



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

AUTORITZACIÓ I REGISTRE DE MEDICAMENTS BIOSIMILARS PER A ÚS
HUMÀ A LA UNIÓ EUROPEA

MIQUEL BADIA AIXUT

Legislació Farmacèutica

Salut Pública

Tecnologia Farmacèutica

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, Juliol 2024



GLOSSARI D'ABREVIATURES

ANC: Autoritats Nacionals Competents

CE: Comissió Europea

CEE: Comunitat Econòmica Europea

CHMP: Comitè pels Medicaments d'Ús Humà (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

CTD: Document Tècnic Comú (*Common Technical Document*)

EEE: Espai Econòmic Europeu

EMA: Agència Europea del Medicament (*European Medicines Agency*)

EPAR: Informe Públic d'Avaluació Europeu (*European Public Assessment Report*)

FDA: Agència reguladora nord-americana (*Food and Drug Administration*)

HMA: Caps d'Agències de Medicaments (*Heads of Medicines Agencies*)

ICH: Consell Internacional d'Harmonització (*International Council of Harmonisation*)

UE: Unió Europea

RESUM

Introducció: Un medicament biosimilar és un medicament biològic que conté una versió del principi actiu d'un medicament biològic de referència, l'exclusivitat del qual en el mercat ha expirat, i davant del qual demostra bioequivalència. El present treball es centra en la legislació i directrius farmacèutiques que marquen els procediments a seguir pel registre i l'obtenció de l'Autorització de Comercialització dels medicaments biosimilars per a ús humà a la Unió Europea.

Objectius: L'objectiu principal del treball és analitzar els procediments a seguir per al registre i l'obtenció de l'Autorització de Comercialització dels medicaments biosimilars per a ús humà a la Unió Europea, tot estudiant els beneficis que aquest tipus de medicaments suposen pels sistemes sanitaris.

Mètodes: Per la realització del treball s'ha dut terme una revisió bibliogràfica de la legislació farmacèutica, utilitzant fonts de la Comissió Europea (CE), l'Agència Europea del Medicament (EMA) i el Consell Internacional per a l'Harmonització (ICH), així com llibres i articles científics rellevants.

Resultats i Discussió: La legislació farmacèutica que regula els medicaments biosimilars a la Unió Europea és molt sòlida i elaborada. L'EMA fomenta el desenvolupament d'aquest tipus de medicaments mitjançant la publicació de directrius o *guidelines*. Tot aquest marc regulatori té per objectiu que els medicaments biosimilars mantinguin la mateixa qualitat, seguretat i eficàcia que els medicaments biològics de referència. El preu menor d'aquests medicaments respecte els medicaments originals permet estalviar recursos als sistemes sanitaris, que després poden ser invertits en altres àmbits de la salut, tot millorant el sistema sanitari i oferint més opcions terapèutiques als pacients per tractar malalties complexes difícils d'abordar amb medicaments de síntesi química.

Conclusions: La legislació que regula el registre i l'obtenció de l'Autorització de Comercialització dels medicaments biosimilars per a ús humà a la Unió Europea és robusta i complexa. La Unió Europea fomenta el desenvolupament d'aquests medicaments amb directrius que busquen garantir la mateixa qualitat, seguretat i eficàcia que els medicaments biològics de referència. El preu menor d'aquests medicaments permet estalviar recursos als sistemes sanitaris, millorant el sistema i oferint més opcions terapèutiques als pacients.

Paraules clau: Medicament biosimilar, Autorització de Comercialització, Expedient de Registre, Unió Europea, EMA, ICH.

ABSTRACT

Introduction: A biosimilar medicine is a biological medicine that contains a version of the active substance of a reference biological medicine, whose market exclusivity has expired, and demonstrates bioequivalence to it. This work focuses on the legislation and pharmaceutical guidelines that dictate the procedures for registering and obtaining Marketing Authorization for human-use biosimilar medicines in the European Union.

Objectives: The main objective of this work is to analyze the procedures for registering and obtaining Marketing Authorization for human-use biosimilar medicines in the European Union, while examining the benefits these medicines provide to healthcare systems.

Methods: A bibliographic review of pharmaceutical legislation was conducted, using sources from the European Commission (EC), the European Medicines Agency (EMA), and the International Council for Harmonisation (ICH), as well as relevant scientific books and articles.

Results and Discussion: The pharmaceutical legislation regulating biosimilar medicines in the European Union is robust and complex. The EMA promotes the development of these medicines through the publication of guidelines. This regulatory framework aims to ensure that biosimilar medicines maintain the same quality, safety, and efficacy as the reference biological medicine. The lower price of these medicines compared to the original medicines allows healthcare systems to save resources, which can then be invested in other areas of health, thereby improving the healthcare system and offering more therapeutic options to patients for treating complex diseases that are difficult to address with chemically synthesized medicines.

Conclusions: The legislation regulating the registration and obtaining of Marketing Authorization for biosimilar medicines in the European Union is robust and complex. The EMA promotes the development of these medicines with guidelines designed to ensure the same quality, safety, and efficacy as the reference biological medicines. The lower price of these medicines allows healthcare systems to save resources, improving the system and offering more therapeutic options to patients.

Keywords: Biosimilar medicine, Marketing Authorization, Registration Dossier, European Union, EMA, ICH.

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

Aquest Treball de Final de Grau integra principalment l'àmbit de la **legislació farmacèutica**, juntament amb dos àmbits secundaris, **salut pública** i **tecnologia farmacèutica**.

La **legislació farmacèutica** és un dels pilars fonamentals d'aquest treball, ja que regula els procediments d'autorització i registre dels medicaments biosimilars a la Unió Europea, establint les normes i directrius necessàries per garantir la qualitat, seguretat i eficàcia d'aquests medicaments. Així doncs, el marc legal farmacèutic és imprescindible per entendre la complexitat i els requisits que suposa la introducció d'un medicament biosimilar al mercat farmacèutic.

La **salut pública** es relaciona estretament amb aquest treball, ja que els medicaments biosimilars tenen un gran impacte en la sostenibilitat dels diferents sistemes sanitaris europeus. La introducció de medicaments biosimilars permet una reducció dels costos de tractament, alliberant recursos econòmics per a altres necessitats sanitàries i proporcionant una gamma més àmplia d'opcions terapèutiques que tracten malalties complexes, millorant així l'atenció sanitària i la qualitat de vida dels pacients.

Per últim, la **tecnologia farmacèutica** és un altre àmbit clau integrat en aquest treball, ja que la producció de medicaments biosimilars emprà processos biotecnològics altament especialitzats. L'enteniment dels fonaments científics i tècnics que hi ha rere la biotecnologia, és essencial per la correcta avaluació dels estudis de comparabilitat, entre el medicament biosimilar i el corresponent medicament original, que permeten garantir que les petites diferències entre ambdós medicaments no afecten a la qualitat, seguretat ni eficàcia de la versió biosimilar.

OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

Aquest treball contribueix a l'assoliment dels següents Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS):

ODS 3: Bona salut i benestar

El treball tracta del procés d'autorització i registre dels medicaments biosimilars per a ús humà a la Unió Europea. Aquests medicaments ofereixen una àmplia gamma de tractament més assequibles i accessibles per a malalties complexes, tals com l'artritis reumatoide, el càncer i les malalties autoimmunes. Això, millora la qualitat de vida dels pacients i ajuda a reduir costos als sistemes nacionals sanitaris, fet que els permet invertir els estalvis generats en altres àmbits de salut pública, contribuint així a un millor sistema sanitari, més equitatiu i sostenible.

ODS 9: Indústria, innovació i infraestructura

El desenvolupament i la producció de medicaments biosimilars impliquen tecnologies avançades i processos biotecnològics complexos. Aquest treball promou la producció d'aquest tipus de medicaments tot promovent la innovació, la competitivitat i l'eficiència en la indústria farmacèutica. La introducció de medicaments biosimilars al mercat, no només fomenta la innovació contínua en el desenvolupament de nous medicaments, sinó que també impulsa la creació d'infraestructures avançades per a la seva producció.

A més, l'establiment de marcs reguladors clars i eficients per als medicaments biosimilars fomenta la inversió en recerca i desenvolupament dins del sector. Aquest entorn regulador és crucial per assegurar que les noves innovacions arribin al mercat de manera segura i eficient, impulsant així el creixement econòmic i el desenvolupament sostenible.

En resum, aquest treball no només aborda la necessitat d'accés a medicaments assequibles i de qualitat (ODS 3), sinó que també promou la innovació tecnològica i la infraestructura en la indústria farmacèutica (ODS 9), contribuint així a un futur més saludable i sostenible.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	1
2. OBJECTIUS	3
3. MATERIALS I MÈTODES	4
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	5
4.1 MEDICAMENT BIOLÒGIC	5
4.1.1 Medicament biosimilar i biotecnològic: conceptes i fonaments científics i legals.....	5
4.1.2 Medicament biosimilar <i>versus</i> medicament genèric.....	7
4.2 REGULACIÓ DE MEDICAMENTS A LA UNIÓ EUROPEA	9
4.2.1 Regulació aplicable als medicaments	9
4.2.2 Particularitats dels medicaments biosimilars.....	11
4.3 REGISTRE I AUTORITZACIÓ DELS MEDICAMENTS.....	14
4.3.1 Inici i evolució del registre i autorització de medicaments	14
4.3.2 El consell internacional d'harmonització (ICH).....	15
4.3.3 Autorització de Comercialització d'un medicament	17
4.3.4 Procediments per a l'obtenció de l'Autorització de Comercialització d'un medicament.....	18
4.3.4.1 Tipus d'Autoritzacions de Comercialització i procediments de registre....	19
4.3.4.2 Concessió de l'Autorització de Comercialització	21
4.3.4.3 Suspensió, revocació o modificació de l'Autorització de Comercialització	22
4.3.4.4 Validesa de les Autoritzacions de Comercialització	23
4.3.5 Organismes competents	24
4.3.5.1 L'Agència Europea de Medicaments (EMA)	25
4.3.5.1.1 Comité de Medicaments d'Ús Humà (CHMP)	26
4.3.5.2 La Comissió Europea (CE).....	26
4.3.6 Expedient de Registre	27
4.3.6.1 Departament de Registres de la indústria farmacèutica.....	27
4.3.6.2 ICH i Expedient de Registre. Multidisciplinary guidelines M4: Common Technical Document (CTD).....	27
4.3.6.2.1 Expedient de Registre: Mòdul 1 del CTD	29

4.3.6.2.2	Expedient de Registre: Mòdul 2 del CTD – Resums i Revisions ..	29
4.3.6.2.3	Expedient de Registre: Mòdul 3 del CTD – Qualitat.....	29
4.3.6.2.4	Expedient de Registre: Mòdul 4 del CTD – Seguretat	29
4.3.6.2.5	Expedient de Registre: Mòdul 5 del CTD – Eficàcia	29
4.4	PARTICULARITATS EN EL REGISTRE I AUTORITZACIÓ DELS MEDICAMENTS BIOSIMILARS.....	30
4.4.1	Autorització de Comercialització d'un medicament biosimilar	30
4.4.2	Particularitats del CTD pels medicaments biosimilars	30
4.4.3	Estudis de comparabilitat pels medicaments biosimilars	30
4.4.4	Període d'exclusivitat de dades i comercialització	32
4.4.5	Beneficis dels medicaments biosimilars als sistemes de salut.....	33
4.4.6	Intercanviabilitat entre medicaments originals i biosimilars	34
4.5	CAS PRÀCTIC - ESTUDI DEL PROCÉS DE COMERCIALITZACIÓ D'UN MEDICAMENT BIOSIMILAR: TYENNE	36
5.	CONCLUSIONS	39
6.	BIBLIOGRAFIA.....	41

1. INTRODUCCIÓ

El present Treball de Final de Grau s'origina en el context de la creixent importància dels medicaments biosimilars per a ús humà en el sector farmacèutic, especialment a la Unió Europea.

Segons l'Agència Europea del Medicament (EMA), un medicament biosimilar és un medicament biològic que conté una versió del principi actiu d'un medicament biològic original o de referència, l'exclusivitat del qual en el mercat ha expirat, i davant del qual demostra biosimilitud o bioequivalència. Aquesta demostració es realitza mitjançant un exercici de comparabilitat que conclou que les petites diferències fisicoquímiques i biològiques que existeixen entre ambdós medicaments no afecten a la qualitat, eficàcia ni seguretat, el que en última instància permet la seva autorització com a medicament biosimilar.

Així doncs, els medicaments biosimilars representen alternatives més econòmiques als medicaments biològics originals, permetent als pacients tenir accés a una gamma més àmplia d'opcions terapèutiques per tractar malalties greus i complexes, tot mantenint els mateixos beneficis terapèutics que els medicaments originals però amb un cost reduït. Aquest fet és fonamental per a la sostenibilitat dels sistemes de sanitaris, ja que permet alliberar recursos econòmics que poden ser destinats en altres necessitats sanitàries.

El problema abordat en aquest treball és la complexitat del procés d'autorització i registre dels medicaments biosimilars per ús humà a la Unió Europea, que respon al fet d'assegurar que els medicaments biosimilars compleixen els mateixos requisits als quals estan sotmesos els medicaments biològics originals. A diferència dels medicaments genèrics, els medicaments biosimilars són productes molt complexos que requereixen una avaluació exhaustiva per garantir la seva qualitat, seguretat i eficàcia. Aquest procés inclou estudis de comparabilitat molt detallats amb el medicament biològic de referència, per tal de demostrar la bioequivalència.

Els antecedents del tema a tractar es troben en l'evolució de la legislació farmacèutica europea, que ha anat adaptant-se per regular adequadament els medicaments biosimilars. La Comissió Europea (CE), l'Agència Europea del Medicament (EMA), i l'*International Council for Harmonisation* (ICH) han establert una sèrie de directrius i procediments específics per a l'aprovació dels medicaments biosimilars, destacant la importància de demostrar la bioequivalència mitjançant estudis de comparabilitat amb el medicament biològic de referència. Així doncs, tota la legislació i directrius aplicable als medicaments biosimilars busquen assegurar que aquests medicaments compleixen amb els mateixos estàndards de qualitat, seguretat i eficàcia que els medicaments biològics originals.

Per elaborar aquest treball, s'ha realitzat una cerca bibliogràfica exhaustiva i actualitzada que inclou fonts rellevants en l'àmbit de la legislació farmacèutica i la biotecnologia. Aquesta cerca contempla informació de la Comissió Europea, de l'EMA i de l'ICH, que

va des de textos legals fins a guies i directrius. A més a més, s'ha consultat una diversitat d'articles i llibres científics que aborden detalls rellevants sobre el tema, assegurant una visió completa i actualitzada del mateix.

El marc teòric en el qual s'insereix aquest treball inclou la legislació farmacèutica, la biotecnologia i la gestió sanitària pública. Aquest marc justifica la necessitat d'estudiar detalladament els procediments d'autorització i registre dels medicaments biosimilars, ja que aquests coneixements són essencials per a una correcta implementació i acceptació d'aquests medicaments en el mercat farmacèutic.

El treball pretén mostrar que, tot i la complexitat del procés d'autorització, els medicaments biosimilars contribueixen molt significativament a la sostenibilitat dels sistemes de salut si es compleixen rigorosament tots els requisits legals i científics establerts, basant-se en que els medicaments biosimilars proporcionen els mateixos beneficis terapèutics que els medicaments originals, però amb un cost significativament inferior.

Així doncs, l'estudi d'aquest tema és de gran importància per comprendre els desafiaments i les oportunitats que presenten els medicaments biosimilars, i el treball busca facilitar la comprensió del procés d'autorització i registre d'aquests medicaments per ajudar a fomentar la seva introducció al mercat farmacèutic europeu.

2. OBJECTIUS

Aquest Treball de Final de Grau té com a objectiu principal **explorar i analitzar els procediments d'autorització i registre dels medicaments biosimilars per a ús humà a la Unió Europea**. A partir d'aquest objectiu principal, es desglossen els següents objectius específics:

- Analitzar la definició i les característiques fonamentals dels medicaments biosimilars, establint una base conceptual que faciliti la comprensió dels aspectes clau d'aquests productes biològics.
- Estudiar les diferències substantives entre els medicaments biosimilars i els seus innovadors tot destacant les particularitats inherents que els diferencien dels medicaments genèrics respecte els seus innovadors.
- Analitzar la legislació europea relativa als medicaments biosimilars, amb un focus especial en els requisits legals, tècnics i científics establerts per les agències reguladores, tals com l'Agència Europea de Medicaments (EMA).
- Investigar el rol específic de l'EMA en el procés de desenvolupament i concessió de l'Autorització de Comercialització dels medicaments biosimilars, identificant els criteris que guien l'avaluació de la qualitat, seguretat i eficàcia d'aquests productes.
- Descriure els procediments i requisits documentals necessaris per al desenvolupament de l'Expedient de Registre d'un medicament biosimilar a la Unió Europea, abordant els aspectes administratius i científics que hi intervenen.
- Examinar els beneficis que comporta la comercialització dels medicaments biosimilars així com avaluar l'impacte econòmic que aquests medicaments tenen en els sistemes sanitaris de la Unió Europea.
- Analitzar un cas concret real d'autorització i registre d'un medicament biosimilar a la Unió Europea per corroborar en la pràctica com es desenvolupen els aspectes teòrics estudiats en el treball.

3. MATERIALS I MÈTODES

Per desenvolupar aquest treball, s'ha dut a terme una cerca bibliogràfica exhaustiva, centrada en la legislació farmacèutica europea i utilitzant els portals web oficials de la Comissió Europea, l'Agència Europea del Medicament (EMA) i el Consell Internacional d'Harmonització (ICH). S'han revisat tant els textos legals com les directrius emeses per aquestes entitats.

S'han emprat també llibres i articles científics que han ajudat a comprendre millor l'àmbit del treball, tot proporcionant informació detallada i pertinent sobre els procediments d'autorització, registre, i els criteris d'avaluació de la qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments biosimilars.

L'estratègia de cerca ha inclòs l'ús de paraules clau com "biosimilar", "autorització de comercialització de medicaments" i "expedient de registre".

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1 MEDICAMENT BIOLÒGIC

4.1.1 Medicament biosimilar i biotecnològic: conceptes i fonaments científics i legals

La Directiva 2003/63/CE de la Comissió, de 25 de juny de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell per la que s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, descriu, a l'apartat 3.2.1.1 del Mòdul 3 "Informació química, farmacèutica i biològica per a medicaments que continguin substàncies actives químiques i/o biològiques", els **medicaments biològics** de la següent manera: (1)

“Un medicament biològic és un producte el principi actiu del qual és biològic. Una substància biològica és aquella que es produeix o s'extreu a partir d'una font biològica i que necessita per a la seva caracterització i determinació de la seva qualitat, una combinació d'assajos fisicoquímics i biològics juntament amb el procés de producció i el seu control. Es consideraran medicaments biològics: els medicaments immunològics i els medicaments derivats de la sang o el plasma humans, tal com es defineixen als apartats 4 i 10 de l'article 1; els medicaments que pertanyin a l'àmbit d'aplicació de la part A de l'annex del Reglament (CEE) n° 2309/93; els medicaments de teràpia avançada, definits a la part IV d'aquest annex.”

A partir de la complexitat que pot trobar-se rere una definició normativa, és important acotar molt bé què és i què no és un medicament biosimilar, per tal d'evitar interpretacions errònies. Sovintment es contraposen els termes “biosimilar” i “biològic”. Cal tenir molt clar que **un medicament biosimilar és un medicament biològic**, sense cap tipus de matisació. Així, els medicaments biosimilars – o biològics similars –, són sempre medicaments obtinguts d'organismes vius o mitjançant bioprocessos. **La condició de medicament biològic ve determinada pel procés productiu.** Aquest procés els distingeix dels medicaments de síntesi química que no requereixen per a la seva producció ni de cèl·lules, ni d'animals, ni de procediments biològics de cap tipus.

La llista dels fàrmacs biològics és llarga. Entre ells, cal destacar la insulina, l'hormona de creixement (o somatropina), l'eritropoetina, els interferons, el filgrastim (o factor estimulador de colònies de granulòcits – GCSF), la folitropina, hemoderivats com els factors de la coagulació, les heparines de baix pes molecular, els anticossos monoclonals i proteïnes de fusió.

Una proporció creixent dels productes biològics que hi ha actualment al mercat, i sobretot dels que presumiblement es llançaran en els propers anys, són medicaments biològics derivats de processos biotecnològics, o **medicaments biotecnològics**. Es tracta de

medicaments biològics l'elaboració dels quals requereix una modificació genètica de l'organisme productor.

Per exemple, el factor de coagulació VIII utilitzat per tractar l'hemofília es pot aïllar de la sang humana, sense necessitat d'haver de fer cap intervenció per tal de produir-lo. Un altre exemple n'és l'hormona estimulant dels fol·licles (o FSH), que pot obtenir-se a partir de l'orina de dones. Així doncs, aquestes dues molècules obtingudes pels processos prèviament descrits, es considerarien medicaments biològics. Tot i això, ambdues molècules també es poden obtenir sintetitzant-les a través de cèl·lules no humanes modificades genèticament, aconseguint així medicaments biotecnològics. Les molècules resultants per tots dos procediments tenen una estructura primària idèntica i una configuració i una activitat anàlogues, però quan la seva producció s'indueix després de manipulació genètica, es parla de medicament biotecnològic. (2)

A continuació, cal destacar la distinció conceptual entre “**medicament biològic original**” – o medicament biològic de referència – i “**medicament biològic similar**” – o medicament biosimilar –. **Aquesta diferenciació té una base reguladora.** Així doncs, en catalogar un medicament biològic com a original o bé com a biosimilar, s'al·ludeix al grau d'innovació del producte i/o de la seva aplicació terapèutica.

Aquest grau d'innovació ha d'incidir en els requeriments regulatoris, és a dir, en la naturalesa i el nombre d'estudis que demana l'agència reguladora per a la seva autorització. **Un medicament biosimilar és un medicament desenvolupat per tal de reproduir un medicament original.** Per tal que es pugui acreditar com a equivalent en termes de qualitat, eficàcia i seguretat amb el medicament de referència, s'ha de fer un **exercici de comparació entre tots dos medicaments.**

L'Agència Europea del Medicament (EMA, *European Medicines Agency*) va ser pionera al publicar el 2005, les directrius – o *guidelines* – on s'exposen els exigents criteris que ha de regir la demostració d'equivalència entre un medicament biològic de referència i el corresponent biosimilar. En essència, aquests criteris no s'han modificat en les revisions posteriors que s'han fet d'aquestes directrius. La definició formal de **medicament biosimilar** la recull la Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març del 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE, a l'Article 1, apartat 8.4: (3)

“Quan un medicament biològic que sigui similar a un producte biològic de referència no compleixi les condicions de la definició de medicaments genèrics, especialment a causa de diferències relacionades amb les matèries primeres o amb el procés de fabricació del medicament biològic respecte al medicament biològic de referència, caldrà aportar els resultats dels assaigs preclínic i clínic adequats relatius a aquestes condicions. El tipus i la quantitat de dades suplementàries han d'ajustar-se als criteris pertinents exposats a l'annex I i a les directrius detallades afins. No serà necessari aportar els resultats d'altres proves a partir de l'expedient del medicament de referència.”

Biosimilar és, per tant, un **concepte regulatori**. Si es disposa d'un medicament biosimilar, es disposa d'un medicament biològic que conté essencialment el mateix principi actiu que el medicament biològic de referència (el qual s'identifica a Europa amb la mateixa DCI – Denominació Comú Internacional – que el medicament original). A més a més, el medicament biosimilar es presenta amb la mateixa forma farmacèutica i és administrat per la mateixa via i a la mateixa dosi davant de les mateixes (o menys) indicacions que les del medicament de referència.

4.1.2 Medicament biosimilar *versus* medicament genèric

En tractar l'àmbit dels medicaments biosimilars, sovintment sorgeixen dubtes i confusió en contraposició amb els anomenats “**medicaments genèrics**”. És per això, que cal tenir clar què són els medicaments genèrics per poder entendre les diferències que els separen dels medicaments biosimilars.

Quan es demostra que un producte de síntesi química és equivalent a un altre en qualitat, eficàcia i seguretat, se'l denomina **Equivalent Farmacèutic Genèric (EFG o genèric)**.

La definició formal de Medicament Genèric la recull la Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu i del Consell, a l'Article 1, apartat 8.2b: (3)

“«medicament genèric», tot medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en substàncies actives i la mateixa forma farmacèutica, i la bioequivalència del qual amb el medicament de referència hagi estat demostrada per estudis adequats de biodisponibilitat.”

Un medicament genèric és, per tant, un medicament de síntesi química que basa la seva autorització en la **demostració de bioequivalència** amb un medicament prèviament autoritzat – medicament de referència –, i pel qual ha expirat el període de protecció de dades. El medicament genèric ha de complir amb totes les garanties de qualitat exigibles i, a més, ha de demostrar el mateix perfil farmacocinètic que el medicament original. (4)

Paral·lelament, quan aquesta bioequivalència es demostra per a un medicament biològic, es parla de medicament biosimilar. Tots dos termes – biosimilar i genèric –, fan referència al camí regulatori utilitzat, és a dir, als estudis exigits per tal de poder acreditar aquesta equivalència; no al·ludeixen a la categoria, ni a les garanties d'eficàcia i seguretat que ofereixen l'un o l'altre.

Pel que fa al recorregut regulatori que permet demostrar aquesta equivalència amb prou garanties, és més llarg i complex en el cas dels medicaments biosimilars, degut a que reproduir les característiques estructurals i funcionals d'un medicament biològic és molt més complex que fer-ho per a un medicament de síntesi química. (2)

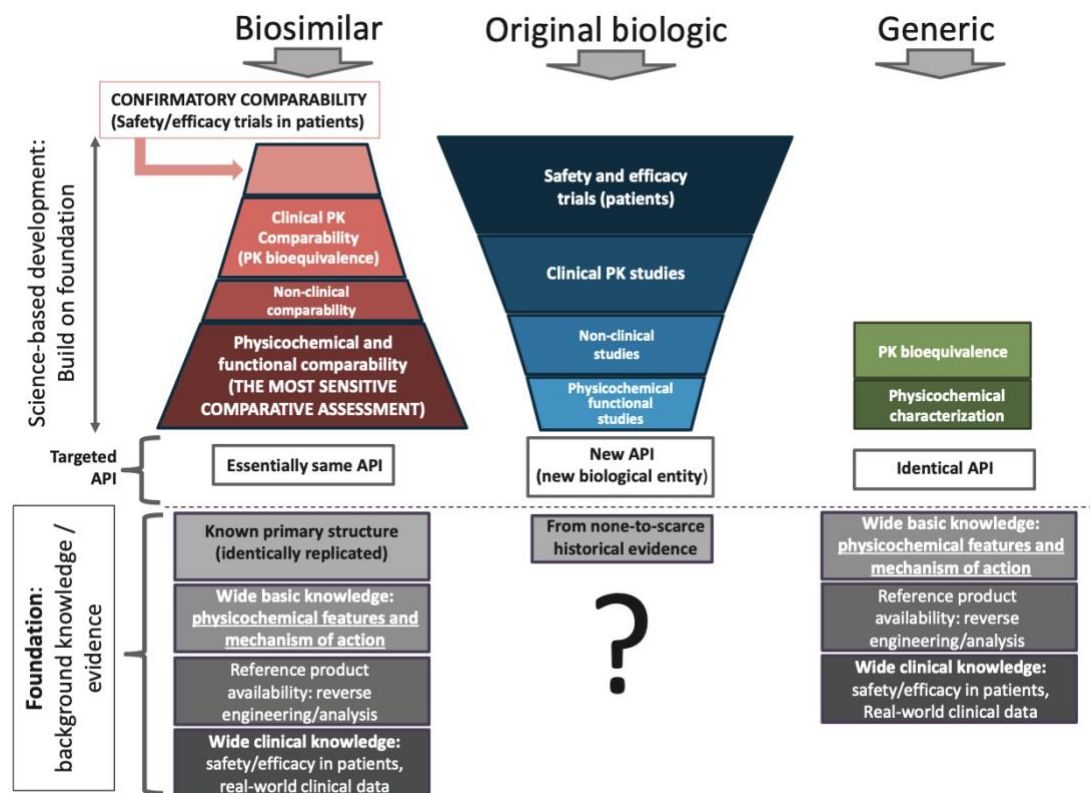


Figura 1. Esquema comparatiu entre els estudis exigits per un medicament biosimilar i per un medicament genèric. (2)

En la Figura 1 es poden apreciar els diferents requeriments exigits entre un medicament biosimilar i un medicament genèric. Així doncs, a nivell de desenvolupament i demostració de bioequivalència, és molt més costós i elaborat fer-ho per un medicament biosimilar que per un medicament genèric, havent de realitzar, en el cas del medicament biosimilar, assaigs clínics de seguretat i eficàcia per acabar de demostrar la bioequivalència.

Els medicaments genèrics i els biosimilars tenen papers crucials en el tractament d'una gran quantitat de malalties i afectacions, però el seu àmbit d'aplicació i la seva importància clínica difereixen significativament degut a la naturalesa de les patologies que tracten i els seus diferents mecanismes d'acció. És aquí on erradica una de les diferències més importants entre aquests dos grups de medicaments.

GENÈRIC	BIOSIMILAR
Malalties infeccioses	Càncer
Hipertensió, Dislipèmies, <i>Diabetis Mellitus tipus 1</i>	<i>Diabetis Mellitus tipus 1 i 2</i>
Trastorns neurològics i psiquiàtrics	Malalties metabòliques (<i>malaltia de Gaucher</i>)
Malalties inflamatòries i autoimmunes	Malalties autoimmunes complexes
Dolor i febre	Malalties genètiques (<i>fibrosi quística, hemofília</i>)

Taula 1. Taula comparativa de les malalties que tracten els medicaments genèrics respecte els medicaments biosimilars. (Elaboració pròpia)

Els medicaments genèrics són fonamentals en la terapèutica de moltes malalties però la seva “senzilla” estructura química els limita a l'hora de tractar malalties més complexes. En canvi, l'estructura dels medicaments biosimilars, els confecciona una especial importància per al tractament de les malalties complexes que no poden ser abordades eficaçment pels medicaments de síntesi química. (2)

Així doncs, tot i que els medicaments genèrics són essencials i àmpliament utilitzats per tractar una gran varietat de malalties, els medicaments biosimilars són especialment importants per al tractament de malalties complexes, greus i a vegades cròniques. Aquests medicaments biològics proporcionen solucions terapèutiques innovadores i eficaçes per a condicions que prèviament eren intractables amb medicaments de síntesi química, subratllant la seva importància en la medicina moderna i el seu impacte significatiu en la salut i la qualitat de vida dels pacients. (5)

4.2 REGULACIÓ DE MEDICAMENTS A LA UNIÓ EUROPEA

4.2.1 Regulació aplicable als medicaments

La **Comissió Europea** disposa dins del seu portal en línia d'un apartat específic denominat **EudraLex** que aglutina la legislació de la UE que aplica al sector farmacèutic i facilita la consulta de la legislació vigent al DOUE, Diari Oficial de la Unió Europea.

A EudraLex es pot observar que el conjunt de la legislació de la UE del sector farmacèutic es recull al **Volum 1** i al Volum 5 de la publicació “Les normes que regulen els medicaments a la Unió Europea” – *The rules governing medicinal products in the European Union* –. (6)

Així doncs, aquests volums estan compostos per les **Directives** i **Reglaments** que formen la legislació de l'àmbit farmacèutic. Cal destacar que el Volum 1, en el qual es centra aquest treball, fa referència als medicaments per a ús humà, mentre que el Volum 5 fa referència als medicaments per a ús veterinari.

A més a més, la legislació bàsica de la CE es recolza en una sèrie de **Directrius** – o **Guidelines** – que també formen part de la publicació “Les normes que regulen els medicaments a la Unió Europea”.

A nivell legislatiu, cal tenir present que són les Directives i els Reglaments originals els que tenen caràcter normatiu, és a dir, són prescriptius i tenen efectes jurídics, mentre que les versions consolidades corresponents són exclusivament un instrument de documentació i no tenen efectes jurídics. Així mateix, les Directrius o *Guidelines* ajuden a interpretar i desenvolupar tot allò que deriva de la normativa de referència, però no tenen caràcter jurídic.

Esquemàticament:

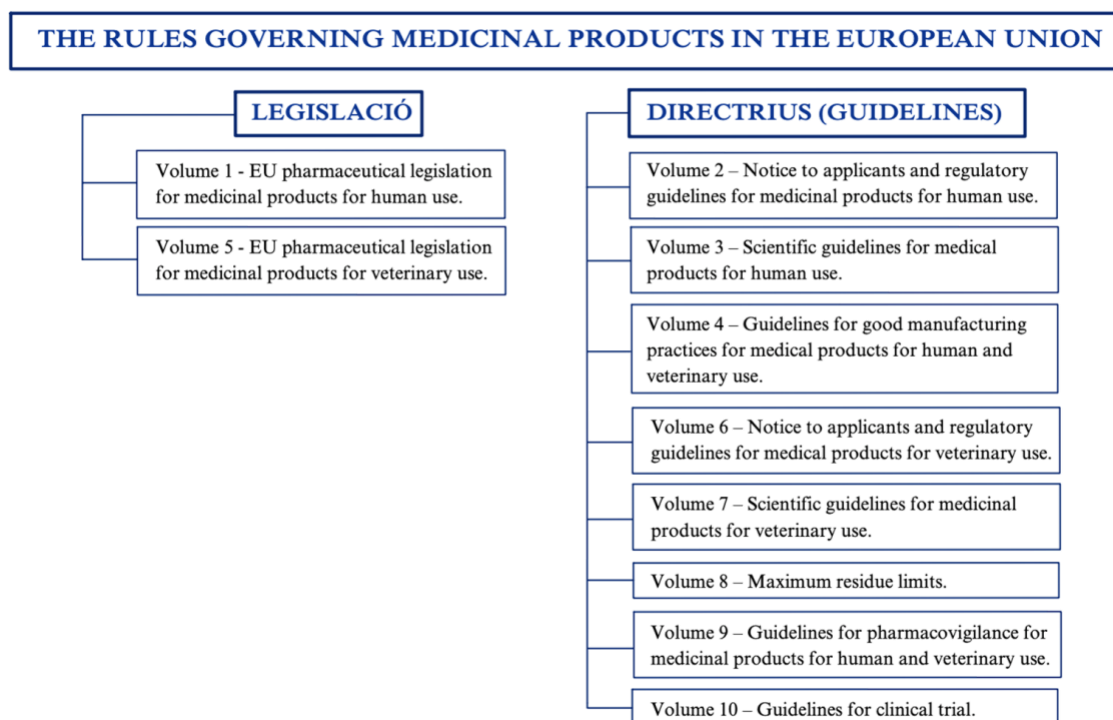


Figura 2. Esquema del marc regulatori dels medicaments de la Comissió Europea (Elaboració pròpia)

De tot el compendi legislatiu i regulador que es contempla en els diferents documents de la Figura 2, es conclou que la principal normativa aplicable en l'àmbit dels medicaments per a ús humà és la següent:

- **Directiva 2001/83/EC** del Parlament Europeu i del consell de 6 de novembre de 2001 per la que s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà.

Aquesta directiva ha estat modificada i corregida des de 2001 en diferents ocasions, fins el 2022, de manera que la darrera versió consolidada que s'ha publicat és del 01/01/2022. Segons aquesta última versió consolidada, a l'Article 3 es detalla que les disposicions de la Directiva 2001/83/EC s'aplicaran als medicaments per a ús humà produïts industrialment i destinats a ser comercialitzats als Estats membres de la UE. (7)

- **Directiva 2003/63/EC** de 25 de juny de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/EC.

Fonamentalment, aquesta Directiva substitueix l'Annex I de la Directiva 2001/83/EC. Aquest canvi es aplicable a partir de 1 de juliol de 2003.

- **Reglament (CE) n° 726/2004** del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març de 2004 pel que s'estableixen procediments de la Unió per a l'autorització i el control dels medicaments per a ús humà i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments. (8)

Aquest Reglament té per objectiu l'establiment de procediments de la Unió Europea per a l'autorització, el control i la farmacovigilància dels medicaments per a ús humà, així com la creació d'una Agència Europea de Medicaments que exercirà les tasques relacionades amb els medicaments per a ús humà i els medicaments veterinaris establertes en aquest Reglament i en altres actes legislatius de la Unió aplicables.

Aquest Reglament també ha estat modificat al llarg dels anys, essent la darrera versió consolidada publicada del 28/01/2022.

4.2.2 Particularitats dels medicaments biosimilars

Pel que fa en concret als medicaments biosimilars, els aplica, a més del marc jurídic i les directrius esmentades a l'apartat anterior, altra regulació específica, ja que són un tipus molt concret de medicaments. La legislació europea que regula els medicaments biosimilars s'ha desenvolupat amb l'objectiu de garantir la qualitat, seguretat i eficàcia d'aquesta categoria de medicaments, tot alineant-se amb els estàndards més alts de la Unió Europea.

El marc legal clau es troba reflectit en diferents Reglaments i Directrius esmentades anteriorment. En concret:

- **Reglament (CE) n° 726/2004** del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març de 2004 pel que se estableixen procediments de la Unió per a l'autorització i el control dels medicaments per a ús humà i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments. (8)

Aquest Reglament estableix les normes per a l'autorització de medicaments a nivell comunitari i crea la base per a l'Agència Europea del Medicament (EMA). En el context dels biosimilars, aquesta legislació estableix els fonaments dels **processos d'avaluació i autorització centralitzats a la UE**.

- **Directiva 2001/83/EC** del Parlament Europeu i del Consell de 6 de novembre de 2001, i les seves modificacions, per la que s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà. (7)

Aquesta directiva estableix el marc general per a la regulació dels medicaments a la UE, establint els procediments d'autorització per als medicaments de referència i, per extensió, per als seus biosimilars. Les disposicions específiques rellevants per als biosimilars es detallen a la **Directiva 2003/63/EC** de 25 de juny de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/EC. Concretament, els biosimilars s'inclouen al punt 4 de la Part II "Expedients d'Autorització de Comercialització i requisits específics", de l'Annex I "Normes i protocols analítics, farmacotoxicològics i clínics relatius a la realització de proves de medicaments" d'aquesta Directiva:

“A la Part II s'exposen les excepcions que s'aplicaran a les «sol·licituds específiques», a saber: ús mèdic suficientment comprovat, medicaments essencialment similars, ús

*mèdic suficientment comprovat, medicaments essencialment similars, medicaments de combinació fixa, **medicaments biològics similars**, circumstàncies excepcionals i sol·licituds mixtes (part bibliogràfica i part d'estudis propis). ”*

“4. MEDICAMENTS BIOLÒGICS SIMILARS

En el cas dels medicaments biològics, el que disposa l'incís iii) de la lletra a) de l'apartat I de l'article 10 pot no ser suficient. Si la informació exigida en el cas de medicaments essencialment similars (genèrics) no permet la demostració de la naturalesa anàloga de dos medicaments biològics, cal facilitar dades suplementàries, en particular el perfil toxicològic i clínic.

Quan un sol·licitant independent sol·liciti, una vegada conclòs el període de protecció de dades, una autorització de comercialització d'un medicament biològic definit al punt 3.2 de la part I del present annex que es relacioni amb un medicament original que hagi obtingut l'autorització de comercialització a la Comunitat, s'aplicarà l'enfocament que s'exposa a continuació.

... ”

- **Reglament (CE) n° 1901/2006** del Parlament Europeu i del Consell de 12 de desembre de 2006 sobre medicaments per a ús pediàtric i pel que es modifiquen el Reglament (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) n° 726/2004. (9)

Aquest Reglament tracta la regulació dels medicaments per a **ús pediàtric** i com es relaciona amb els biosimilars, establint disposicions específiques per assegurar que aquests medicaments siguin adaptats a les necessitats dels pacients pediàtrics, quan sigui aplicable.

- **Directrius de l'EMA:** a més a més de la legislació de la Comissió Europea, l'EMA emet directrius específiques pels medicaments biosimilars dirigides als laboratoris farmacèutics productors per tal de potenciar-ne el desenvolupament. Aquestes directrius aborden qüestions com ara els requeriments analítics, els estudis comparatius i les estratègies de desenvolupament clínic. Es troben a la web de l'EMA categoritzades de la següent manera: (10)

✓ **Directrius generals sobre biosimilars** (*Overarching biosimilar guidelines*):

- *Similar biological medicinal products*
- *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline*
- *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - Scientific guideline*

En concret, cal destacar la Directriu *Similar biological medicinal products*, referència CHMP/437/04 Rev 1: (11)

“Aquesta Directriu descriu els **principis generals que s'han d'aplicar als medicaments biològics similars** (també coneguts com a biosimilars) tal i com es menciona en la Directiva 2001/83/CE, modificada, on s'indica que «els principis generals que s'han d'aplicar [als medicaments biològics similars] s'aborden en una guia tenint en compte les característiques del medicament biològic en qüestió publicada per l'Agència».”

“Una empresa pot optar per desenvolupar un **medicament biològic reconegut com a "similar" d'un medicament de referència**, al qual se li hagi concedit una autorització de comercialització a l'Espai Econòmic Europeu (EEE), sobre la base d'un dossier complet d'acord amb les disposicions de l'Article 8 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. Per a aquest escenari, la base jurídica de l'Article 10, apartat 4, de la Directiva 2001/83/CE i de la Secció 4, Part II, Annex I de l'esmentada Directiva, estableix els **requisits per a les sol·licituds d'autorització de comercialització – Marketing Authorisation Applications, MAAs** – basades en la demostració de la naturalesa semblant dels dos medicaments biològics. Es necessiten **estudis de comparabilitat** per generar evidències que demostrin la naturalesa similar, en termes de qualitat, seguretat i eficàcia, del medicament biològic similar i del medicament de referència escollit autoritzat a l'EEE.”

✓ **Enfocament clínic adaptat per a biosimilars** (*Tailored clinical approach for biosimilars*):

- *Concept paper for the development of a reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development*

✓ **Guies per a productes biosimilars específics** (*Product-specific biosimilar guidelines*):

- *Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)*
- *Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins - Scientific guideline*
- *Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues - Scientific guideline*
- *Similar biological medicinal products containing interferon beta*

- *Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline*
- *Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins*
- *Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone*
- *Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues) - Scientific guideline*

El conjunt d'aquesta legislació i directrius proporciona una **estructura reguladora robusta** per a l'autorització i registre dels medicaments biosimilars a la UE. Aquest marc legal és **dinàmic** i es revisa periòdicament per adaptar-se als avanços científics i tecnològics, garantint la protecció de la salut pública i la promoció de la innovació en aquest camp específic.

4.3 REGISTRE I AUTORITZACIÓ DELS MEDICAMENTS

El **registre de medicaments** és el procés mitjançant el qual les autoritats sanitàries competents – l'EMA o les Agències Nacionals corresponents, en el cas de la UE – avaluen els resultats de la investigació preclínica i clínica realitzades amb un medicament, així com les seves característiques (qualitat química-farmacèutica i biològica) i atorguen l'**autorització per a la seva comercialització**, tot detallant les condicions d'ús per a les que s'autoritza el medicament en qüestió.

En definitiva, el registre d'un medicament té com a finalitat assegurar que el medicament pel qual s'autoritzarà la comercialització és segur, eficaç i que s'elabora amb unes garanties de qualitat adequades al seu ús. (12)

4.3.1 Inici i evolució del registre i autorització de medicaments

La constatació de que calia disposar d'una avaluació independent dels medicaments abans que es permetin al mercat va ser impulsada per tragèdies com la de la Talidomida a Europa als anys cinquanta i seixanta que va provocar un increment de naixements de nens amb greus malformacions congènites a qui els faltaven els braços i/o les cames, com a conseqüència de la ingesta, per part de les seves mares durant l'embaràs, de medicaments amb talidomida per tal de combatre les nàusees i els marejos. (13) (14)

No obstant, ja es coneixia que els fàrmacs podien causar reaccions adverses. El primer accident greu va ocórrer als Estats Units d'Amèrica: la comercialització d'un nou xarop de sulfanilàmida amb dietilenglicol com a dissolvent, sense haver dut a terme cap estudi

toxicològic previ, va causar 107 morts per insuficiència renal relacionades amb aquest excipient. Aquest incident va causar que la *Food and Drug Administration* (FDA) creés el *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* l'any 1938, amb l'objectiu de regular la indústria en el sistema de salut pública i garantir que un fàrmac hagués demostrat la seva seguretat abans de la seva aprovació i comercialització, així com introduir la possibilitat d'inspeccions en les fàbriques farmacèutiques. (15)

Amb aquests tipus de fets, es va prendre consciència de que els medicaments no només podien curar sinó que també podien provocar danys greus a qui els consumien.

Per tot plegat, durant els anys seixanta i setanta, a la majoria de països, tant si havien iniciat els controls de registre de productes abans com si no, es va veure un ràpid augment de les lleis, regulacions i directrius per informar i avaluar les dades sobre qualitat, seguretat i eficàcia dels nous medicaments.

La indústria, en aquell moment, es va internacionalitzar, ja que fins aleshores el registre i autorització de medicaments era una responsabilitat nacional de cada país, i va començar a buscar nous mercats globals. No obstant això, la divergència en els requisits tècnics que hi havia entre països era tal que la indústria va considerar necessari duplicar molts procediments de prova costosos i que suposaven molt de temps, fet que dificultava i alentia la comercialització de nous medicaments a nivell internacional. (16)

La **necessitat urgent de racionalitzar i harmonitzar la regulació** es va veure impulsada per la preocupació sobre l'augment dels costos de l'atenció sanitària, l'escalada del cost de l'R+D i la necessitat de satisfer l'expectativa del pacients, de qui calia minimitzar el retard a l'hora de tenir a disposició nous tractaments segurs i eficaços.

4.3.2 El consell internacional d'harmonització (ICH)

L'harmonització dels requisits reguladors va ser pionera a Europa, a la dècada de 1980, a mesura que s'avançava cap al desenvolupament d'un mercat únic de productes farmacèutics. L'èxit aconseguit a Europa va demostrar que l'harmonització era factible. Paral·lelament, va haver converses entre Europa, Japó i els Estats Units d'Amèrica (EUA) sobre les possibilitats d'harmonització. Va ser, però, a la Conferència de l'OMS d'Autoritats Reguladores de Medicaments – *International Conference of Drug Regulatory Authorities*, ICDRA –, a París, l'any 1989, quan es van començar a materialitzar plans específics d'acció. Poc després, les autoritats es van dirigir a la Federació Internacional de Fabricants i Associacions Farmacèutiques – *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*, IFPMA – per discutir una iniciativa conjunta de la indústria reguladora sobre l'harmonització internacional, i es va concebre el **Consell Internacional per a l'Harmonització** o *International Council of Harmonisation*, ICH. (16)

El **naixement de l'ICH** va tenir lloc a Brussel·les en una reunió l'abril de 1990. Els representants de les agències reguladores i les associacions de la indústria **d'Europa**,

Japó i els EUA es van reunir, principalment, per planificar una conferència internacional, però la reunió també va discutir les implicacions més àmplies i els termes de referència de l'ICH. El Consell Internacional per a l'Harmonització, va celebrar les reunions inaugurals de l'Assemblea el 23 d'octubre de 2015 i va establir l'ICH com a associació internacional, una entitat jurídica conforme la legislació suïssa. (16)

A la primera reunió del Comitè de Direcció de l'ICH es van acordar els Termes de Referència i es va decidir que els **temes seleccionats per a l'harmonització** es dividirien en **Seguretat (S)**, **Qualitat (Q)** i **Eficàcia (E)** per tal de reflectir els tres criteris que són la base per aprovar i autoritzar nous medicaments. Per tal d'encabir els temes transversals que no encaixen únicament en una de les categories de Qualitat, Seguretat i Eficàcia es va crear el **Mòdul Multidisciplinar (M)**. (17)

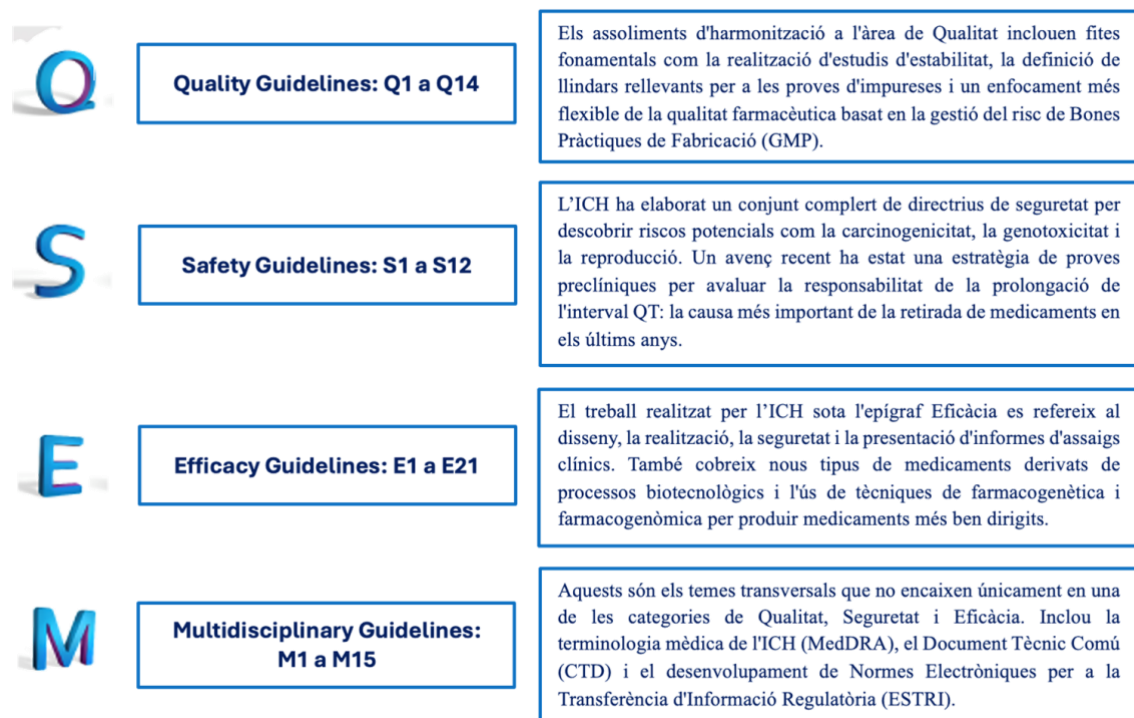


Figura 3. Procés d'harmonització de l'ICH. (Elaboració pròpia)

Cal destacar que totes aquestes Directrius o *Guidelines* emeses per l'ICH, són **genèriques per a tots els medicaments**, i cap d'elles és específica pels medicaments biosimilars.

Així doncs, **les directrius de la CE i l'EMA es complementen amb els estàndards internacionals de qualitat, seguretat i eficàcia establerts per la ICH** i són essencials per al procés de registre i autorització del medicaments a la Unió Europea i altres països que segueixen els seus criteris.

En conjunt, la CE, l'EMA i l'ICH defineixen els requisits a complir per al registre i autorització d'un medicament, assegurant que sigui segur, eficaç i de qualitat. A més, en

l'àmbit de l'EMA, hi ha directrius específiques per als medicaments biosimilars, que ofereixen orientació addicional sobre els processos i els requisits específics per a aquest tipus de medicament. Això, garanteix un marc regulador complet i robust per al desenvolupament i la comercialització de medicaments – inclosos els biosimilars –, amb l'objectiu final de protegir la salut dels pacients i assegurar-los un accés a tractaments de la màxima qualitat.

Des de la creació de l'ICH l'any 1990, el procés de l'ICH ha anat evolucionant gradualment. La primera dècada de l'ICH va veure un progrés significatiu en el desenvolupament de les directrius de l'ICH sobre temes de seguretat, qualitat i eficàcia.

L'ICH ha treballat també en una sèrie de temes multidisciplinaris importants, que inclouen MedDRA (Diccionari mèdic d'activitats reguladores) i el **Document Tècnic Comú o Common Technical Document, CTD**.

Així doncs, la creació d'un marc regulador harmonitzat entre diferents països, gràcies a l'ICH, redueix les discrepàncies i les barreres comercials entre regions, afavorint una major eficiència en el desenvolupament de medicaments. Suposa als laboratoris farmacèutics productors poder optimitzar els seus processos de recerca i desenvolupament sense haver d'adaptar els seus estudis a diverses normatives regionals, reduint els costos associats a la duplicació d'estudis i eliminant la necessitat de complir amb múltiples normatives. A més a més, l'ICH contribueix a millorar la seguretat, la qualitat i l'accessibilitat dels medicaments per als consumidors, proporcionant-los una millor assistència sanitària global.

4.3.3 Autorització de Comercialització d'un medicament

Per tal de poder comercialitzar un medicament a qualsevol dels Estats membres de la UE, és imprescindible que l'autoritat competent en cada cas n'hagi autoritzat la seva comercialització, tal i com estableix la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell de 6 de novembre de 2001, i les seves modificacions, per la que s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, a l'Article 6.1: (7)

“No es pot comercialitzar cap medicament en un Estat membre sense que l'autoritat competent d'aquest Estat membre hagi concedit una autorització de comercialització d'acord amb aquesta Directiva o s'hagi concedit una autorització de conformitat amb el Reglament (CE) núm. 726/2004, llegit en relació amb el Reglament (CE) n ° 1901/2006 del Parlament Europeu i del Consell, de 12 de desembre de 2006, sobre medicaments per a ús pediàtric (1), i el Reglament (CE) n ° 1394/2007.”

A més, la mateixa Directiva estableix a l'Article 6.1 bis:

“El titular de l'autorització de comercialització serà responsable de la comercialització del medicament. La designació d'un representant no exonerarà el titular de l'autorització de comercialització de la responsabilitat jurídica.”

4.3.4 Procediments per a l'obtenció de l'Autorització de Comercialització d'un medicament

Segons detalla la Directriu de la Comissió Europea *Notice to Applicants rev11, Volume 2A "Procedures for marketing authorisation" Chapter 1 "Marketing Authorisation"* de Juliol 2019 al seu Apartat 2 "Autorització de Comercialització": (18)

*Un medicament només es pot posar al mercat a l'Espai Econòmic Europeu (EEE) quan l'autoritat competent d'un Estat membre hagi emès una autorització de comercialització per al seu propi territori (**autorització nacional**) o quan s'ha concedit una autorització d'acord amb el Reglament (CE) núm. 726/2004 per a tota la Unió (una **autorització de la Unió**). El titular de l'autorització de comercialització ha d'estar establert a l'EEE.*

(...)

Una autorització de comercialització estableix les condicions en què s'autoritza la comercialització d'un medicament a la UE. Una autorització de comercialització està formada per:

(i) una decisió de concessió de l'autorització de comercialització emesa per l'autoritat competent; i

(ii) un expedient tècnic amb les dades presentades pel sol·licitant d'acord amb els articles 8, apartats 3 a 11, de la Directiva 2001/83/CE i l'annex I d'aquesta, els articles 6, apartats 2 i 31, apartat 2, del Reglament (CE) núm. 726/2004, o l'article 7 del Reglament (CE) núm. 1394/2007.

A nivell legislatiu, va ser la Directiva 2003/63/EC de 25 de juny de 2003 la que va adaptar l'Annex I de la Directiva 2001/83/EC relatiu a la presentació i al contingut de l'**Expedient de Registre** de qualsevol sol·licitud d'Autorització de Comercialització al format de **Document Tècnic Comú (CTD)**.

L'Annex I de la Directiva 2003/63/EC que es va incorporar a la Directiva 2001/83/CE es divideix en 4 Parts:

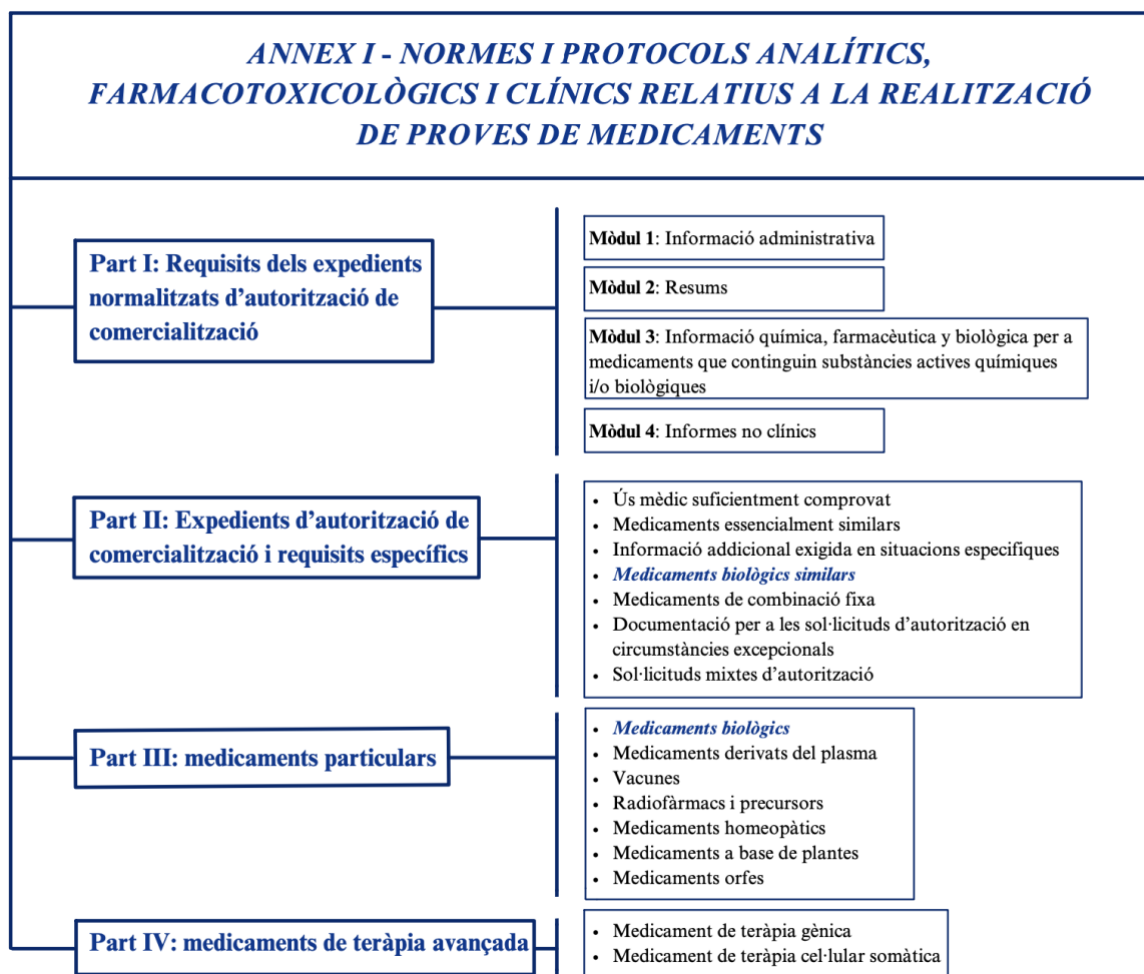


Figura 4. Apartats de l'Annex I de la Directiva 2003/63/EC. (Elaboració pròpia)

4.3.4.1 Tipus d'Autoritzacions de Comercialització i procediments de registre

A la Unió Europea existeixen **dos tipus d'Autorització de Comercialització** de medicaments:

- **Autorització Nacional:** és l'autorització que atorga l'autoritat competent d'un Estat membre i que és vàlida per tal de comercialitzar el medicament en qüestió exclusivament en aquest Estat membre.

Les autoritats competents dels estats membres són les encarregades d'atorgar les autoritzacions de comercialització dels medicaments que es comercialitzen als seus mercats, excepte els medicaments autoritzats en virtut del Reglament (CE) nº 726/2004.

Per obtenir una Autorització Nacional de Comercialització, s'ha de presentar una sol·licitud a l'autoritat competent de l'estat membre.

En els casos en que es sol·liciten Autoritzacions Nacionals per al mateix medicament en més d'un Estat membre i el titular de l'Autorització de Comercialització ja hagi rebut una Autorització de Comercialització en un Estat membre (Estat membre de referència), el sol·licitant/titular de l'Autorització de Comercialització ha de presentar una sol·licitud als Estats membres en qüestió mitjançant el **procediment de registre de reconeixement mutu**. Aleshores, els estats membres afectats haurien de reconèixer l'Autorització de Comercialització ja concedida per l'Estat membre de referència i autoritzar la comercialització del medicament al seu territori nacional.

Si no s'ha concedit cap Autorització de Comercialització a la Unió, el sol·licitant pot fer ús d'un **procediment de registre descentralitzat** i presentar una sol·licitud en tots els estats membres on pretén obtenir una Autorització de Comercialització al mateix temps, i escollir un d'ells com a Estat membre de referència. A partir de l'informe d'avaluació elaborat per l'Estat membre de referència i de qualsevol observació feta per qualsevol Estat membre afectat, l'Autorització de Comercialització s'ha de concedir d'acord amb la decisió presa per l'Estat membre de referència i l'Estat membre afectat en aquest procediment descentralitzat.

L'Autorització de Comercialització ha de contenir el resum de les característiques del producte segons l'Article 11 de la Directiva 2001/83/CE i l'etiquetatge i el prospecte segons els Articles 54, 55, 59 i 63. (18)

- **Autorització Comunitària:** és l'Autorització de Comercialització que atorga la Comissió Europea basant-se en l'avaluació i recomanacions del CHMP, i que és vàlida per tal de comercialitzar el medicament en qüestió als països de la UE, més Islàndia, Noruega, Liechtenstein i Irlanda del Nord. *Anglaterra en queda exclosa degut al Brexit.*

La Unió atorgarà aquesta Autorització de Comercialització als medicaments inclosos a l'Annex del Reglament (CE) núm. 726/2004, els quals només es poden autoritzar mitjançant el **procediment de registre centralitzat**: (20)

CATEGORIA	DESCRIPCIÓ
Medicaments d'ús humà desenvolupats mitjançant els següents processos biotecnològics	• Tècnica del ADN recombinant. • Expressió controlada de codificació de gens per a les proteïnes biològicament actives en procariotes i eucariotes, incloses les cèl·lules de mamífer transformades. • Mètodes del hibridoma i de l'anticòs monoclonal.
Medicaments de teràpia avançada	Definits a l'article 2 del Reglament (CE) n° 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada
Medicaments d'ús humà amb substància activa nova que tracti alguna de les següents patologies	• Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida • Càncer • Trastorns neurodegeneratius • Diabetis • Malalties autoimmunes i altres disfuncions immunes • Malalties víriques
Medicaments designats com a medicaments orfes	De conformitat amb el Reglament (CE) n° 141/2000 del Parlament Europeu i del Consell de 16 de desembre de 1999

Taula 2. Medicaments inclosos a l'Annex del Reglament (CE) núm. 726/2004. (Elaboració pròpia)

Per tant, a la UE existeixen **2 tipus d'Autoritzacions de Comercialització (Nacional i Comunitària)**, però **3 tipus de procediments de registre (Centralitzat, Descentralitzat Nacional i Descentralitzat de reconeixement mutu)**.

4.3.4.2 Concessió de l'Autorització de Comercialització

Tal i com es va establir a partir del procés d'harmonització en la regulació dels medicaments, la base per aprovar i autoritzar nous medicaments es sustenta en la Seguretat (S), Qualitat (Q) i Eficàcia (E). (17)

A més a més, cal tenir present que la Directiva 2001/83/CE, a l'Article 1, relatiu a les definicions, estableix el següent: (7)

“28 Riscos relacionats amb la utilització del medicament:
— *qualsevol risc relacionat amb la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del medicament per a la salut del pacient o la salut pública;*
— *qualsevol risc d'efectes no desitjats al medi ambient;*
28 bis) *Relació benefici-risc: L'avaluació dels efectes terapèutics positius del medicament en relació amb el risc descrit al primer guió del punt 28”*

Així doncs, la concessió de l'Autorització de Comercialització d'un medicament es basarà sempre en **l'avaluació de la relació benefici-risc**, de manera que s'avaluaran els

efectes positius del medicament en relació amb qualsevol possible risc que hi pugui haver relacionat amb la seva qualitat, seguretat i eficàcia.

Si després de tot el procediment, es concedeix l'autorització, aquesta detallarà les condicions de l'autorització i inclourà les dades administratives, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte, tal i com es deriva de l'Apartat 2 "Autorització de Comercialització" del *Notice to Applicants, Volume 2A "Procedures for marketing authorisation" Chapter 1 "Marketing Authorisation"*: (18)

"Una autorització de comercialització estableix les condicions en que s'autoritza la comercialització d'un medicament a la UE. Una autorització de comercialització està formada per:

(i) una decisió de concessió de l'autorització de comercialització emesa per l'autoritat competent; i (ii) un expedient tècnic amb les dades presentades pel sol·licitant d'acord amb l'article 8, apartats 3 a l'article 11 de la Directiva 2001/83/CE i l'annex I d'aquesta, i l'article 6, apartat 2, i l'article 31, apartat 2, del Reglament (CE) núm. 726/2004, o article 7 del Reglament (CE) núm. 1394/2007.

(...)

L'autorització de comercialització ha de contenir el resum de les característiques del producte segons l'article 11 de la Directiva 2001/83/CE i l'etiquetatge i el prospecte segons el títol V de la Directiva 2001/83/CE."

Les decisions de la Comissió Europea es publiquen al Registre comunitari de medicaments d'ús humà. L'EMA publica un **informe públic europeu d'avaluació (EPAR) de concessió** per a cada medicament. (19)

4.3.4.3 Suspensió, revocació o modificació de l'Autorització de Comercialització

Al text consolidat de la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, Article 116, s'exposen els motius pels quals una Autorització de Comercialització prèviament autoritzada pot quedar suspesa, revocada o modificada: (7)

"Les autoritats competents suspendran, revocaran o modificaran una autorització de comercialització quan es consideri que el medicament és nociu, que manca d'eficàcia terapèutica, que la relació benefici-risc no és favorable o que no s'ajusta a la composició qualitativa i quantitativa declarada. La manca d'eficàcia terapèutica es valorarà quan es conclouï que no es poden obtenir resultats terapèutics amb el medicament.

Una autorització de comercialització també pot ser suspesa, revocada o modificada quan les dades presentades segons els articles 8, 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater o 11 siguin incorrectes o no s'hagin modificat segons l'article 23, quan no s'hagin complert les condicions contemplades en els articles 21 bis, 22 o 22 bis, o quan no s'hagin realitzat els controls contemplats a l'article 112

El segon paràgraf d'aquest article també s'aplicarà quan la fabricació del medicament no compleixi els requisits establerts segons l'article 8, apartat 3, lletra d), o quan els controls no es realitzin d'acord amb els mètodes de control descrits segons l'article 8, apartat 3, lletra h)."

Quan es denega una nova sol·licitud d'Autorització de Comercialització, l'EMA publica un EPAR de denegació, que inclou un document de preguntes i respostes i un informe d'avaluació. (19)

4.3.4.4 Validesa de les Autoritzacions de Comercialització

A mode informatiu, tots els detalls referents a la validesa de les autoritzacions de comercialització d'un medicament a la UE es detallen al *Notice tot Applicants, Volume 2A "Procedures for Marketing authorisation", Chapter 1 "Marketing authorisation"*, que desenvolupa allò que al respecte es detalla en les Directives i Reglaments aplicables. (18)

Les autoritzacions de comercialització concedides a la Unió tenen una **durada inicial de cinc anys** (articles 14.1 del Reglament (CE) n° 726/2004 i 24.1. de la Directiva 2001/83/CE) (7) (8)

Passats aquests cinc anys, l'Autorització de comercialització es pot renovar sobre la base d'una reavaluació del balanç benefici-risc. Amb aquesta finalitat, el titular de l'Autorització de Comercialització ha de facilitar a l'EMA o a l'autoritat nacional competent una versió consolidada de l'expedient del medicament sobre qualitat, seguretat i eficàcia, incloses totes les variacions introduïdes des que es va concedir l'Autorització de Comercialització, i ho ha de facilitar almenys nou mesos abans de que aquesta deixi de ser vàlida (articles 14.2 del Reglament (CE) n° 726/2004 i 24.2 de la Directiva 2001/83/CE). Un cop renovada, l'Autorització de Comercialització és vàlida per un període il·limitat tret que la Comissió o l'autoritat nacional competent decideixi, per motius justificats relacionats amb la farmacovigilància, procedir a una renovació addicional limitada a cinc anys (Article 14.3 del Reglament (CE) n° 726/2004 i Article 24.3 de la Directiva 2001/83/CE).

Tot i que la presentació, als organismes competents, de l'expedient del medicament s'ha de fer almenys 9 mesos abans de l'expiració de l'Autorització de Comercialització d'aquest, s'han d'evitar les presentacions prematures. En aquest sentit, s'indica que la renovació s'ha de produir un cop transcorregut el termini de cinc anys i que aquesta decisió es basarà en l'expedient consolidat presentat pel titular de l'Autorització de Comercialització a aquest efecte, demostrant que el balanç benefici-risc és positiu. Un expedient que es presenta amb massa antelació, pot no estar prou actualitzat com perquè les autoritats competents puguin adoptar una decisió sobre la renovació.

Les recomanacions sobre el contingut de l'expedient consolidat per a la renovació es proporcionen a la Directriu de l'EMA sobre la tramitació de renovacions en el procediment centralitzat i la Directriu “*Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition (MRP) and Decentralised Procedures (DCP)*” del *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)*. (21)

4.3.5 Organismes competents

Els **organismes competents** per a **concedir una Autorització de Comercialització** a un medicament a la UE són:

- ✓ **Les Agències del medicament nacionals**
- ✓ **L'Agència Europea del Medicament (EMA)**

Les autoritats nacionals competents (ANCs), responsables de la regulació dels medicaments per a ús humà i veterinari als Estats membres de la UE, coordinen la seva feina a través d'un fòrum anomenat Caps d'Agències de Medicaments (HMA). (22)

La xarxa d'HMA col·labora estretament amb l'EMA i amb la Comissió Europea per maximitzar la cooperació i garantir que la xarxa europea de regulació de medicaments funcioni de manera eficient. Els HMA es reuneixen quatre vegades l'any per abordar qüestions estratègiques clau, com ara l'intercanvi d'informació, els avenços en tecnologia de la informació i la posada en comú de bones pràctiques, així com per racionalitzar els procediments descentralitzats i de reconeixement mutu.

Paral·lelament, el sistema europeu de regulació de medicaments es basa en una xarxa formada per unes 50 autoritats reguladores dels 30 països de l'EEE (els 27 Estats membres de la UE, a més d'Islàndia, Liechtenstein i Noruega), la Comissió Europea i l'EMA. Aquesta és la xarxa que confereix el caràcter únic al sistema regulador de la UE.

La xarxa compta amb el suport d'un grup de més de 4.000 experts originaris de tot Europa, que brinda experiència científica òptima i ofereix assessorament científic de màxima qualitat.

L'EMA i els Estats membres cooperen i comparteixen coneixements especialitzats per a l'avaluació de nous medicaments, el seguiment de la seguretat i la resposta a emergències de salut pública. També intercanvien la informació necessària per a la regulació dels medicaments, per exemple, pel que fa a la notificació dels seus efectes secundaris, la supervisió d'assajos clínics i la realització d'inspeccions als fabricants dels medicaments i el compliment de les bones pràctiques clíniques (BPC), les bones pràctiques de fabricació (BPF), les bones pràctiques de distribució (BPD) i les bones pràctiques de farmacovigilància (BPFV). (23)

4.3.5.1 L'Agència Europea de Medicaments (EMA)

L'Agència Europea del Medicament (EMA) té atribuïda la responsabilitat de l'avaluació científica, principalment de medicaments innovadors i d'alta tecnologia desenvolupats per empreses farmacèutiques per utilitzar-los a la UE. L'EMA va ser creada el 1995 per garantir l'ús més adequat dels recursos científics amb finalitat d'avaluació, supervisió i farmacovigilància dels medicaments a tot Europa. (24)

A nivell legislatiu, va ser el **Reglament (CE) n° 726/2004** del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març de 2004 pel que s'estableixen procediments de la Unió per a l'autorització i el control dels medicaments per a ús humà i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments on es decideix la creació de l'Agència Europea del Medicament i les seves funcions. (8)

El 20 de novembre de 2017, els estats membres de la UE van decidir traslladar l'EMA des de Londres, on es trobava assentada, a Amsterdam, Països Baixos, com a conseqüència de la retirada del Regne Unit de la UE. L'Agència va començar immediatament a treballar amb les autoritats holandeses per preparar-se per al trasllat i iniciar les seves operacions a Amsterdam abans del 30 de març de 2019.

Els experts participen en el treball de l'EMA com a membres dels seus comitès científics, grups de treball, grups d'assessorament científic i altres grups consultius ad-hoc o membres dels equips nacionals que avaluen els medicaments. (24)

Els experts són seleccionats en funció dels seus coneixements científics o de la seva experiència amb una malaltia específica, i molts es posen a disposició de l'EMA a través de les ANC dels Estats membres.

L'EMA compta actualment amb **set comitès científics** que duen a terme les seves avaluacions científiques:

- Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP)
- Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC)
- Comitè de Medicaments d'Ús Veterinari (CVMP)
- Comitè de Medicaments Orfes (COMP)
- Comitè de Medicaments a base de Plantes (HMPC)
- Comitè de Teràpies Avançades (CAT)
- Comitè pediàtric (PCO)

4.3.5.1.1 Comit  de Medicaments d' s Humà (CHMP)

El Comit  de Medicaments d' s Humà (*Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP))  s el comit  de l'EMA responsable dels medicaments humans. Té un paper fonamental en l'autorització de medicaments a la Unió Europea. El comit  es reuneix un cop al mes i l'EMA publica agendes, actes i moments destacats de les seves sessions plenàries. (25)

En el procediment centralitzat d'autorització per a la comercialització d'un medicament, el CHMP  s responsable de realitzar l'avaluació inicial de les sol·licituds d'Autorització de Comercialització a tota la UE; avaluar modificacions o ampliacions – variacions – d'una Autorització de Comercialització existent, tenint en compte les recomanacions del Comit  d'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) de l'Agència sobre la seguretat dels medicaments al mercat, i, quan sigui necessari, recomanar a la Comissió Europea canvis en l'Autorització de Comercialització d'un medicament o la seva suspensió o retirada del mercat.

Per tant, el CHMP és el responsable dels dictàmens de l'EMA sobre qualsevol qüestió referent a l'avaluació de les sol·licituds de comercialització de medicaments per a  s humà que s'han presentat mitjançant el procediment centralitzat.

4.3.5.2 La Comissió Europea (CE)

La Comissió Europea (CE) juga un paper clau en la regulació dels medicaments a la UE, basant-se en les avaluacions científiques realitzades per les sol·licituds d'Autoritzacions de Comercialització dels medicaments avaluats mitjançant el procediment centralitzat.

També pot adoptar mesures a escala europea en cas que es detecti un problema de seguretat en un medicament ja autoritzat a nivell nacional i quan es considerin necessàries mesures reglamentàries harmonitzades a tots els Estats membres després de l'avaluació del Comit  d'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC).

La Comissió Europea també pot prendre mesures sobre altres aspectes relacionats amb la regulació dels medicaments: (18)

- Dret d'iniciativa: pot proposar nova legislació o modificacions de l'existent per al sector farmacèutic.
- Aplicació: pot adoptar mesures d'aplicació i supervisar la transposició correcta de la legislació de la UE sobre productes farmacèutics.
- Projecció global: garanteix una col·laboració adequada amb els interlocutors internacionals rellevants i promou el sistema regulador de la UE a escala global.

4.3.6 Expedient de Registre

L'**Expedient de Registre** d'un medicament està format pel conjunt dades i documentació que ha d'acompanyar qualsevol sol·licitud d'Autorització de Comercialització d'un medicament i el seu contingut està totalment regulat a la UE. Concretament, s'ha de presentar segons els requisits exigits a l'**Annex I de la Directiva 2001/83/EC** (modificada per la Directiva 2003/63/CE) i seguint les orientacions publicades per la Comissió Europea al *Volume 2B "Presentation and format of the dossier"*.

4.3.6.1 Departament de Registres de la indústria farmacèutica

El **Departament de Registres (*Regulatory Affairs*)** de la indústria farmacèutica és l'encarregat de gestionar la sol·licitud per tal d'obtenir l'Autorització de Comercialització d'un medicament tal i com dictamina la regulació aplicada. Aquesta sol·licitud ha d'anar acompanyada sempre del denominat Expedient de Registre que també està regulat a la UE tal i com s'ha detallat a l'apartat anterior.

Així, el Departament de Registres té com a funció coordinar tota la preparació de l'Expedient de Registre i és, a la vegada, el nexa d'unió entre el laboratori farmacèutic productor i les autoritats sanitàries competents que hauran d'avaluar aquest expedient i concedir o denegar-ne l'autorització. En el cas dels medicaments biosimilars, l'autoritat competent és l'EMA, ja que cal presentar la sol·licitud per a l'Autorització de Comercialització mitjançant el procediment de registre centralitzat.

Per tal de poder coordinar la preparació de l'Expedient de Registre tal i com s'exigeix a la UE, el Departament de Registres treballarà conjuntament amb tots els departaments implicats en tot el procés d'elaboració d'un medicament dins de la indústria farmacèutica: I+D, control de qualitat, producció, direcció tècnica i màrqueting. A partir de totes les dades recopilades dels diferents departaments implicats, el de Registres prepararà l'Expedient que acompanyarà la sol·licitud d'Autorització de Comercialització.

Per tant, l'Expedient de Registre és un **dossier d'informació** del nou medicament que ha estat elaborat per totes les àrees de recerca i desenvolupament de la indústria farmacèutica. Aquesta és la manera que emprà la indústria per tal de demostrar davant de les autoritats competents que el nou medicament desenvolupat compleix amb les característiques de qualitat, seguretat i eficàcia exigides.

4.3.6.2 ICH i Expedient de Resgistre. *Multidisciplinary guidelines M4: Common Technical Document (CTD)*

Durant el procés d'harmonització que es va dur a terme a la UE en l'àmbit de la regulació de l'Autorització de Comercialització dels medicaments, es va plantejar la necessitat d'un **Document Tècnic Comú, *Common Technical Document (CTD)*** que permetés un

format comú per tal de presentar l'Expedient de Registre amb totes les dades necessàries de qualitat, seguretat i eficàcia d'un medicament a les autoritats reguladores. L'ICH va desenvolupar dins de les *Multidisciplinary guidelines*, la **M4: Common technical document (CTD)**. (26)

La presentació i contingut de l'Expedient de Registre d'un medicament es desenvolupa a la Directriu inclosa al Volum 2 "*Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*", disponible des d'EudraLex, concretament a l'apartat 2B "*Presentation and content of the dossier*".

L'acord de reunir tota la informació de Qualitat, Seguretat i Eficàcia en aquest format comú anomenat CTD, ha revolucionat els processos de revisió normativa i ha donat lloc a la presentació electrònica harmonitzada que, a la vegada, ha permès implementar bones pràctiques de revisió. Per a les indústries, ha eliminat la necessitat de reformatar la informació per enviar-la a les diferents autoritats reguladores de l'ICH, és a dir, haver d'adaptar l'Expedient de Registre als requisits de cada agència reguladora nacional.

Tal i com s'ha comentat anteriorment, a nivell legislatiu, va ser la Directiva 2003/63/EC de 25 de juny de 2003 la que va adaptar l'Annex I de la Directiva 2001/83/EC relatiu a la presentació i al contingut de l'expedient de qualsevol sol·licitud d'Autorització de Comercialització al format de Document Tècnic Comú (CTD).

El CTD s'organitza en cinc mòduls. El mòdul 1 és específic per cada una de les regions ICH (Europa, Japó i Estats Units) i els mòduls 2, 3, 4 i 5 estan pensats per ser comuns per a totes les regions. El juliol de 2003, el CTD es va convertir en el format obligatori per a les sol·licituds de nous medicaments a la UE i el Japó, i és també el format d'elecció més recomanable per a les sol·licituds presentades a la FDA (Estats Units).

Habitualment es representa l'organització del CTD en forma de piràmide o triangle:

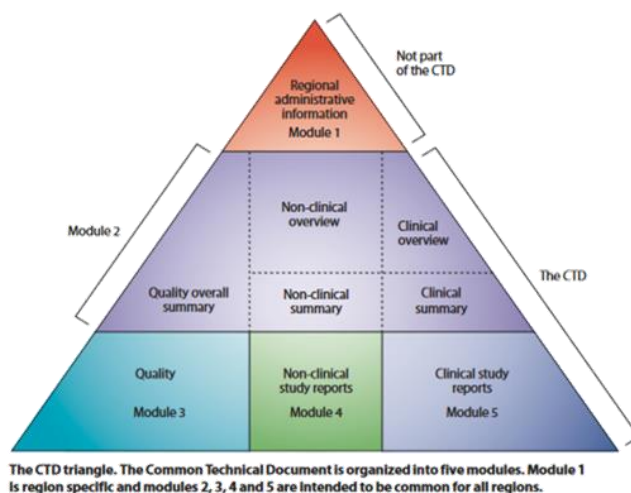


Figura 5. Representació esquemàtica de l'organització del CTD tal i com es mostra a l'ICH (27)

Així doncs, l'ICH va publicar les *Multidisciplinary guidelines M4* que detallen com cal preparar la documentació del CTD i es divideixen en els 5 mòduls detallats a continuació.

4.3.6.2.1 Expedient de Registre: Mòdul 1 del CTD

El Mòdul 1 del CTD conté la informació administrativa i la informació de prescripció del medicament que es vol registrar.

Com que la informació administrativa és específica per cadascuna de les regions ICH, es considera que aquest mòdul no formaria part del CTD i així es detalla en la representació gràfica en forma de piràmide del CTD. Per aquest mateix motiu, a diferència del que passa amb els altres quatre Mòduls del CTD, no es disposa de normativa desenvolupada per l'ICH per aquest Mòdul.

De forma concreta, l'apartat 1.3 d'aquest Mòdul 1 contempla tota la informació relativa a la fitxa tècnica (SPC: *Summary of Product Characteristics*), prospecte i etiquetatge. Aquests 3 elements formen part de l'Autorització de Comercialització del medicament, és a dir, són avaluats i autoritzats per les agències reguladores. Pel que fa a la fitxa tècnica, és el document resultant de l'avaluació científica de l'Expedient de Registre i és la base de la informació per tal de poder fer un ús segur i eficaç del medicament. (28)

4.3.6.2.2 Expedient de Registre: Mòdul 2 del CTD – Resums i Revisions

El Mòdul 2 del CTD conté resums i revisions preparats per experts sobre les dades químiques, farmacèutiques i biològiques, farmaco-toxicològiques i clíniques presentades al Mòdul 3 de qualitat, al Mòdul 4 d'informes d'estudis preclínics i al Mòdul 5 d'informes d'estudis clínics. (29)

4.3.6.2.3 Expedient de Registre: Mòdul 3 del CTD – Qualitat

El Mòdul 3 del CTD conté la informació químic-farmacèutica i biològica sobre les substàncies actives químiques i medicaments biològics. (29)

4.3.6.2.4 Expedient de Registre: Mòdul 4 del CTD – Seguretat

El Mòdul 4 del CTD conté els informes sobre els estudis preclínics realitzats. Inclou tota la documentació farmacològica, farmacocinètica i toxicològica de l'Expedient de Registre. (28)

4.3.6.2.5 Expedient de Registre: Mòdul 5 del CTD – Eficàcia

El Mòdul 5 del CTD conté els informes sobre els estudis clínics realitzats. Inclou tota la documentació clínica de l'Expedient de Registre. (28)

4.4 PARTICULARITATS EN EL REGISTRE I AUTORITZACIÓ DELS MEDICAMENTS BIOSIMILARS

4.4.1 Autorització de Comercialització d'un medicament biosimilar

En el cas concret dels medicaments biosimilars, segons l'Article 3.1 i el Punt 1 de l'Annex del Reglament 726/2004, consolidat, **el procediment per tal d'obtenir l'Autorització de Comercialització a la UE és sempre el procediment centralitzat:** (8)

1. No es pot comercialitzar a la Unió cap medicament que figuri a l'annex tret que la Unió hagi concedit una autorització de comercialització de conformitat amb el que disposa aquest Reglament.

Així es reflecteix també a l'Apartat 2 "Procediment centralitzat" del *Notice to Applicants, Volume 2A "Procedures for marketing authorisation", Chapter 1 "Marketing authorisation"*: (18)

els medicaments biològics similars ("biosimilars") que es desenvolupin mitjançant un dels processos biotecnològics enumerats a l'annex del Reglament (CE) núm. 726/2004 s'han d'autoritzar mitjançant el procediment centralitzat.

4.4.2 Particularitats del CTD pels medicaments biosimilars

Les particularitats pròpies dels medicaments biosimilars fan que calgui afegir a la documentació del seu Expedient de Registre una sèrie de dades addicionals que no se sol·liciten per altres tipus de medicaments. Principalment, es tracta **d'estudis de comparabilitat** que demostrin la similitud respecte al principi actiu i producte acabat del medicament de referència. Aquestes particularitats es troben desenvolupades a les directrius específiques per als medicaments biosimilars publicades per l'EMA, en concret, a la Directriu *Similar biological medicinal products*, referència CHMP/437/04 Rev 1. (11)

4.4.3 Estudis de comparabilitat pels medicaments biosimilars

Abans d'obtenir l'Autorització de Comercialització, els medicaments biosimilars han d'haver passat una avaluació científica exhaustiva. Aquesta, es basa en un **exercici de comparabilitat** que permet demostrar la **biosimilitud** entre el medicament biosimilar i el medicament de referència.

El concepte científic de comparabilitat està també definit per l'EMA, i consisteix a provar que no hi ha diferències significatives entre el medicament biosimilar i el seu biològic de referència mitjançant proves fisicoquímiques i d'activitat biològica altament sensibles.

Per això, l'EMA ha elaborat una sèrie de Directrius, de les quals, algunes són generals i d'aplicació a tots els medicaments biosimilars, i d'altres, són específiques per a cada producte.

L'exercici de comparabilitat es duu a terme en diverses etapes: (5)

- ✓ **Etapa de comparabilitat de qualitat:** es realitzen assaigs fisicoquímics mitjançant tècniques analítiques per garantir la biosimilitud estructural entre ambdós medicaments (medicament biològic original i medicament biosimilar).
- ✓ **Etapa de comparabilitat preclínica:** es fan assaigs preclínic, que inclouen estudis *in vitro* i *ex vivo* per comparar l'activitat biològica del medicament de referència i el biosimilar mitjançant una bateria de bioassajos que permeten caracteritzar les funcions biològiques més rellevants per a la seva acció terapèutica i la seva toxicitat (per exemple, unió a receptors o a les seves dianes biològiques, transducció de senyals biològics, viabilitat cel·lular, etc.). La demostració d'una activitat biològica comparable ha de precedir a la comparació clínica.
- ✓ **Etapa de comparabilitat clínica:** es valora la comparabilitat al comportament farmacocinètic i farmacodinàmic del medicament de referència i el medicament biosimilar en éssers humans. La comparabilitat clínica ha de començar per la comparabilitat farmacocinètica. En essència, els estudis de bioequivalència amb medicaments biosimilars no difereixen dels que se solen fer per a les molècules de síntesi química. El seu objectiu és demostrar que la biodisponibilitat del medicament biosimilar és igual que la del medicament de referència. Li seguiria la comparabilitat farmacodinàmica i, quan no hi hagi models farmacodinàmics validats, es realitzaran estudis d'equivalència terapèutica, segons indiquin les recomanacions reguladores. En general, s'ha de fer algun estudi d'eficàcia i seguretat en pacients que confirmi que el comportament clínic dels dos medicaments és similar. Per això, es tria el disseny d'assaig clínic que tingui la màxima capacitat de trobar diferències en cas que n'hi hagués, i que no és necessàriament el mateix disseny que va utilitzar l'original per demostrar l'eficàcia clínica.

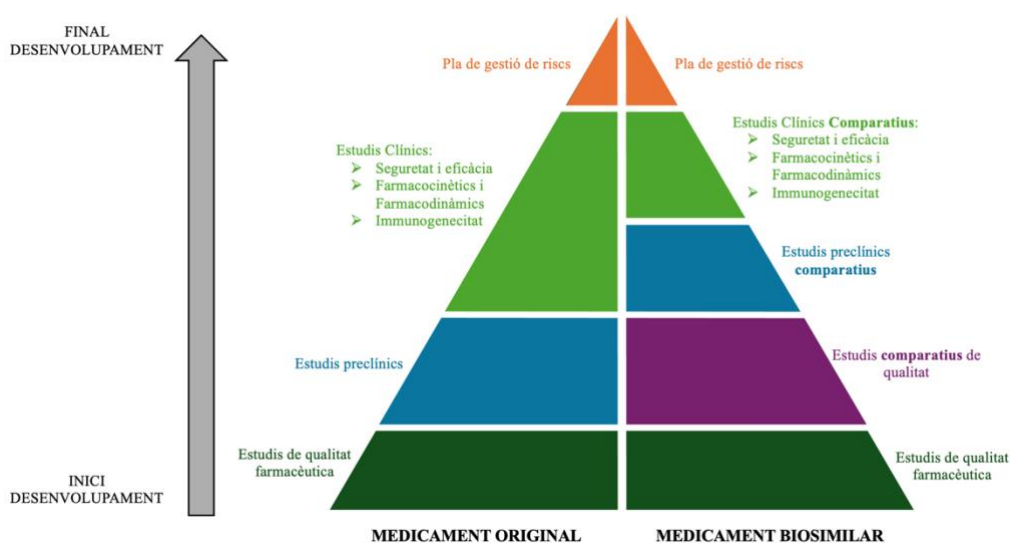


Figura 6. Comparació dels estudis requerits per l'aprovació d'un medicament biosimilar respecte al medicament de referència. (Elaboració pròpia)

És important destacar que les dades preclíniques i clíniques necessàries per aprovar un medicament biosimilar són diferents de les necessàries per a un medicament biològic amb una nova substància activa. Això és perquè, demostrant la biosimilitud, el biosimilar es basa en l'experiència de seguretat i eficàcia obtinguda amb el medicament de referència.

Fonamentalment, l'objectiu d'aquesta pauta en etapes és garantir que les petites diferències que es puguin trobar entre el medicament de referència i el biosimilar no tinguin un impacte rellevant en el resultat terapèutic final de cadascuna de les indicacions per a les quals ha estat aprovat. Cal destacar que l'exercici de comparabilitat es realitza tant per al desenvolupament de medicaments biosimilars com per a medicaments biològics de referència quan aquests pateixen modificacions en els seus processos de producció o es desenvolupen noves formulacions galèniques (per exemple, formulació subcutània d'un medicament que tenia formulació intravenosa).

El 24 de novembre de 2023, l'EMA va publicar el document de reflexió *Concept paper for the development of a Reflection Paper on a tailored clinical approach in Biosimilar development*. L'objectiu d'aquest document de reflexió és debatre la perspectiva del CHMP sobre el desenvolupament i avaluació de medicaments biosimilars, tenint en compte la gran experiència adquirida a partir d'Autoritzacions de Comercialització anteriors, especialment en relació als exercicis de comparabilitat analítica/funcional. Amb més precisió, el document explora fins a quin punt les dades de qualitat ben definides poden ser predictives per al resultat clínic. En conseqüència a això, s'avaluaria si les troballes d'un exercici de comparabilitat de qualitat, juntament amb els assaigs clínics de farmacocinètica/farmacodinàmica podrien conduir de manera prospectiva a la conclusió de similitud clínica, sense la necessitat d'amplis assajos clínics en pacients. (30)

4.4.4 Període d'exclusivitat de dades i comercialització

L'exclusivitat de dades es refereix al període durant el qual les dades presentades pel titular d'una Autorització de Comercialització d'un medicament no poden ser utilitzades per les autoritats competents per aprovar medicaments genèrics o biosimilars ja que el titular de tal autorització és beneficiari exclusiu dels drets sobre els resultats dels assaigs preclínics i clínics del medicament. Després d'aquest període, el titular de l'Autorització de Comercialització està obligat a compartir aquesta informació amb les empreses que desitgin desenvolupar una versió genèrica o biosimilar de tal medicament.

A la Unió Europea, la normativa generalment permet un període de **8 anys d'exclusivitat de dades**, seguit de **2 anys d'exclusivitat de comercialització**. Això significa que els medicaments genèrics o biosimilars poden ser autoritzats després de 8 anys però no poden ser comercialitzats fins passats 10 anys des de l'Autorització de Comercialització del medicament original.

A nivell legal, això es veu reflectit a l'Article 10 del text consolidat de la Directiva 2001/83/EC del Parlament Europeu i del consell de 6 de novembre de 2001 per la que s'estableix un codi un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà: (1)

“(…) Els medicaments genèrics autoritzats d'acord amb la present disposició no es comercialitzaran fins que hagin transcorregut deu anys des de la data de l'autorització inicial del medicament de referència.”

El període de 10 anys pot estendre's fins a un màxim d'11 anys si, durant els primers 8 anys, el titular de l'Autorització de Comercialització obté una autorització per a una o diverses noves indicacions terapèutiques. A més, aquestes noves indicacions han d'haver demostrat, durant l'avaluació científica prèvia a la seva autorització, aportar un benefici clínic significatiu en comparació amb les teràpies existents. Aquest **any adicional d'exclusivitat de mercat** fomenta la investigació i desenvolupament de noves indicacions terapèutiques per medicaments ja existents.

4.4.5 Beneficis dels medicaments biosimilars als sistemes de salut

Els medicaments biosimilars ofereixen una alternativa més econòmica en comparació amb els respectius medicaments biològics tot mantenint la mateixa qualitat, seguretat i eficàcia. Això, afavoreix la competitivitat entre laboratoris productors i ofereix avantatges econòmics potencials per als sistemes sanitaris alhora que afavoreix l'accés als pacients a una més ampla gamma de tractaments per malalties greus, complexes i a vegades cròniques, difícilment tractables amb fàrmacs de síntesi química convencionals.

L'impacte econòmic dels medicaments biosimilars sobre els sistemes sanitaris es produeix a través de dues vies. Per una banda, generen un estalvi directe de recursos simplement pel fet que es compren a un preu inferior al preu dels medicaments biològics de referència. Per altra banda, el fet d'introduir els medicaments biosimilars al mercat, genera competitivitat entre els laboratoris farmacèutics productors dels medicaments de referència, el que habitualment acaba comportant una baixada de preus dels medicaments originals. Aquesta baixada de preus pot produir-se de manera natural, a través de decisions lliures per part dels laboratoris derivades de la competitivitat del mercat, o pot estar regulada mitjançant normativa nacional. A mode d'exemple, aquest últim cas és en el que es troben els laboratoris espanyols, als quals se'ls aplica el Reial Decret Llei 16/2012, de 20 d'abril, de mesures urgents per garantir la sostenibilitat del Sistema Nacional de Salut i millorar la qualitat i seguretat de les seves prestacions.

Actualment, la UE és la regió mundial amb un major nombre de biosimilars autoritzats, amb un total de 86 medicaments autoritzats entre 2006 i 2022. Tot i que a la UE els medicaments biosimilars són autoritzats de manera centralitzada a través de l'EMA, són els Estats Membres qui s'encarreguen de decidir el finançament de tals medicaments, així com les polítiques de foment d'aquests. És per això, que la penetració dels medicaments biosimilars als diferents estats de la UE és desigual. (31)

Pel que fa al sistema nacional de preus de medicaments, a països com França o Alemanya, s'aplica el sistema de preus de referència terapèutica, on es distingeix entre grups terapèutics, mentre que a països com Espanya, s'aplica el sistema de preus de referència

de genèrics, que distingeix entre substàncies actives. Aquesta diferència en el finançament entre països afecta a l'adherència dels biosimilars als diferents mercats de la UE.

S'estima que a Europa els medicaments biosimilars tenen un preu de finançament entre un 25-30% per sota del preu dels medicaments de referència. Això, en contraposició a la reducció del 80% a la que arriben els medicaments genèrics respecte els originals.

Diversos estudis han tractat d'aproximar l'impacte pressupostari que suposen els biosimilars a la UE. L'estudi de Haustein et al. (2012), destaca per ser el que recull un major nombre de països de la UE (8 en total), tipus de compostos actius, i tipus d'escenaris possibles. Així doncs, l'estudi conclou que els medicaments biosimilars han suposat un estalvi d'entre 11.800 i 33.400 M € als sistemes sanitaris de la UE durant el període de 2007 i 2020. (2)

En definitiva, la comercialització de medicaments biosimilars fomenta la competència al mercat, la qual cosa es tradueix en un menor preu dels medicaments i, per tant, en un millor accés dels pacients a tractaments biològics. Des de 2006, els medicaments biosimilars aprovats per la UE han tractat a més de 700 milions de pacients. És per tot això, que els medicaments biosimilars són un aliat indiscutible per fomentar l'ús racional dels medicaments, i han comportat una innovació en la gestió de la prestació farmacèutica per cinc vies:

- permeten tractar el mateix nombre de pacients amb un pressupost menor;
- permeten tractar a un major nombre de pacients amb el mateix pressupost;
- lliuren recursos que contribueixen a que pugui abordar-se també la incorporació de nous tractaments a la pràctica clínica;
- augmenten la competència de preus entre companyies;
- incentiven i acceleren la investigació de les companyies productores de medicaments biològics de referència per al desenvolupament de noves molècules innovadores.

4.4.6 Intercanviabilitat entre medicaments originals i biosimilars

La **intercanviabilitat** és un concepte clau en el camp dels medicaments biològics i els seus biosimilars. Es refereix a la possibilitat de substituir un medicament per un altre que s'espera que tingui el mateix efecte clínic.

Segons l'EMA i els Caps d'Agències de Medicaments (HMA), els medicaments biosimilars aprovats a la UE són considerats intercanviables des d'una perspectiva científica. Això significa que un medicament biosimilar pot ser utilitzat en lloc del seu medicament de referència o viceversa. També s'aplica en el cas que un medicament biosimilar vulgui ser reemplaçat per un altre medicament biosimilar del mateix producte de referència.

Cal destacar que la intercanviabilitat ha de tenir sempre en compte les indicacions aprovades d'ús en l'Autorització de Comercialització, i les agències recomanen consultar la informació més recent dels medicaments abans de fer qualsevol canvi. Tanmateix, les decisions sobre com implementar la intercanviabilitat, ja sigui mitjançant el canvi controlat pel prescriptor o la substitució automàtica a nivell de farmàcia, són gestionades per cada estat membre individual i no estan dins del mandat de l'EMA. Així doncs, la intercanviabilitat és de competència nacional i cada país escull com procedir.

La falta d'una posició clara a nivell de la UE sobre la intercanviabilitat ha generat incertesa entre els professionals de la salut sobre l'ús dels medicament biosimilars en la pràctica clínica. És per això, que l'EMA i l'HMA han vist necessari establir una postura harmonitzada i clara per tal de reduir aquesta incertesa, i així es veu reflectit en la declaració publicada per l'EMA el 21 d'abril de 2023, *Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU*.

La xarxa reguladora de la UE ha estat avaluant, autoritzant i monitoritzant els medicaments biosimilars durant més de 15 anys, adquirint una comprensió profunda d'aquests medicaments després de revisar més de cent sol·licituds de medicaments biosimilars i estudiant la seva seguretat un cop al mercat. L'experiència acumulada en la pràctica clínica ha confirmat la intercanviabilitat dels biosimilars autoritzats a la UE.

Els medicaments biosimilars aprovats han demostrat tenir una eficàcia, seguretat i immunogenicitat comparables amb els seus medicaments de referència. Per tant, els experts de la UE consideren que, **un cop s'aprova un medicament biosimilar a la UE, no es necessiten estudis addicionals de canvi sistemàtic per recolzar la intercanviabilitat.**

Això permet que més pacients tinguin accés als medicaments biològics necessaris per tractar malalties com el càncer, la diabetis i les malalties reumàtiques.

Tot i això, la competència sobre la intercanviabilitat entre medicaments segueix sent competència dels estats membres, i són aquests els que decideixen quins medicaments biològics estan disponibles per a la prescripció en cada territori i si es permet la substitució automàtica a nivell de farmàcia.

Els pacients i els professionals de la salut que presentin preguntes específiques sobre les pràctiques d'intercanviabilitat, poden contactar amb l'agència reguladora de medicaments del seu estat membre. Així mateix, per dubtes sobre com s'aproven i es monitoren els medicaments biosimilars a la UE, es pot contactar amb l'EMA directament.

Aquestes directrius i informació addicional proporcionen una base sòlida per a la confiança en la intercanviabilitat dels medicaments biosimilars, assegurant una opció terapèutica segura i efectiva per als pacients. (31)

4.5 CAS PRÀCTIC - ESTUDI DEL PROCÉS DE COMERCIALITZACIÓ D'UN MEDICAMENT BIOSIMILAR: *TYENNE*

Tyenne és un medicament biosimilar el principi actiu del qual és tocilizumab. Es tracta d'una solució injectable que s'empra en el tractament de l'artritis reumatoide en adults, artritis idiopàtica juvenil sistèmica en nens, artritis idiopàtica juvenil poliarticular en nens, síndrome d'alliberació de citoquines i COVID-19 en adults.

Que sigui un medicament biosimilar, significa que és bioequivalent a un medicament biològic prèviament autoritzat a la Unió Europea, referit com a medicament original o de referència, que, en el cas de *Tyenne*, el medicament de referència és *RoActemra*.

Així doncs, cal primer contextualitzar la història del medicament original, *RoActemra*, per poder entendre millor el procés de registre i comercialització de *Tyenne*.

El laboratori Roche va presentar el 29 de novembre de 2007 una sol·licitud d'Autorització de Comercialització a l'EMA per *RoActemra*, d'acord amb el procediment centralitzat. El procediment d'avaluació per part de l'EMA va començar el 26 de desembre de 2007.

Durant la reunió del 17 al 20 de novembre de 2008, el CHMP, a la llum de les dades generals presentades i de la discussió científica al comitè, va concloure que els beneficis del medicament eren superiors als riscos i va emetre un dictamen positiu per atorgar una Autorització de Comercialització a *RoActemra* el 20 de novembre de 2008. (32)

No va ser fins el **16 de gener de 2009** que la Comissió Europea va emetre l'Autorització de Comercialització. Així doncs, l'Autorització de Comercialització per *RoActemra*, el medicament original, va tardar 415 dies des del moment en que el Laboratori va emetre la sol·licitud a l'agència. (33)

El 22 de juliol de 2022, 13 anys i 187 dies després de l'Autorització de Comercialització de *RoActemra*, el laboratori Fresenius Kabi va presentar una sol·licitud a l'EMA per a l'autorització de la versió biosimilar d'aquest medicament, batejat amb el nom de *Tyenne*, d'acord amb el procediment centralitzat. (34)

El 20 de juliol de 2023, el CHMP, a la llum dels resultats obtinguts en els estudis de comparabilitat, va concloure que hi havia bioequivalència entre ambdós medicaments i va emetre un dictamen positiu per atorgar l'Autorització de Comercialització a *Tyenne*, però no va ser fins el **15 de setembre de 2023** que la Comissió va emetre l'Autorització de Comercialització. *Tyenne* va ser autoritzat per les mateixes indicacions que el seu medicament de referència. (35)

L'informe d'avaluació pública (EPAR) de *Tyenne* publicat per l'EMA, detalla els estudis de comparabilitat realitzats per tal de demostrar la bioequivalència entre *Tyenne* i *RoActemra*. Entre ells, es destaca l'estudi clínic pivotal – fonamental per l'aprovació

regulatoria – que es va dur a terme. Va consistir en dos estudis a dosi única a voluntaris sans, un mitjançant una injecció subcutània de 162 mg i l'altre mitjançant una infusió intravenosa de 8 mg/kg. Aquests, van comparar l'eficàcia, seguretat i immunogenicitat de *Tyenne* i *RoActemra* en pacients amb artritis reumatoide moderada a severa, tot confirmant la bioequivalència entre tots dos medicaments. Els paràmetres farmacocinètics i els estudis d'immunogenicitat van demostrar similitud entre tots dos tractaments, i juntament amb els mètodes bioanalítics validats que van recolzar la precisió de les dades obtingudes, es va poder concloure la bioequivalència entre *Tyenne* i *RoActemra*. (34)

Així doncs, van passar 14 anys i 242 dies entre la posada al mercat de *RoActemra* i *Tyenne*, més temps del que marquen els períodes d'exclusivitat, de manera que a nivell legal, *Tyenne* podria haver estat comercialitzat just després que vencés el període d'exclusivitat de mercat de *RoActemra*.

Pel que fa als preus de tals medicaments, a Espanya, la presentació de 162 mg x 4 xeringues injectables, en el cas de *RoActemra* té un Preu de Venta del Laboratori (PVL) de 910,16€, mentre que en el cas de *Tyenne*, el PVL és de 637,11€. Així doncs, la diferència entre ambdós medicaments és de 273,05€. (36)

Aquest exemple il·lustra clarament els temps requerits per a la posada al mercat d'un medicament biològic, on la seva complexitat requereix estudis exhaustius i prolongats per demostrar la seva eficàcia i seguretat. A més, cal tenir en compte que els medicaments biosimilars, com *Tyenne*, han d'esperar al venciment dels períodes d'exclusivitat de dades i de mercat del medicament de referència abans de poder ser comercialitzats.

Tot i el llarg temps d'espera, l'EMA i l'ICH posen a disposició dels laboratoris una sèrie de directrius, detallades en aquest treball, amb l'objectiu de promoure el desenvolupament de medicaments biosimilars. Un exemple en serien les directrius específiques que ajuden a facilitar els estudis de comparabilitat necessaris per demostrar la bioequivalència amb el medicament original.

Així doncs, cal destacar la diferència en els estudis requerits per a cadascun dels medicaments. Mentre que el medicament de referència ha de demostrar des de zero la seva eficàcia i seguretat, la versió biosimilar comença amb la base del medicament de referència i es concentra en demostrar la bioequivalència a través d'estudis de comparabilitat.

En termes econòmics, els medicaments biosimilars ofereixen una reducció de costos significativa, com s'observa amb la diferència de preus entre *RoActemra* i *Tyenne*. Això presenta un impacte positiu en el sistema de salut públic, permetent una major accessibilitat als tractaments biològics.

Actualment a Espanya aquests medicaments no són intercanviables entre ells tot i haver demostrat bioequivalència, fet que interfereix en la reducció de costos econòmics del sistema sanitari espanyol.

Finalment, els medicaments biosimilars no només contribueixen a la sostenibilitat financera del sistema de salut, sinó que també fomenten la competència i la innovació en la indústria farmacèutica, beneficiant finalment als pacients, els quals disposen de més opcions terapèutiques.

5. CONCLUSIONS

- Els medicaments biosimilars són un tipus molt concret de medicaments, la complexitat dels quals recau en el seu procés de producció i en la seva estructura. És per això que en tot el marc regulatori dels medicaments s'hi troben apartats específics que tracten sobre els medicaments biosimilars. Això fa que el **marc legal** que regula els medicaments biosimilars sigui molt **robust i complex**. A més a més, és un **marc dinàmic**, que canvia amb el temps i s'adapta a les noves tecnologies i necessitats de la indústria i dels pacients.
- L'objectiu de la regulació rere els medicaments biosimilars és assegurar que aquests compleixen els **estàndards de qualitat, seguretat i eficàcia** amb la mateixa exigència que es demana per als corresponents medicaments de referència, per tal de poder portar a la pràctica amb absolutes garanties la **intercanviabilitat** entre si. Així doncs, en el cas dels medicaments biosimilars, aquests han de demostrar bioequivalència amb el corresponent medicament biològic de referència abans de ser autoritzats.
- La legislació que regula els medicaments biosimilars i assegura la intercanviabilitat amb les versions originals, està recolzada per un conjunt de **Directrius o Guidelines emeses proactivament per l'Agència Europea de Medicaments** durant el període d'exclusivitat de dades del medicament original, per tal de donar suport al desenvolupament de la versió biosimilar i que aquesta estigui llesta i pugui ser autoritzada just quan hagi vençut el període d'exclusivitat de dades del medicament original. Així doncs, l'objectiu d'aquestes guies és **fomentar el desenvolupament de medicaments biosimilars** degut als beneficis que aquest tipus de medicament suposen pels sistemes sanitaris europeus.
- Els medicaments biosimilars requereixen **estudis molt més complets i exhaustius que els medicaments genèrics** per tal de demostrar bioequivalència amb el corresponent medicament de referència. Això és degut a la complexitat de l'estructura dels medicaments biosimilars així com els processos biotecnològics que hi ha al darrere de la producció d'aquest tipus de medicaments. És per això que és molt important poder disposar de directrius específiques per part de l'EMA que assegurin que tots els medicaments biosimilars que es desenvolupin a partir d'un medicament original ho facin en base a les mateixes directrius, tot donant robustesa al marc que regula aquests medicaments.
- El procediment de registre que cal seguir en el cas dels medicaments biosimilars és el **procediment centralitzat**, amb la corresponent concessió **d'Autorització de Comercialització comunitària**, emesa per part de la Comissió Europea basant-se en l'avaluació i recomanacions del CHMP. Aquest punt és crucial degut a que la producció dels medicaments biosimilars és complexa i involucra diferents processos biotecnològics, de manera que la centralització garanteix una **avaluació detallada i**

uniforme per tal d'assegurar que els medicaments compleixen amb els requisits exigits. A més a més, aquest procediment permet **l'accés simultani de tots els Estats membres** a aquest tipus de medicaments i a totes les avantatges que aquests suposen.

- L'objectiu de la Unió Europea al fomentar el desenvolupament de medicaments biosimilars es sustenta, per una part, en que aquests medicaments tenen un **preu de mercat inferior** als corresponents medicaments biològics de referència. Això, permet un estalvi important als sistemes sanitaris europeus els quals poden reinvertir aquests diners en altres àmbits de la salut tot fomentant i millorant els sistemes sanitaris. Per altra part, els medicaments biosimilars ofereixen una **gamma més àmplia d'alternatives terapèutiques** per tractar malalties greus, complexes i a vegades cròniques que no poden ser tractades amb medicaments de síntesi química, aportant opcions terapèutiques per als pacients que pateixen tals patologies i millorant així la seva salut i qualitat de vida.
- Tots els Estats membres de la Unió Europea haurien de **fer factible la intercanviabilitat** entre qualsevol medicament de referència i la seva versió biosimilar des del moment en que el medicament biosimilar és autoritzat. Des de l'aprovació del primer biosimilar per part de l'EMA al 2006, l'Agència ha anat guanyant anys d'experiència en el sector d'aquests medicaments i se sent segura de proposar als Estats membres la intercanviabilitat entre qualsevol medicament original i les seves versions biosimilars. Això és degut a que els medicaments biosimilars aprovats, gràcies a la robustesa del marc regulatori que els recolza, ja han demostrat tenir una eficàcia, seguretat i immunogenicitat comparable amb els medicaments biològics de referència, i, per tant, no han de caler estudis addicionals que demostrin la intercanviabilitat entre tots dos medicaments.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Directiva 2003/63/CE de la Comissió, de 25 de juny de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell per la que s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà. DOUE, núm. L 159 (27 de juny de 2003)
2. Fundación Gaspar Casal. El Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: innovación y sostenibilidad [llibre electrònic]. Fundación Gaspar Casal; 2017. Disponible a: [<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/estrategias-programas/medicamentos-biosimilares/libro-blanco-medicamento-biosimilares-espana-innovacion-sos.ficheros/1194184-libro%20editado.pdf>]. [Data de consulta: 29/01/2024].
3. Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu y del Consell, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE per establir un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà. DOUE, núm. L 136 (30 de abril de 2004).
4. Ministerio de Sanitat, Igualtat i Política Social. Què és un medicament genèric? [en línia]. Madrid: Ministerio de Sanitat, Igualtat i Política Social. Disponible a: [<https://www.sanidad.gob.es/campannas/campanas10/medicamentosGenericosEFG/que-es-medicamento-generico.html>]. [Data de consulta: 30/01/2024].
5. Agència Europea de Medicaments. Panorama general dels medicaments biosimilars [en línia]. Amsterdam: Agència Europea de Medicaments. Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>]. [Data de consulta: 03/02/2024].
6. EudraLex - Legislació de la UE [en línia]. Brussel·les: Comissió Europea. Disponible a: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_en]. [Data de consulta: 01-02-2024].
7. Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, sobre el codi comunitari relatiu als medicaments per a ús humà. DOUE, núm. L 311 (28 de novembre de 2001).
8. Reglament 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, pel que s'estableixen procediments de la Unió per a l'autorització i el control dels medicaments d'ús humà i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments. DOUE, núm. L 136 (30 d'abril de 2004).
9. Reglament 1901/2006 del Parlament Europeu i del Consell, de 12 de desembre de 2006, sobre medicaments per a ús pediàtric i pel qual es modifica el Reglament (CEE) núm. 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) núm. 726/2004. DOUE, núm. L 378 (27 de desembre de 2006).
10. *European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicinal products* [en línia]. Amsterdam: Agència Europea de Medicaments. Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-biosimilar#ema-inpage-item-topics>]. [Data de consulta: 04/02/2024].
11. *Guideline on similar biological medicinal products* [en línia]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf]. [Data de consulta: 04/02/2024].
12. Tres3tres. Procedimientos de registro de los medicamentos y estructura del registro [en línia]. Disponible a: [https://www.3tres3.com/latam/articulos/registro-de-los-medicamentos-y-estructura-del-registro_11183/] [Data de consulta: 04/02/2024]
13. Navarro-Michel, Mónica. Bioética en los tribunales. Daños causados por la Talidomida. La batalla legal que no cesa. Comentario a la STS de 20 de octubre de 2015. Observatori de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona [en línia]. 2016; 37: 133-148. Disponible a: [https://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n37/bioetica_tribunales1.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
14. Hernández-Martín N, de Unamuno P, Torrelo A. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr (Barc) [en línia]. 2012; 77(5): 329-336. Disponible a: [<https://analesdepediatria.org/es-talidomida-una-historia-inacabada-articulo-S1695403312005383>]. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.08.004. [Data de consulta: 10/06/2024]
15. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm [en línia]. 2018; 40(4): 744-747. Disponible a:

- [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948743/>]. DOI: 10.1007/s11096-018-0651-5. [Data de consulta: 04/02/2024]
16. *International Conference of Harmonisation (ICH)*. Història [en línia]. Ginebra: ICH; 2024. Disponible a: [<https://www.ich.org/page/history>] [Data de consulta: 04/02/2024]
 17. ICH. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. Disponible a: [<https://www.ich.org/>] [Data de consulta: 04/02/2024]
 18. *European Commission. Notice to Applicants. Volume 2A. Procedures for marketing authorisation. Chapter 1: Marketing Authorisation*. 2019. Disponible a: [https://health.ec.europa.eu/document/download/0174e8fd-9224-4a45-bbd1-e071ffbfe972_en?filename=vol2a_chap1_en.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 19. EMA, Decisió de la Comissió Europea sobre l'autorització de comercialització. Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>] [Data de consulta: 04/02/2024]
 20. *European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the processing of renewals in the centralized procedure*. EMEA/CHMP/2990/00 Rev.5. 2016. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-processing-renewals-centralised-procedure_en.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 21. *Heads of Medicines Agencies (HMA). Best Practice Guide on the processing of renewals in the MRP/DCP*. 2023. Disponible a: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Renewal/CMDh_004_2005_Rev.20_2023_02_clean_-_BPG_on_renewals.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 22. *Heads of Medicines Agencies (HMA). Heads of Medicines Agencies* [en línia]. Disponible a: [<https://www.hma.eu>] [Data de consulta: 10/02/2024]
 23. *European Medicines Agency (EMA). Sistema europeu de regulació dels medicaments*. 2023. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 24. *European Medicines Agency (EMA). Història* [en línia]. Amsterdam: EMA; 2024. Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema/relocation-amsterdam>] [Data de consulta: 10/02/2024]
 25. *European Medicines Agency (EMA). Comitè de medicaments d'ús Humà (CHMP)* [en línia]. Amsterdam: EMA; 2024. Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>] [Data de consulta: 10/02/2024]
 26. *European Commission. Vol 2B Notice to Applicants. Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier. Common Technical Document (CTD). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. 2008. Disponible a: [https://health.ec.europa.eu/document/download/672171e7-8f79-41a9-a523-c82d9c07a0eb_en?filename=ctd_05-2008_en.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 27. ICH. *Multidisciplinary Guidelines* [en línia]. Disponible a: [<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>] [Data de consulta: 04/02/2024]
 28. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline M4: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety, Efficacy and Quality - Organisation of CTD*. 2016. Disponible a: [https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 29. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline M4Q(R1): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality*. 2002. Disponible a: [https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf] [Data de consulta: 04/02/2024]
 30. EMA/CHMP/BMWP. *Concept paper for the development of a Reflection Paper on a tailored clinical approach in Biosimilar development*. EMA/CHMP/BMWP/35061/2024. 30 d'abril de 2024 [en línia]. *European Medicines Agency (EMA)*. Disponible des de: [<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary->

- [guidelines/multidisciplinary-biosimilar/concept-paper-development-reflection-paper-tailored-clinical-approach-biosimilar-development](#)] [Data de consulta: 04/02/2024]
31. *European Medicines Agency* (EMA). *Biosimilar medicines can be interchanged* [en línia]. *European Medicines Agency* (EMA). Disponible des de: [<https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>] [Data de consulta: 05/05/2024]
 32. *European Medicines Agency* (EMA). *RoActemra EPAR - Public assessment report*. 2017. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roactemra-epar-public-assessment-report_en.pdf] [Data de consulta: 20/05/2024]
 33. *RoActemra* [en línia]. *European Medicines Agency* (EMA). Disponible des de: [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>] [Data de consulta: 20/05/2024]
 34. *European Medicines Agency* (EMA). *Tyenne EPAR - Public assessment report*. 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tyenne-epar-public-assessment-report_en.pdf] [Data de consulta: 20/05/2024]
 35. *TYENNE* [en línia]. *European Medicines Agency* (EMA). Disponible a: [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tyenne>] [Data de consulta: 20/05/2024].
 36. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB). *Guia de dispensació i preus* [en línia]. Barcelona: COFB. Disponible a: [<https://www.cofb.org>] [Data de consulta: 20-05-2024]