cuando se evalúe la superioridad clínica, la base de la misma se describirá en el informe público europeo de evaluación.

Reexamen del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano

Una vez que el Comité de Medicamentos de Uso Humano ha concluido su evaluación de la similitud y, si procede, del cumplimiento de los criterios de la excepción relativa a la «superioridad clínica», el solicitante puede pedir que se reexamine el dictamen del citado Comité según los principios expuestos en el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 726/2004.

Asesoramiento científico o asistencia en la elaboración de protocolos sobre la similitud y la superioridad clínica

Los solicitantes que estén queriendo desarrollar un medicamento en relación con el cual pueda surgir un problema de similitud con un medicamento huérfano pueden pedir asesoramiento científico (o asistencia en la elaboración de protocolos) al Comité de Medicamentos de Uso Humano. En su petición de asesoramiento, el solicitante tendrá que documentar su posición con respecto a la similitud y, si procede, justificar la aplicabilidad de alguna de las excepciones.

Si el solicitante tiene la intención de acogerse a la excepción de superioridad clínica, puede pedirse, e incluso se recomienda que se pida, asesoramiento científico o asistencia en la elaboración de protocolos con respecto a la adecuación de los estudios mediante los cuales pretende demostrarse dicha superioridad.

3.5.2. Procedimientos nacionales, de reconocimiento mutuo y descentralizados

Es muy recomendable que el correspondiente organismo evaluador competente en un procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado informe a la Agencia tan pronto como se detecte un posible problema de similitud con un medicamento huérfano autorizado. Para que la evaluación de la similitud y la superioridad clínica sea coherente en toda la Comunidad, sería aconsejable que entre el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia y la autoridad nacional se entablara un proceso de consulta.

En todos los casos debe informarse a la Agencia de las conclusiones de la autoridad nacional acerca de la similitud y, si procede, de la superioridad clínica.

3.6. Procedimiento para aplicar la excepción basada en la «incapacidad para suministrar cantidades suficientes»

Para acogerse a la excepción expuesta en el artículo 8, apartado 3, letra b), del Reglamento (CE) n° 141/2000 —incapacidad del titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial para suministrar cantidades suficientes — el solicitante del segundo medicamento tendrá que presentar al organismo evaluador competente un informe en apoyo de la aplicabilidad de esa excepción (véase la sección 3.3 «Información que debe presentar el solicitante»).

El organismo evaluador competente debe hacer llegar el informe del solicitante a otros Estados miembros, para que estos hagan sus observaciones. Asimismo, debe ponerse en contacto con el titular de la autorización de comercialización del medicamento inicial e invitarle a presentar sus comentarios por escrito. Debe además declarar cuál es su **posición** con respecto al cumplimiento de los criterios de la excepción, teniendo en cuenta el informe del solicitante y los comentarios de los Estados miembros y del titular de la autorización de comercialización. Si la aplicabilidad de la excepción se evalúa en el marco del procedimiento centralizado, tal posición formará parte del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano.

3.7. Evaluación paralela de dos solicitudes relativas a la misma afección huérfana

3.7.1. Procedimiento centralizado

En el caso de que estén paralelamente en curso dos procedimientos para conceder sendas autorizaciones de comercialización a medicamentos huérfanos que pueden ser similares y que

la Agencia ha recibido al mismo tiempo, pueden darse las situaciones descritas a continuación.

En el caso *muy excepcional* de que se reciban al mismo tiempo dos solicitudes de autorización de comercialización para la misma indicación huérfana y de que, siendo tramitadas conforme a las disposiciones pertinentes de la legislación farmacéutica, los procedimientos de autorización *sigan corriendo paralelos*, no será necesario un dictamen sobre la similitud de ambos medicamentos.

Por el contrario, si el examen de los méritos de cada una de estas dos solicitudes de autorización de comercialización *simultáneas* hace que los dos procedimientos de autorización *no sigan corriendo paralelos*, será necesario un dictamen sobre la similitud: tan pronto como uno de los medicamentos considerado huérfano obtenga la autorización de comercialización, se informará al solicitante del otro (segundo) medicamento de que se ha concedido una autorización de comercialización a un medicamento huérfano que quizá sea similar. Se pedirá entonces a este solicitante un informe sobre la «similitud» y, si procede, una justificación de la aplicabilidad de alguna de las excepciones del artículo 8, apartado 3.

3.7.2. Procedimientos nacionales, de reconocimiento mutuo y descentralizados

Mientras se está evaluando la autorización de comercialización de un medicamento declarado huérfano, sin que la Comisión Europea la haya concedido todavía, puede que una autoridad nacional esté evaluando al mismo tiempo un medicamento [no huérfano ⁽¹⁾] que quizá sea similar. Puesto que aún no existe el medicamento huérfano autorizado, la autorización de comercialización puede concederse (sin un dictamen sobre la similitud).

(¹) Véase la sección 3.1: desde el 20 de noviembre de 2005, los medicamentos declarados huérfanos solo pueden autorizarse siguiendo el procedimiento de autorización centralizado.