

**FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS:
LA SEVA EVOLUCIÓ FINS A LES
TERÀPIES AVANÇADES**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent
Il·lustre Sr. Dr. J. Ignasi Vilà Rocafort
Celebrat el dia 3 d'octubre de 2022

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. José Domenech Berrozpe

Barcelona
2022

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Amb la col·laboració del Departament de
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-18380-2022
TIRO Y RETIRO

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. José Domenech Berrozpe

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

La presentació del Doctor Josep Ignasi Vilà Rocafort és per a mi una gran satisfacció, ja que em recorda amb molt de carinyo la meua etapa de docent de Biofarmàcia i Farmacocinètica a la Facultat de Farmàcia de Barcelona.

El Doctor Josep Ignasi Vilà Rocafort va obtenir el Grau de Llicenciat en Farmàcia l'any 1979, en que va elaborar el treball titulat "*Evaluación Biofarmacéutica de formas de dosificación de antiinflamatorios*". Va obtenir el títol de Doctor amb el treball "*Aportación al estudio de absorción de beta bloqueantes*" el Gener del 1988. Aquests treballs van permetre al Dr. Vilà adquirir coneixements de Biofarmàcia i Farmacocinètica que li van aportar informació en el desenvolupament de l'absorció, distribució, metabolisme i eliminació de fàrmacs administrats a l'organisme humà i animal.

El Dr. Vilà és Farmacòleg Professional per la Universitat de Barcelona i el Consell Superior d'Investigacions Científiques de la Ciutat Comtal. També és Màster en Gestió Industrial per a la Indústria Farmacèutica per la Universitat de Barcelona i és Farmacèutic Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica per aquesta mateixa Universitat.

El Dr. Vilà treballa en la indústria farmacèutica, en els Laboratoris Reig Jofre, al qual aporta els coneixements adquirits en la seva trajec-

tòria científica, especialment en la Fabricació i Anàlisi per Contracte. En aquest sentit, el Dr. Vilà ha estudiat tots els Decrets publicats per les Autoritats Sanitàries fins l'any 2022.

No hi ha cap dubte que el Dr. Vilà aportarà a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya legislacions sobre el medicament que permetran ajudar en el tractament dels pacients.

Dr. José Domenech Berrozpe

**FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS:
LA SEVA EVOLUCIÓ FINS A LES
TERÀPIES AVANÇADES**

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Preàmbul

Agraeixo sincerament a tots els membres que formen aquesta Acadèmia, al President, Secretària general, als membres de la Secció tercera que em varen votar i, particularment, als tres Acadèmics que em van proposar com a Acadèmic corresponent de la RAFC, la seva bona disposició per acceptar la meva candidatura. Un altre cop, moltes gràcies a tots!!

Aquesta elecció representa un gran honor pel reconeixement professional que implica i a la vegada em fa molta il·lusió a nivell personal.

Són moltes les persones dintre de l'àmbit farmacèutic a qui he d'agrair haver arribat fins aquí:

Primerament al Dr. Josep M^a Pla, ja traspassat i al Dr. Pepe Domènech, que van ser els meus professors quan estudiava l'assignatura "Biofarmàcia i Farmacocinètica" a la carrera i que amb els seus ensenyaments em van obrir la llum que li donava sentit al que estava estudiant. Amb ells vaig entrar a la Càtedra per fer primer la Tesina i després la Tesi Doctoral, que van ser dirigides per el Dr. Domènech i que ara també s'ha encarregat amablement de la meva presentació, fet que li agraeixo molt especialment.

Durant tots aquests anys a la Facultat, en que compartia la realització de la Tesi amb l'inici de la meva activitat professional en un laboratori

on es fabricaven medicaments d'ús veterinari, vaig poder conèixer molts companys farmacèutics amb els que vaig aprendre molt, tant des del punt de vista professional com humà. A tots ells els hi voldria donar el meu agraïment més sincer.

Va ser precisament el Pepe Domènech el que em va obrir les portes del LABORATORIO REIG JOFRE, S.A., per la vinculació professional que ell tenia amb aquest laboratori. A REIG JOFRE és on he exercit la meva activitat com a farmacèutic en els últims 32 anys, en la vessant de la fabricació de medicaments i el desenvolupament de la seva activitat industrial. Per mi ha estat professionalment apassionant contribuir a fer que REIG JOFRE (ubicada en un edifici del barri de Gràcia a principis dels anys 90 quan em vaig incorporar i que tenia una plantilla d'unes 70 persones en aquella època), sigui actualment un laboratori multinacional amb 1.200 persones de plantilla, de 22 nacionalitats diferents, amb plantes industrials de fabricació a Sant Joan Despí, Toledo i Malmö, i que fabrica per clients i llicenciataris de 70 països diferents i amb filials pròpies a diversos països europeus. Això no hagués estat possible sense l'esforç i contribució de moltes persones que han participat en aquest projecte, i amb els que he compartit moltes hores de treball, mal de caps i també un gran nombre de satisfaccions, a la vegada que he desenvolupat amb molts d'ells una relació d'amistat personal i de valors compartits que va més enllà de l'àmbit merament professional. No vull personalitzar amb ningú d'ells, ja que són molts, però tots saben que estan i estaran sempre al meu cor i tenen tota la meva estimació.

No voldria deixar de transmetre el meu agraïment als companys de les diferents Comissions de Treball organitzades per l'AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria) en que vaig participar i que em van permetre compartir experiències i debatre sobre diferents temes per, en definitiva, ampliar coneixements. També a tots els que conformen "Catalonia Bio & HealthTec" que és l'entitat que va néixer el 2006 per representar les empreses del sector de la biomedicina, a la que he pogut veure créixer els últims anys i que actualment agrupa més de 200 empreses.

Dintre d'un àmbit més personal, voldria agrair a:

Els meus pares, ja traspassats, per l'amor i el recolzament que em van donar en tot moment. Als meus germans, Marta i Edu, parelles respectives i nebodes, pels moments compartits i per saber que sempre estan allà per tot allò que els pugui necessitar.

Als meus sogres, Martí i Isabel i famílies respectives, per haver-me acollit i fer-me sentir sempre la seva estimació.

A tots els meus amics i amigues, els de sempre i els que he anat fent durant tots aquests anys, pel que m'han aportat i perquè m'han permès gaudir de molts altres aspectes de la vida, compartint amb ells activitats, trobades, riures i estones que estaran sempre en el meu record.

Finalment i d'una manera especial, a la meva esposa Mercè, que ha estat la meva companya els últims 22 anys, sempre amb la il·lusió de fer coses i amb ganes de gaudir de tot el que ens oferia el nostre entorn, però sobre tot, pel suport i estimació que sempre he sentit que m'ha donat. Als meus fills, Mariona i Ignasi, les seves parelles i les meves netes, Aina i Lia, ja que elles son la meva esperança i il·lusió per un mon millor.

També vull transmetre a tots els que han vingut aquí, o que estan connectats en línia, per acompanyar-me en aquest acte, el meu agraïment més sincer.

Seguidament procedeix a llegir el discurs d'ingrés amb el títol: "FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS. LA SEVA EVOLUCIÓ FINS A LES TERAPIES AVANÇADES".

ÍNDIX

1.	INTRODUCCIÓ	15
2.	ORIGEN I EVOLUCIÓ EN LA FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS.....	16
2.1.	ORIGEN I FINS A LA DÈCADA DELS 70	16
2.2.	DELS 70 A INICI DELS 90	18
2.3.	DELS 90 FINS A L'ACTUALITAT	20
	Implementació de les NCF. Inici de la fabricació per tercers	20
	Implementació de les Bones pràctiques GxP.....	23
	Bones pràctiques de Farmacovigilància.....	24
	Globalització en el compliment de les NCF	25
	Harmonització en la regulació pel registre d'un medicament	28
	Utilització de noves tecnologies.....	29
3.	FABRICACIÓ PER TERCERS	30
3.1.	MOTIUS MÉS FREQUENTS	30
	Aspectes normatius.....	31
	Racionalització industrial	31
	Fusions/adquisicions entre laboratoris	32
	Capacitats	32
	Necessitats tecnològiques	33
	Estratègies	33
3.2.	ETAPES DEL PROCÉS.....	33
	Avaluació prèvia del possible fabricant	33
	Contacte inicial. Acord de confidencialitat	34
	Intercanvi d'informació. Oferta.....	34
	Auditoria tècnica.....	35
	Acords tècnics. Contractes de qualitat i de subministrament.....	36
	Transferència tecnològica.....	37
	Sol·licitud autorització sanitària	38
	Fabricació rutinària.....	38
4.	FABRICACIÓ MEDICAMENTS. FETS SIGNIFICATIUS EN LES ÚLTIMES DÈCADES	39

4.1.	MEDICAMENTS GENÈRICS.....	39
4.2.	CDMO	41
4.3.	MEDICAMENTS BIOLÒGICS. INDÚSTRIES BIOTECNOLÒGIQUES	43
4.4.	PRODUCTES DE TERÀPIA MEDICINAL AVANÇADA (ATMPs)	47
4.5.	VACUNES	52
5.	CONSEQÜÈNCIES DE LA COVID EN LA FABRICACIÓ MEDICAMENTS.....	55
	Llistat de medicaments estratègics	57
	Projecte EU-FAB	59
	Programa PERTE (Projecte estratègic per a la recuperació i transformació econòmica).....	59
	IPCEI (Projecte Important d'Interès Comú Europeu) SALUT.....	60
6.	ÀFRICA: L'ASSIGNATURA PENDENT.....	61
7.	CONCLUSIONS	65
8.	BIBLIOGRAFIA	67

1. INTRODUCCIÓ

Sens dubte el segle XX i el que portem del XXI ha representat una revolució per a la indústria del medicament i aquesta revolució ha anat íntimament lligada al gran desenvolupament que han tingut moltes altres ciències – des de la fisiologia a la química computacional i moltes altres – que han permès una millor comprensió dels mecanismes d'acció de moltes malalties i, com a conseqüència, el disseny de principis actius d'origen químic o biològic que permeten tractar d'una manera més específica i eficient les malalties.

El sector farmacèutic s'ha convertit en estratègic per tenir la responsabilitat de fer arribar al mercat aquesta innovació amb nous medicaments que serviran per tractar malalties que no tenien tractament o per fer-ho d'una manera millor, però també contribuint a la sostenibilitat del sistema fabricant aquests medicaments innovadors en forma de medicaments genèrics quan la seva patent ha expirat. La indústria farmacèutica és també responsable del subministrament de tots aquests medicaments a la població, assegurant la seva eficàcia, qualitat i seguretat. Per aquestes circumstàncies el sector ha estat sotmès a moltes regulacions per part de les Autoritats Sanitàries, però sempre s'ha anat treballant d'una manera conjunta per anar implementant totes aquestes noves mesures destinades a millorar les garanties del medicament fabricat per a la seva comercialització.

En conseqüència, la fabricació de tots aquests fàrmacs amb les seves diferents formes farmacèutiques ha anat evolucionant i a la vegada s'ha adaptat a l'aparició de nous medicaments, com els Biològics o els de Teràpia Avançada. Per això, el tema escollit per aquest Discurs d'Entrada té relació amb la fabricació industrial de medicaments, activitat amb la que ha estat relacionada la meua labor professional durant més de 40 anys i que m'ha permès veure i viure la seva evolució durant tots aquests anys.

Durant aquest Discurs comentaré quin ha sigut l'origen de la fabricació dels medicaments i quina ha estat la seva evolució fins a l'actualitat fent un repàs, que no vol ser exhaustiu, del que, al meu entendre, han pogut ser els fets més significatius, especialment en aquests últims 40 anys.

Acabaré amb un capítol dedicat a les conseqüències que ha tingut la COVID 19 en la fabricació de medicaments a Europa i faré finalment una reflexió sobre el continent africà i el seu subministrament de medicaments.

2. ORIGEN I EVOLUCIÓ EN LA FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS

2.1. ORIGEN I FINS A LA DÈCADA DELS 70

La necessitat d'una indústria lligada a la fabricació de medicaments va començar a tenir importància durant el segle XIX i va anar en paral·lel a l'inici i desenvolupament de la tasca investigadora i del mètode científic, amb la finalitat de poder entendre la causa de les malalties i, conseqüentment, poder desenvolupar tractaments eficaços clínicament amb substàncies de diferents orígens. Com a conseqüència, aquestes substàncies que s'havien de formular, van ser l'origen durant aquest segle XIX de laboratoris artesanals establerts a les rebotigues de les farmàcies i que, amb uns mitjans limitats, van començar la fabricació industrial de medicaments i la terapèutica va evolucionar des del remei secret a l' "específic" o "especialitat farmacèutica".

A Espanya, la primera regulació sobre l'elaboració de medicaments a escala industrial és de l'any 1919 i, segons ella, els productes que s'elaboraven als laboratoris de les oficines de farmàcia havien de demanar autorització a l'Administració.

No obstant, l'augment de la població, principalment a les ciutats, va fer créixer la demanda, que no podia ser atesa suficientment per aquests petits laboratoris artesanals. Alguns propietaris d'aquestes farmàcies amb laboratori i que tenien esperit emprenedor, van entendre que hi havia una necessitat no coberta i això va comportar durant el segle XX la creació de veritables instal·lacions industrials i el naixement de laboratoris com els Andreu, Cusí, Esteve, Reig Jofré, Uriach, etc. a Catalunya, que van conformar la base de la indústria farmacèutica catalana. D'aquella època destaca la gama de productes que amb la marca "Vincó" comercialitzava amb gran èxit REIG JOFRE.

Passada la Guerra Civil espanyola, les indústries farmacèutiques es van anar consolidant a Espanya, encara que amb poca legislació que les regulés i amb unes baixes exigències pel que fa a la qualitat dels medicaments que es fabricaven.

El període autàrquic franquista - és a dir, el període que podríem anomenar com a autosuficient fonamentalment degut a l'aïllament a que va ser sotmès per la dictadura de Franco després de la 2ona Guerra Mundial i que finalitzaria cap a l'inici de la dècada dels 60 - no va afectar el funcionament dels laboratoris ja que les matèries primes no estaven sotmeses a cap restricció d'importació. Un fet destacable d'aquella època dintre del sector farmacèutic va ser l'establiment d'una indústria pròpia de penicil·làtics i altres antibiòtics gràcies a que aquesta activitat es va declarar d'"interès nacional" i això va permetre crear dos companyies espanyoles de rellevància: Antibióticos i CEPA (Compañía Española Penicilinas y Antibióticos).

En contrapartida, el número de laboratoris farmacèutics a Espanya era molt elevat, prop de 1800 al 1959, la qual cosa actuava com a fre pel desenvolupament d'una gran indústria química-farmacèutica espanyola.

Finalitzada l'autarquia franquista, molta d'aquesta indústria farmacèutica espanyola no estava tècnicament capacitada i això va provocar la desaparició d'un gran número de laboratoris que es limitaven a copiar les innovacions estrangeres. Els laboratoris que subsistiren van ser els que aportaren una certa innovació, principalment en forma de nous medicaments fruit de la pròpia recerca feta per equips científics i de centres de R+D dintre dels propis laboratoris i tenint en compte els recursos econòmics de que disposaven.

Paral·lelament s'estableixen a Catalunya diferents laboratoris estrangers, inicialment indústries franceses i també alemanyes, suïsses i italianes, que concedeixen llicències de fabricació/comercialització a farmacèutiques catalanes com la que va donar Pierre Fabre a Reig Jofre per a la fabricació del seu producte "Ciclo Tres".

Respecte a la legislació farmacèutica a Espanya, la realitat era que a inicis dels anys 60 estava obsoleta. Per això i pel fet de la comercia-

lització de la Talidomida i les seves tràgiques conseqüències en forma de malformacions en nens recent nascuts, es va publicar l'any 1963 el Decret 2464 del 10 d'Agost "*por el que se regulan los Laboratorios farmacéuticos y el registro, distribución y publicidad de los mismos*". En el seu redactat s'inclouïa un capítol dedicat als requisits que hauria de tenir un laboratori per poder ser inscrit al Registre de Laboratoris Farmacèutics i, d'aquesta manera, poder elaborar medicaments. També hi havia un capítol dedicat al Registre del Medicament a la Direcció General de Sanitat i la descripció de la documentació necessària per demanar el Registre, encara que les dades i la forma de presentar-les depenia de cada laboratori.

L'any 1965 es va publicar el Decret 2828 que va ser important per als fabricants de medicaments, ja que traslladava als laboratoris la responsabilitat de garantir la qualitat dels medicaments fabricats fent les analítiques necessàries en els lots produïts abans de la seva posada a la venda.

Fora d'Espanya i com a conseqüència d'una sèrie de casos de contaminacions en medicaments i de diversos errors amb víctimes mortals, va portar que a Estats Units es possessin les bases de les GMP-Good Manufacturing Practices, el que aquí anomenen com a NCF (Normes de Correcta Fabricació) i que van ser obligatòries a partir del 1963 als Estats Units. Aquestes Normes de Correcta Fabricació van ser adoptades per l'OMS (Organització Mundial de la Salut) l'any 1968 i va recomanar l'aplicació d'aquesta normativa en els seus estats membre.

2.2. DELS 70 A INICI DELS 90

A inicis de la dècada del 70, el número de laboratoris s'havia reduït a 507 a Espanya, principalment degut a les majors exigències requerides pel registre de nous medicaments, sobretot per demostrar eficàcia clínica i absència de toxicitat, que augmentaven molt els nivells d'inversió i necessitat de capital, fet que afavoria les concentracions mitjançant fusions i adquisicions de laboratoris en corporacions, cada vegada més grans, moltes d'elles de caràcter transnacional.

Referent a les NCF (Normes de Correcta Fabricació), la implantació

és gradual a Europa i també a Espanya. A l'estat espanyol, diversos laboratoris van començar a implementar-les per poder complir-les quan fossin obligatòries. Això succeeix amb la publicació a l'abril del 1985, d'una Ordre Ministerial per la qual s'estableixen les "NCF i Control de Qualitat dels medicaments", que seran d'obligat compliment pels laboratoris fabricants d'especialitats farmacèutiques autoritzades a Espanya i estableix un règim d'inspecció per part de la "Dirección General de Farmacia" per certificar el compliment d'aquestes NCF.

Un fet significatiu que va afectar d'una manera important al sector farmacèutic espanyol i a la fabricació de medicaments va ser l'adhesió d'Espanya a la Comunitat Econòmica Europea (CEE) l'any 1986, encara que l'obligació d'adequar-se a la normativa comunitària va ser efectiva amb la firma del Tractat de Maastricht el febrer del 1992, que va comportar la creació de la Unió Europea (UE).

Per fer efectiva la transposició de les directives comunitàries al sistema legislatiu espanyol, va ser necessària la publicació d'alguns decrets, i alhora se'n van haver de derogar d'altres que s'oposaven a aquestes directives europees. En l'àmbit de l'autorització de medicaments, aquest pas es va fer mitjançant el Real Decreto 1564/1992 de 18 de desembre i el Real Decreto 767/1993 de 21 de maig. L'aplicació d'aquests decrets va fer que l'expedient de sol·licitud d'autorització d'un medicament, des de el punt de vista documental, fos molt més clar i organitzat, amb una delimitació ben establerta entre totes les parts i amb l'exigència d'un informe d'expert per a cadascuna.

Pel que fa a les Normes de Correcta Fabricació de Medicaments (NCF), els estat membres de la Comunitat Econòmica Europea (CEE) van aprovar la Guia de NCF, que es va publicar el gener de 1989 amb la finalitat d'informar a la indústria europea i proporcionar unes directrius que varen ser àmpliament acceptades per tota la CEE, amb la finalitat de mantenir un bon nivell de qualitat en la indústria farmacèutica. Per això, la "Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios" d'aquella època va considerar necessari la publicació en espanyol, el juny de 1992 de la "Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea" amb les adaptacions necessàries a la "Ley del Medicamento" publicada el 20 de desembre del 1990. D'aquesta manera es van substituir totes les

directrius existents i altres requisits relatius a les NCF fins aleshores vigents a Espanya.

Aquesta Guia de NCF va ser imprescindible per a la indústria farmacèutica i pels Serveis d'Inspecció Farmacèutica per interpretar amb una certa uniformitat de criteri, el significat de les NCF. En l'actualitat les NCF de medicaments i de principis actius es publiquen com el Volum 4 de la legislació europea Eudralex.

D'aquesta manera, les inspeccions als laboratoris que ja estaven establerts anteriorment, es van convertir en inspeccions de compliment de les NCF, que generaven, en cas positiu, un certificat de compliment per al laboratori objecte de la inspecció i que, per tant, era vàlid per la UE.

En l'actualitat, la responsabilitat de la inspecció de NCF recau en l'AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) creada per la Llei 66/1997 del 30 Desembre, que és un organisme públic adjunt al "Ministerio de Sanidad". L'AEMPS està actualment dividida en diverses Subdireccions Generals, i una d'elles té la responsabilitat de la Inspecció i Control de Medicaments per mitjà del Comitè Tècnic de Inspecció, que té transferides a algunes comunitats les inspeccions de seguiment de compliment i es reserva la inspecció del compliment de les NCF a l'obertura de noves instal·lacions o ampliacions de les ja existents.

2.3. DELS 90 FINS A L'ACTUALITAT IMPLEMENTACIÓ DE LES NCF. INICI FABRICACIÓ TERCERS

Un fet rellevant i que s'ha de tenir molt en compte és que, fins a l'aparició de les NCF, els laboratoris espanyols fabricaven en les seves instal·lacions industrials les especialitats farmacèutiques que comercialitzaven, encara que en una de les conclusions de les Jornades entre la Direcció General de Farmàcia i els Laboratoris Farmacèutics de gener del 1973 es deia que, en casos molt específics i concrets, existia la possibilitat que un laboratori fabriqués per un altre, part del procés de producció del medicament.

La implementació de les NCF a l'inici dels 90 va suposar per als laboratoris l'obligació de complir el que diu el **Capítol 3** d'aquestes normes referent a “**Locales**” y “**Equipos**” i que en l'edició actual i en el seu apartat 3.6 referent a “Zona de Producción”, diu, citant textualment:

“Amb la finalitat de minimitzar el risc de greus problemes mèdics deguts a la contaminació creuada, s'haurà de disposar d'instal·lacions separades i dissenyades específicament per als fins de producció de medicaments especials com productes molt sensibilitzants (per exemple, penicil·lina) o preparats biològics (com per exemple procedents de microorganismes vius). La producció d'alguns altres productes com certs antibiòtics, hormones, citotòxics, medicaments molt actius i productes no farmacèutics, no s'ha de fer en les mateixes instal·lacions. Per aquests productes, en casos excepcionals, es pot acceptar el principi de treballs per campanyes en les mateixes instal·lacions, sempre que s'adoptin precaucions específiques i es realitzin les necessàries validacions. La fabricació de productes tòxics, com plaguicides i herbicides, no s'ha de permetre en locals utilitzats per fabricar medicaments”.

També en el **Capítol 5** referent a “Producció” hi ha un apartat referent a la “Prevenió de la contaminació creuada en la Producció”. Diu al final del seu apartat 5.18:

“Entre els contaminants més perillosos figuren els materials molt sensibilitzants, els preparats biològics com ara microorganismes vius, certes hormones, citotòxics i altres materials molt actius. Els productes en què la contaminació té més importància són els administrats per injecció, en grans dosis i/o durant un temps perllongat”.

I en el seu apartat 5.19:

“La contaminació creuada s'haurà d'evitar mitjançant les mesures tècniques o organitzatives adequades, per exemple: producció en zones separades (necessàries per a productes com penicil·lines, vacunes vives, preparats bacterians vius i alguns

altres productes biològics) o per campanyes (separació temporal) seguides de la neteja adequada”.

Cita també altres mesures que tenen com a objectiu minimitzar al màxim la possibilitat que hi hagi una contaminació creuada entre principis actius.

La implementació d'aquestes NCF va representar per a molts laboratoris espanyols i europeus la necessitat de fer una remodelació de les seves instal·lacions industrials o abordar la construcció de nous laboratoris o externalitzar la fabricació de determinats fàrmacs o formes farmacèutiques en el cas que el laboratori no pogués complir els apartats de les NCF anteriorment esmentats. Com a conseqüència, va començar a tenir rellevància la fabricació per tercers i això va ser possible ja que aquestes NCF obrien la possibilitat d'externalitzar la fabricació de medicaments, ja que s'inclouia un **Capítol 7** dedicat a la “Fabricación y Análisis por Contrato”, que en el seu “Principio” diu:

“La fabricació i anàlisi per contracte s'haurà de definir, aprovar i controlar-se correctament per evitar malentesos que puguin redundar en una qualitat insatisfactòria del producte o del treball. Existirà un contracte per escrit amb el contractant i el contractat en el que s'establiran clarament les obligacions de cada part. El contracte delimitarà la forma en que la persona qualificada, que aprova cada lot de producte per a la seva venda, exerceix la seva plena responsabilitat”.

En aquest Capítol 7 s'estableixen una sèrie de punts que diuen que aquesta “Fabricación y Análisis por Contrato” ha d'estar regulada per un contracte escrit i que els acords que s'estableixin han d'estar en consonància amb l'Autorització de Comercialització del medicament. Estableix també una sèrie de responsabilitats pel laboratori que externalitza la fabricació, entre d'altres, avaluar el laboratori contractat en forma d'una auditoria per establir la seva idoneïtat per fer la feina contractada o comprovar que els productes fabricats compleixen especificacions o han estat aprovats per la persona qualificada del laboratori contractant. Pel laboratori fabricant es diu, entre d'altres, que ha de disposar de locals, equips i personal adequats i per tant ha de tenir l'autorització com a laboratori fabricant i disposar del Certificat

de NCF donat per l'Autoritat Sanitària. Referent al contracte entre les parts es defineix, entre d'altres, que les responsabilitats per les diferents operacions a fer han de quedar ben definides i que s'ha de garantir l'accés del contractant a les instal·lacions del contractat. En definitiva, s'estableixen una sèrie de normes i responsabilitats que han de quedar reflectides en un contracte entre les parts.

En la meua experiència, això va representar establir una relació de col·laboració entre Gabinetes d'Advocats que estaven o es van especialitzar en la Indústria Farmacèutica i els laboratoris que volien desenvolupar l'activitat de fabricants i que van treballar plegats amb la finalitat d'establir un model de contracte que recollís tot el que anteriorment he comentat i que servís com a referència legal per a la negociació de les condicions de fabricació i les responsabilitats de cada part.

Tota aquesta implementació de les NCF va representar l'inici de l'activitat de Fabricació per Tercers per determinats laboratoris, el que avui es coneixen com a "Contract Manufacturing Organizations" (CMOs) i que comentarem més endavant.

IMPLEMENTACIÓ BONES PRACTIQUES (GxP)

A partir de la dècada dels 90 es van començar a sectoritzar els processos de recerca i desenvolupament d'un medicament així com la seva fabricació – com abans ja hem comentat – distribució i posterior comercialització. Aquest fet va implicar l'aparició d'una sèrie de normatives que eren aplicables a aquestes activitats i és el que actualment es coneix amb les sigles GxP, en les que la "X" representa un camp en particular i les lletres "G" i "P" es refereixen a les normatives de "Bones Pràctiques" per a aquell camp. Aquestes normatives són d'obligat compliment pel sector farmacèutic i veterinari i un dels aspectes més rellevants en el compliment de les GxP és la integritat de dades i la traçabilitat en tota la cadena de valor.

Així, a més de les GMPs mencionades anteriorment, podem citar:

- GLP (Good Laboratory Practices): la seva finalitat es garantir la

fiabilitat i seguretat dels estudis per desenvolupar nous fàrmacs, noves formes farmacèutiques o noves prescripcions. Aquests principis i normes GLP garanteixen que els estudis que es presenten davant de les autoritats reguladores tinguin assegurat el seu rigor i la seva qualitat.

- GCP (Good Clinical Practices): el principal objectiu és tenir unes normatives que regulin la realització d'assaigs clínics en humans. Introdueix una sèrie de principis ètics i de qualitat en la investigació de medicaments que permeti garantir la seguretat i benestar dels participants en assaigs clínics.
- GDP (Good Distribution Practices): és el sistema de qualitat que han de complir els magatzems i centres de distribució de medicaments per la seva comercialització, encara que també es d'aplicació als APIs i els excipients, així com derivats de la sang com el plasma.

Totes aquestes normatives tenen com a objectiu garantir la qualitat del treball que es duu a terme des de l'inici del desenvolupament d'un nou medicament fins a la seva comercialització.

BONES PRÀCTIQUES DE FARMACOVIGILÀNCIA

La ja comentada epidèmia de malformacions congènites provocada en la dècada del 1960 per la Talidomida va ser l'origen de l'actual Sistema de Farmacovigilància, que està basat en la notificació de les sospites de les reaccions adverses dels medicaments i té com a objectiu detectar i prevenir els problemes o danys provocats al pacient per l'ús del medicament. La responsabilitat de la Farmacovigilància és compartida per totes les persones que tracten amb el medicament: la indústria farmacèutica, les Autoritats Sanitàries, els professionals sanitaris i els pacients.

La primera norma que va regular la Farmacovigilància a Espanya es de novembre 1973, encara que els resultats efectius van ser posteriors. Durant la dècada dels 80, es van anar implementant noves disposicions i al 1985 es va constituir la "Comisión Nacional de Farmacovi-

gilancia” com a òrgan consultor del Ministeri de Sanitat en matèria d’efectes adversos dels medicaments. Posteriorment, van haver-hi diverses modificacions legislatives; les més importants van ser les que ens obligaven a adaptar-nos a la normativa europea sobre Farmacovigilància, sobre tot amb el Decret de Juliol del 2002.

En l’actualitat tenim el que s’anomena “Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano”, en el que 17 Centres Autònoms col·laboren amb l’AEMPS en la vigilància de la seguretat dels medicaments, juntament amb els professionals sanitaris i entitats. Per tal que es garanteixi el funcionament d’aquest Sistema, les Autoritats Sanitàries realitzen inspeccions periòdiques dels Sistemes de Farmacovigilància de la indústria farmacèutica que tenen els laboratoris farmacèutics que comercialitzen medicaments.

GLOBALITZACIÓ EN EL COMPLIMENT DE LES NCF

La globalització en la fabricació de medicaments ha comportat l’obligatorietat que el laboratori fabricant hagi de complir les NCF vigents en el país on es comercialitzarà el medicament que ha de fabricar.

Dintre de la Unió Europea, les autoritats nacionals competents són les responsables de la inspecció de les plantes de fabricació de medicaments ubicades dintre del seu territori. A Espanya, com ja he comentat anteriorment, la responsabilitat recau en l’AEMPS, que programa les inspeccions i emet el Certificat NCF/GMP o de no-compliment del fabricant i l’entra a la base de dades europea (EUDRA GMP), ja que existeix reconeixement entre tots els estats que conformen la Unió Europea.

Referent a la fabricació dels principis actius (Active Principle Ingredient – APIs), els seus fabricants, importadors o distribuïdors, han de notificar l’inici de la seva activitat a l’AEMPS, que li ha de comunicar en un termini de 60 dies si realitzarà una inspecció. Si no rep cap comunicació, el notificant pot començar la seva activitat amb l’excepció de les activitats de fabricació de principis actius estèrils o d’origen biològic, que han de tenir autorització com a laboratori farmacèutic i

estan sotmesos al mateix règim d'inspecció de NCF que els fabricants de medicaments.

En qualsevol cas, el responsable de la fabricació del medicament a Europa tindrà l'obligatorietat d'assegurar que el fabricant del principi actiu compleix amb les NCF de fabricació d'APIs, mitjançant la realització de les corresponents auditories i del seu seguiment. Aquest fet és diferencial respecte a USA, en el que el compliment de les NCF per els fabricants d'APIs és certificat per la FDA.

És important destacar que la Unió Europea ha firmat “Acords de Reconeixement Mutu” (Mutual Recognition Agreements – MRAs) amb Autoritats Sanitàries d'altres països, que inclou el reconeixement mutu de les inspeccions de NCF a fabricants de medicaments. Aquests MRAs permeten a les autoritats de la UE i als seus homòlegs, confiar en el sistema d'inspecció de NCF de l'altra part, compartir informació sobre inspeccions i defectes de qualitat i eximir l'obligatorietat d'analitzar el fàrmac fabricat que sigui importat.

De fet, aquests MRAs tenen l'objectiu de facilitar l'accés al mercat dels medicaments i afavorir una major harmonització en el compliment d'estàndards internacionals, a la vegada que es protegeix la seguretat del consumidor. També aquests acord afavoreixen les autoritats reguladores, ja que s'evita la duplicitat d'inspeccions per part dels països a un fabricant i a la vegada s'afavoreix el sector de la fabricació de medicaments, ja que es redueix el cost pels fabricants al disminuir el número d'inspeccions que reben, així com la duplicitat d'anàlisis en el producte fabricat importat. Actualment la UE té signats “Acords de Reconeixement Mutu” (MRAs) amb:

- Austràlia, que és operacional des de l'1 gener del 1999 per medicaments d'ús humà i des de l'1 juny del 2001 pels veterinaris.
- Canadà, operacional des de l'1 febrer del 2003.
- Israel, que funciona des del 19 gener del 2013 i és un tipus específic de MRA basat en que Israel s'ha alineat amb el sistema legislatiu europeu.
- Japó, va començar el 29 maig del 2004 amb un àmbit d'aplicació limitat.
- Nova Zelanda, que és d'aplicació des de l'1 gener del 1999 per

medicaments d'ús humà i l'1 juny del 2001 pels medicaments veterinaris.

- Suïssa, que es va implementar l'1 juny del 2002.
- Estats Units (USA), va entrar en vigor l'1 novembre del 2017 però va ser operacional per medicaments d'ús humà l'11 juliol del 2019, després d'un període de transició. No obstant, en la realitat del dia a dia i per normativa interna americana, el procés d'aprovació d'un nou medicament implica que la FDA (Food and Drug Administration) faci, com a una de les fases d'aquest procés, una inspecció al laboratori fabricant per comprovar que la documentació presentada pel registre s'ajusta a la realitat i que el laboratori fabricant compleix les GMPs que corresponen al US Code of Regulations 210&211 and CRF 21 Part II. A efectes pràctics, això implica una limitació pels laboratoris europeus ja que el laboratori inspeccionat pot passar o no la inspecció i no té validesa el Certificat GMP europeu.

Respecte a altres països, si es vol fabricar un medicament registrat a aquests països, s'ha d'incloure el fabricant en l'Autorització de Comercialització, i això implica rebre una inspecció "in situ" de les autoritats competents d'aquests països, per comprovar el compliment de les normes i aprovar la fabricació per part del laboratori inspeccionat.

Així, i per entendre la complexitat, fabricar un mateix medicament de forma global pot implicar haver de passar inspecció per part de les Agències Reguladores com les de:

Corea del Sud – MFDS (Ministry of Food and Drug Safety)
Xina - SHFDA
Brasil – ANVISA
Taiwan – TFDA
Rússia – SID & GP (State Institute Drug and Good Practices)
Aràbia Saudí – SFDA
I altres....

En definitiva, no existeix un reconeixement mutu global i això pot implicar alentir el procés global d'aprovació del medicament presentat a registre, per la necessitat de rebre la inspecció del país pel qual es vol fabricar, sobre tot si el laboratori fabricant no té el Certificat

NCF d'aquell país. Citaré com a curiositat que determinats països africans (per exemple Ghana) també requereixen que els seus inspectors inspeccionin les plantes de producció del laboratori en el país on es fabricaran els medicaments amb destí al seu país.

HARMONITZACIÓ EN LA REGULACIÓ PEL REGISTRE D'UN MEDICAMENT

Malgrat el que he comentat, la globalització en la fabricació de medicaments s'ha anat consolidant en els últims 20 anys, i un dels factors que hi ha contribuït d'una manera rellevant ha sigut l'harmonització de la regulació pel registre d'un medicament. Actualment el dossier de registre d'un medicament que es vol presentar avaluació de les Autoritats Sanitàries d'un país per obtenir-ne la seva autorització de comercialització (MA - Marketing Authorization), es genera en format e-CTD. Es tracta d'un format acordat internacionalment i que inclou la informació necessària per obtenir la MA. No obstant, cada dossier de registre s'ha d'adaptar als requeriments locals de cada país i això implica crear un dossier específic per cada mercat, com seria, per exemple, la Unió Europea (UE), USA, Japó, països MENA i altres, ja que també es requereixen certes especificitats en el desenvolupament (estudis d'estabilitat, validacions....) per determinats mercats. Si ens referim a la UE, els procediments de registre actuals són:

- Nacional: es presenta en un únic país. Aquest procediment és el que actualment es segueix per registrar a Regne Unit (UK).
- Descentralitzat: es presenta en varis països europeus a la vegada amb un estat que actua com a estat de referència (RMS) i la resta com a països concernits (CMS). S'autoritza en molts països a la vegada.
- Repeat Use (RUP): aquest procediment permet estendre el registre del medicament aprovat a altres mercats en que encara no havia estat presentat però implica un nou procediment de registre amb el dossier actualitzat.
- Centralitzat: la sol·licitud de registre es presenta per tota Europa a l'Agència Europea del Medicament (EMA – European Medicines Agency) i no es presenta directament als estats membres com els anteriors. Està reservat per a nous medicaments i per

a productes biotecnològics, i és el Comitè per a Productes Medicinals d'Us Humà (CHMP) de l'EMA el que dona l'opinió favorable i posteriorment la UE emet l'autorització.

El dossier de registre sempre inclou qui serà el laboratori fabricant del medicament, junt amb tota la documentació tècnica que es requereix perquè així consti a l'autorització de comercialització.

Per països que no estan dintre de la UE, el registre d'un nou medicament s'ha de presentar en el país on es vol obtenir l'aprovació per a la seva comercialització i, tot i que hi ha una harmonització, la interpretació de la documentació de registre no és sempre igual en tots els països on es presenta.

UTILITZACIÓ DE LES NOVES TECNOLOGIES

L'aparició de les noves tecnologies i de sistemes informàtics per a la gestió de la fabricació en la dècada dels 90 va representar un gran progrés en la fabricació de medicaments, sobre tot pel que fa a la gestió dels estocs, compres i planificació de la fabricació. Els programes "MRP" (Planificació de Requeriment de Materials) permeten, a partir de la previsió de vendes pròpies i de comandes rebudes de clients i tenint en compte els estocs inicials dels components, establir un Pla Mestre de Fabricació, que garantirà la cobertura de la demanda tenint en compte les restriccions de capacitat i els terminis de subministrament, sempre que la fabricació s'efectuï correctament. Les versions més actuals incorporen les aportacions més innovadores dintre del camp de la fabricació como Lean, SixSigma i altres, de manera que ofereixen una gestió molt més eficient. És cert que la implementació d'aquests programes no es fàcil per la gran quantitat d'informació que s'ha de processar però, sens dubte, ha facilitat i millorat en gran mesura la gestió de la fabricació.

Paral·lelament a l'aparició d'aquests programes MRP, tal com comentava abans amb les GxP, van anar sorgint programes de gestió de la qualitat (QMS = Quality Management Solution), LIMS (Laboratory Information Management System), etc., que van ser dissenyats en la seva aplicació per al sector farmacèutic, per gestionar adequadament

els temes propis de l'Àrea de Qualitat.

En l'Àrea de Qualitat es diferencien clarament les accions clàssiques de Control de Qualitat, basades en controls químics, biològics i de procés, de les accions de Garantia de Qualitat, basades en la prevenció, de manera que adquireixen cada vegada més importància els temes de formació, qualificació, validacions, auditories internes i externes, integritat de les dades, gestió de desviacions amb accions correctives i preventives (CAPA), OOS i reclamacions, temes de millora continuada, etc. Quan el responsable d'alliberar un lot al mercat dona el seu vist i plau a la seva comercialització, no només està garantint el compliment de les especificacions de control, sinó també el compliment complet des del punt de vista regulatori i normatiu.

En aquest apartat de noves tecnologies no voldria deixar de comentar la implementació a Europa el febrer del 2019 de la Serialització de Medicaments (EMVS – European Medicines Verification System), per la repercussió que va tenir en la indústria de fabricació de medicaments. Degut a la problemàtica de la falsificació de medicaments i diferents casos ocorreguts a Europa i amb la finalitat de protegir a les persones d'aquest risc per a la salut pública, es va implementar una Directiva Europea per la qual cada envàs de medicament ha de tenir un “Identificador Únic”, que consisteix en un número de sèrie únic i un mecanisme de prova de manipulació indeguda. El número de sèrie està disponible en una base de dades europea que és utilitzada pels diferents sistemes nacionals. Actualment la serialització és plenament vigent, encara que per a la indústria farmacèutica fabricant va representar una forta inversió en maquinària i tecnologia, que no es va veure reflectida en un increment en el preu del medicament, especialment en els de baix preu.

3. FABRICACIÓ PER TERCERS: MOTIUS MES FRE- QUENTS I ETAPES DEL PROCÉS

3.1. MOTIUS MÉS FREQUENTS

Segons la meva experiència en aquest camp, comentaré seguidament

els motius més freqüents que porten a externalitzar la fabricació d'un medicament.

La fabricació de medicaments per laboratoris especialitzats (CMOs) diferents als comercialitzadors, ha experimentat un important creixement des dels seus inicis. Actualment aquest mercat està valorat en 134,12 bilions d'USD per l'empresa "Mordor Intelligence" i s'espera que pugui arribar a 204,14 bilions d'USD al 2027.

Aquest creixement ha estat degut a diversos motius i a continuació voldria detallar els que crec que són més rellevants per dur a un laboratori a decidir externalitzar la fabricació d'un medicament, de totes o d'alguna de les formes farmacèutiques en les que es comercialitza.

ASPECTES NORMATIUS

Com ja hem comentat, l'increment en els nivells d'exigència en el compliment de les Normes de Correcta Fabricació (NCF) que regulen la fabricació d'especialitats farmacèutiques en les seves diferents formes (sòlids, semi-sòlids, líquids orals, injectables, etc.) o de medicaments que contenen determinats principis actius (hormonals, penicil·làtics, cefalosporines, etc.) i la consegüent pressió inspectora de les Autoritats Sanitàries, ha afavorit el flux de subcontractació en la fabricació de medicaments cap a laboratoris especialitzats per part dels laboratoris titulars/comercialitzadors de les esmentades especialitats, davant la dificultat de complir aquests aspectes normatius. Un exemple representatiu és la subcontractació d'especialitats que contenen principis actius beta-lactàmics o que contenen principis actius amb Classificació Toxicològica de Classe IV i que requereixen d'instal·lacions de fabricació completament segregades.

RACIONALITZACIÓ INDUSTRIAL

El manteniment en el preu de venda d'un medicament des del seu llançament, que afecta sobretot als medicaments registrats i comercialitzats fa molt temps (com per exemple les penicil·lines injectables) i també el descens en els preus de venda de molts medicaments com

a conseqüència de l'aparició dels seus corresponents genèrics, amb la disminució dels marges com a resultat, ha incrementat la importància del cost industrial dels medicaments. Això va provocar, juntament amb altres factors com l'augment en la competència, que molts laboratoris s'haguessin de replantejar la seva estratègia industrial, sobretot durant la dècada dels 90, considerant la possibilitat de subcontractar la fabricació de determinades especialitats del seu vademècum per intentar mantenir els seus nivells de rendibilitat al tenir un menor cost respecte a si són fabricats internament. Pel laboratori fabricant, la reducció de costos per economia d'escala, li permet oferir un mateix medicament per molts mercats.

FUSIONS/ADQUISICIONS ENTRE LABORATORIS

Les fusions i adquisicions (M & A) entre laboratoris per consolidar-se com un jugador "global", ha sigut molt rellevant en els últims 25 anys, especialment en l'àrea de laboratoris de genèrics. Posaré com a exemple les diferents fusions i adquisicions que han anat fent els principals laboratoris globals de genèrics:

- TEVA amb ARROW, PLIVA, IVAX, RATIOPHARM, MEPHA, SPECIFAR i ACTAVIS
- VIATRIS amb DOC PHARMA, MERCK Gx DIVISION, ABBOT (EU Gx), MEDA, UPJOHN i MYLAN
- SANDOZ amb LEK i HEXAL

Aquests processos de concentració entre laboratoris, han afavorit també la transferència de plantes de producció de medicaments a antics directius per processos de M.B.O. ("Management By Out") o de venda a grups especialitzats en la fabricació per a tercers, mantenint-se generalment la fabricació de les especialitats a la planta transferida per un cert nombre d'anys, per tal d'afavorir-ne la seva viabilitat futura i el manteniment dels llocs de treball.

CAPACITATS

L'increment en les necessitats de fabricació per a un determinat pro-

ducte degut al possible èxit del seu llançament o a la necessitat de cobrir possibles riscos a la cadena de subministrament, són factors que poden incidir en la decisió de subcontractar la fabricació d'una especialitat farmacèutica.

NECESSITATS TECNOLÒGIQUES

La manca de certs equips/maquinària o la necessitat d'una determinada tecnologia de fabricació (podríem citar per ex. comprimits d'alliberació retardada, pegats transdèrmics, vials liofilitzats, xeringues pre-carregades, etc.) han fet imprescindible la subcontractació de laboratoris especialitzats en aquestes tecnologies per poder cobrir aquestes necessitats de fabricació.

ESTRATÈGICS

Com ja veurem més endavant, en els últims trenta anys ha estat molt freqüent l'aparició de laboratoris dedicats únicament al desenvolupament o a la comercialització de medicaments, que han optat estratègicament per a la subcontractació de la resta d'operacions, entre elles la fabricació.

3.2. ETAPES DEL PROCÉS

A continuació, voldria comentar les etapes que tenen lloc quan un laboratori decideix subcontractar la fabricació d'una o varies de les seves especialitats farmacèutiques. Aquestes etapes poden tenir un ordre més o menys preestablert, encara que això no significa que, en alguns casos, es poden solapar.

Aquestes etapes són:

AVALUACIÓ PRÈVIA DEL POSSIBLE FABRICANT

En aquest procés es tenen en compte una sèrie de requisits, tals com:

- Qualitat adequada. Tant pel que fa referència al compliment de les Normes de Correcta Fabricació (NCF) davant de les inspeccions de les Autoritats Sanitàries del país on estigui registrada l'especialitat (tenir el "Certificat de NCF" del país), com pel que fa a les exigències del Manual de Qualitat del laboratori titular que vol subcontractar la fabricació.
- Preus competitius de fabricació per a l'especialitat a fabricar.
- Subministrament fiable: és a dir, l'aprovisionament dels productes en les quantitats i en el temps sol·licitat pel contractant. Aquest és un factor clau i a vegades difícil de conèixer. Per aquest motiu, moltes vegades en el contracte de fabricació s'inclouen clàusules de penalització si hi ha retards en el subministrament del medicament en la data acordada.
- Servei orientat al client: la consideració que el laboratori fabricant tingui l'estructura adequada per cobrir les necessitats del contractant en qualsevol de les fases (inicial, transferència, fabricació continuada) que tenen lloc en un procés d'externalització de fabricació, és un factor cada vegada més important en el procés de decisió per part del laboratori contractant.

CONTACTE INICIAL: ACORD DE CONFIDENCIALITAT

Per norma general, els primers contactes entre els laboratoris fabricant i contractant s'estableixen telefònicament o via correu electrònic o amb una reunió presencial. A través d'aquests, es comenta d'una manera general les característiques del producte a fabricar: tipus de principi actiu, forma farmacèutica, operacions a realitzar (producció i/o condicionament, etc.), mida de lot, etc. El possible laboratori fabricant confirma o desestima el treball plantejat. En cas afirmatiu, es procedeix a la signatura d'un "Acord de Confidencialitat" entre els dos laboratoris que permetrà l'intercanvi d'informació més específica i detallada de l'especialitat a fabricar.

INTERCANVI D'INFORMACIÓ. OFERTA

Una vegada signat l'Acord de Confidencialitat, el laboratori contrac-

tant procedeix a enviar informació més detallada al possible fabricant, tal com:

- Tipus de procés a contractar (fabricació i/o condicionament i/o control).
- Nom del principi actiu de l'especialitat. Requeriments de Seguretat.
- Presentació o presentacions i característiques de les mateixes (per exemple núm. de comprimits per blíster i núm. blísters per estoig).
- Mostres de producte, si n'hi hagués.
- Nombre d'unitats a l'any a fabricar.
- Mida del lot.
- Part II de l'Expedient de Registre de l'especialitat, que inclou la descripció de la metodologia de fabricació i control, així com les especificacions del principi actiu, excipients, materials de condicionament i producte acabat.
- Requeriments de validació (analítics, de procés, etc.) i d'estudis d'estabilitat.

El laboratori fabricant, una vegada estudiada tota aquesta informació, avalua internament les possibilitats i limitacions que pogués tenir assumir la fabricació sol·licitada. En base a això i si ho veu factible, envia una oferta al laboratori contractant amb els condicionants que consideri oportuns (per ex. inversions a realitzar en formats de màquina, materials a subministrar, etc.).

El laboratori contractant pren una decisió sobre quin serà el fabricant de la seva especialitat en funció d'una sèrie de factors: preu, experiència/especialització del possible fabricant, referències d'altres laboratoris sobre el nivell del servei, mida del laboratori, situació geogràfica i qualsevol altre que es pogués considerar rellevant.

AUDITORIA TÈCNICA

Un cop presa aquesta decisió, el següent pas és la realització d'una auditoria tècnica o de qualitat per part del laboratori contractant al fabricant, amb una doble finalitat:

- Avaluar la disponibilitat real de l'auditat per dur a terme l'activitat subcontractada.
- Conèixer el sistema de qualitat del fabricant i el seu nivell de compliment de les NCF davant de les seves pròpies exigències de qualitat.

Tota auditoria genera un informe amb les deficiències trobades per part de l'equip auditor i, en conseqüència, una proposta de les mesures correctores per part del fabricant. Si aquestes mesures són acceptades, el procés no s'interromp i es continua amb la següent fase, que seria la negociació del contracte de subministrament i de qualitat.

ACORDS TÈCNICS

• CONTRACTE QUALITAT

Els acords que s'estableixen entre el laboratori contractant i el fabricant han de quedar reflectits en un contracte que defineix les responsabilitats de cadascuna de les parts per a les diferents operacions. Així mateix, tal com queda definit al Capítol 7 de les Normes de Correcta Fabricació de la CEE que ja hem comentat, el contracte ha d'especificar com la persona qualificada allibera els lots, l'obligatorietat de permetre l'accés del contractant i de les Autoritats Sanitàries a les instal·lacions del contractat, la impossibilitat de cedir el treball contractat a un altre sense acord previ i totes aquelles clàusules que s'acordin entre les parts.

Normalment, per a fabricacions estàndards, hi ha uns contractes tipus que són els que es presenten a les Autoritats Sanitàries al sol·licitar la variació corresponent al canvi de fabricant. En aquest contracte tipus hi ha un Annex en què, mitjançant un sistema de creus, es defineixen perfectament les responsabilitats tècniques de cada part.

• CONTRACTE SUBMINISTRAMENT

En aquest tipus de contracte es defineixen els preus acordats i es determinen mecanismes d'augment/disminucions en aquests preus, penalitzacions per no servir a temps i altres clàusules que reflecteixen

els acords comercials entre les parts.

TRANSFERÈNCIA TECNOLÒGICA

Paral·lelament a la redacció dels contractes, es comença a treballar en el procés de transferència tecnològica. Aquest procés es pot definir com la metodologia utilitzada per aconseguir fabricar en el laboratori fabricant l'especialitat objecte del contracte, d'acord amb les especificacions aprovades en la seva autorització de comercialització.

Generalment es crea un equip de transferència d'una manera més o menys formal, liderat per un tècnic del Departament de Transferències del laboratori fabricant i persones d'altres departaments (Planificació, Producció, Control Qualitat, Gestió de Materials, etc.) així com personal tècnic del laboratori contractant.

Entre les responsabilitats d'aquest equip de transferència es poden incloure:

- Establiment d'un calendari d'execució per a les diferents fases.
- Determinació de les especificacions a complir pel principi actiu de l'especialitat, els seus proveïdors aprovats, metodiques d'anàlisi a utilitzar i validacions a realitzar.
- Definició de les especificacions aprovades del producte acabat, metodiques d'anàlisi i possibles validacions.
- Disseny i aprovació dels materials de condicionament imprès.
- Redacció dels procediments de fabricació i anàlisi. Aprovació pels diferents departaments i pel laboratori contractant.
- Aprovació dels protocols de validació i coordinació de la realització amb els departaments implicats.
- Llançament de les ordres de fabricació amb la mida de lot preestablerta. Coordinació de la seva planificació i execució.

- Recepció de part dels diferents departaments implicats de la documentació necessària per a la sol·licitud de la variació a les Autoritats Sanitàries del canvi de fabricant. Lliurament al laboratori contractant perquè faci aquesta sol·licitud.

Aquests punts estan normalment recollits en un procediment normalitzat de treball (PNT) que sistematitza la manera d'operar en aquesta fase.

SOL·LICITUT D'AUTORITZACIÓ SANITÀRIA

Les condicions per a la modificació de les condicions d'autorització de les especialitats farmacèutiques estan recollides actualment en el Reglament n° 123/2008 de la Comissió Europea.

En un document a part es detallen les diverses categories d'aquestes variacions, quins són els procediments i quina és la documentació a aportar per obtenir l'aprovació. Si ens referim a la substitució o addició total o parcial del lloc de fabricació d'un producte acabat, es categoritza la variació en una Tipus IA per a processos de condicionament primari o secundari, Tipus IB per a formes no estèrils i Tipus II per a formes de fabricació amb processos complexos, com els de fabricació de productes estèrils.

La documentació a aportar fa referència a l'autorització del laboratori farmacèutic com a fabricant, el seu Certificat NCF, la comparativa de lots fabricats en les instal·lacions actuals i en les del nou fabricant per demostrar que els processos són reproduïbles, el protocol de validació del procés de fabricació i, quan s'escaigui, l'informe corresponent. Amb aquesta descripció detallada de la documentació a aportar voldria posar de manifest la complexitat tècnica que implica tot aquest procés.

FABRICACIÓ RUTINÀRIA

Un cop rebuda l'autorització del canvi de fabricant per part de les Autoritats Sanitàries en el termini establert, es procedeix a la producció en rutina de l'especialitat contractada d'acord amb la planificació de

comandes rebuda.

En aquesta fase es pot establir una comissió de seguiment, més o menys formal en funció del nombre d'especialitats i/o unitats a fabricar contractades. Aquesta comissió es pot reunir periòdicament per avaluar els nivells de qualitat i servei, així com per pactar els augments de preu anuals corresponents als increments que hi hagi hagut en els costos de materials i operacions.

El grau de satisfacció de les relacions existents entre fabricant i contractant, així com els nivells de compliment d'unitats compromeses a fabricar, qualitat, preu i servei, són factors determinants per considerar una possible renovació del contracte establert entre les parts, una vegada finalitzada la durada inicial, normalment establerta en 5 anys.

4. FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS: FETS SIGNIFICATIUS EN LES ÚLTIMES DECADES

En aquest apartat voldria esmentar fets que han tingut una rellevància significativa en l'activitat de la fabricació de medicaments.

4.1. MEDICAMENTS GENÈRICS

Les patents es van crear per protegir la investigació. Com a conseqüència i, essent realistes, es va generar un motiu pel qual els laboratoris tenien interès en invertir grans quantitats de diners per desenvolupar productes innovadors protegits per un període d'exclusivitat de 20 anys des de la data de la publicació de la patent. Aquest fet permet fer girar la roda, de manera que durant aquest període, el laboratori haurà de recuperar els diners invertits en la investigació i desenvolupament del nou medicament i de tots aquells desenvolupaments que s'han quedat pel camí i, a la vegada, generar beneficis per poder seguir invertint en altres medicaments innovadors.

A la dècada del 80 i amb l'expiració de les primeres patents, diversos països de la Unió Europea, USA i Canadà van començar a legislar sobre els medicaments genèrics, ja que, acabat el període d'exclusivitat proporcionat per la patent del producte, havien de passar a ser un bé

de la societat.

Com és conegut, els medicaments genèrics són aquells que tenen la mateixa composició en ingredients actius i la mateixa concentració que el medicament de referència, i tenen la mateixa seguretat i eficàcia terapèutica, garantida per la realització dels estudis de bioequivalència, quan és necessari fer-los.

A Espanya, els medicaments genèrics es van introduir amb la Llei del 30 desembre 1996. Els legisladors espanyols van transposar en aquesta llei, les directrius ja implementades a la UE. Amb això, un medicament genèric desenvolupat per un laboratori en un país, podia ser autoritzat com a genèric en altres països de la UE on s'hagués presentat a registre. D'aquesta manera, una autorització única d'un genèric en un país de la UE és reconeguda i vàlida per a tots els països de la UE on s'hagi sol·licitat la seva aprovació.

És indubtable que des del 1997, els medicaments genèrics van donar un nou impuls a la indústria farmacèutica espanyola, accelerant el seu creixement i també la seva expansió internacional que, d'altre manera, hagués sigut molt difícil degut a l'hegemonia dels laboratoris innovadors. En l'actualitat, la indústria farmacèutica nacional és una realitat consolidada amb moltes plantes de fabricació en funcionament i que fabriquen genèrics per tots els països del món.

En termes de fabricació, el mercat nacional de medicaments genèrics està abastit, en la seva gran majoria, per laboratoris amb planta de fabricació a Espanya.

Segons l'informe elaborat per SILO "Impacto de la Industria de Medicamentos Genéricos en la Economía Española", en el 2021, a instància de l'AESEG, que és la patronal que agrupa als principals laboratoris que comercialitzen genèrics a Espanya, el percentatge de les unitats subministrades al mercat pels laboratoris que formen part de l'AESEG i que són fabricades a Espanya és del 75%, mitjançant fabricació pròpia o a través de tercers. Si considerem el número total d'unitats de medicaments genèrics subministrats al Sistema Nacional de Salut per tots els laboratoris, aquest percentatge es situaria en el 69%.

Adicionalment, és important considerar com un factor important per l'economia espanyola les exportacions de medicaments genèrics fabricats a Espanya cap a altres mercats. Citaré com a exemple els de REIG JOFRE, INSUD, CINFA, NORMON i altres que han incrementat molt la seva capacitat de fabricació i l'exportació dels medicaments que fabriquen.

En aquesta expansió de la fabricació global de medicaments referida als medicaments genèrics, no voldria oblidar-me de mencionar un fet que va afectar la competitivitat de la indústria farmacèutica europea, que va ser l'obligatorietat del compliment del Certificat Complementari de Protecció de Patent (SPC en anglès), que representava un desavantatge important front a fabricants de medicaments indis. o xinesos, entre d'altres. El SPC (Supplementary Protection Certificate) es va crear fa unes tres dècades a la UE i és un dret que amplia en 5 anys les patents sobre els medicaments. El SPC no existeix a la majoria de països del món, incloent Índia i Xina. Aquesta exclusivitat addicional de les patents a Europa ha perjudicat la indústria europea de fabricació de medicaments genèrics, ja que suposa no poder fabricar ni emmagatzemar abans que caduqui el SPC, mentre que els competidors no europeus sí que ho poden fer. Després d'anys de posar de manifest aquest desavantatge competitiu de la indústria farmacèutica, finalment el 2 de Juliol del 2022 va entrar en vigor l'exempció del Certificat Complementari de Protecció (SPC waiver en anglès), que permet fabricar per exportar a tercers països on no hi hagi la protecció per patent o hagi expirat i també per emmagatzemar i distribuir a països de la UE en el moment que acabi el període de protecció.

4.2. CDMO: CONTRACT DEVELOPMENT AND MANUFACTURING ORGANIZATIONS

La introducció dels genèrics va afavorir el desenvolupament de les CDMOs, que són els laboratoris que donen serveis de desenvolupament i de fabricació de medicaments.

L'expiració de moltes patents de medicaments en un relativament curt espai de temps, juntament amb la necessitat dels laboratoris comercialitzadors de genèrics de tenir una cartera de productes el més

àmplia possible, va determinar la consolidació d'aquests laboratoris especialitzats a fer el desenvolupament tècnic d'un nou genèric, per així tenir el dossier del registre per poder-lo llicenciar als laboratoris comercialitzadors, per tal que aquests poguessin fer el llançament del producte en el moment de l'expiració de la patent. Aquests laboratoris són coneguts com a "one-stop shop", és a dir, laboratoris que ofereixen un dossier de registre internament desenvolupat i llest per a ser presentat i que, un cop aprovat, fabricaran pels seus llicenciataris a un preu acordat. Els llicenciataris faran la comercialització del medicament en els diferents mercats on el medicament hagi estat autoritzat. El mercat de les CDMOs d'aquest tipus està determinat pels laboratoris globals, encara que hi ha també companyies de tipus més local que poden estar especialitzades en determinats medicaments o formes farmacèutiques o en medicaments d'ús generalitzat, com comprimits o càpsules.

Paral·lelament a les "one-stop shop", van aparèixer laboratoris que oferien serveis per qualsevol fase del desenvolupament d'un nou medicament, ja fos innovador o genèric. Podem trobar companyies que donen serveis d'anàlisi, moltes vegades amb aparells molt especialitzats, de screening de fàrmacs, de síntesi de principis actius, d'assaigs clínics amb animals o amb persones a diferents parts del món, de fabricació de lots registrals o de lots per assaigs clínics i altres, amb molta especialització en el seu servei.

El desenvolupament d'aquest tipus de companyies va afavorir l'aparició de fires empresarials, que tenen com a objectiu posar en contacte empreses per trobar punts d'interès comú. Entre elles destaca, per a la seva importància a nivell mundial, la "CPhI Worldwide", que té lloc cada any des de finals dels anys 90 durant tres dies a una ciutat europea i on milers de professionals del sector farmacèutic es reuneixen. Hi estan representades més de 1.150 companyies exhibidores de 145 països diferents. Dintre de la CPhI, les CMOs i CDMOs s'agrupen en un espai anomenat ICSE, en el que les companyies ofereixen un ventall molt ampli de serveis. Aquesta CPhI es repeteix també anualment en altres parts del món com Xina, Japó, Índia, Corea, USA i països ASEAN, tot i que amb una importància en nivell de participants molt menor i amb un caràcter més local.

4.3. MEDICAMENTS BIOLÒGICS. INDÚSTRIES BIOTECNOLÒGIQUES

Abans d'entrar a comentar aquests tipus de medicaments, voldria destacar que els fàrmacs amb principi actiu d'origen químic han regnat des de finals del segle XIX i durant tot el segle XX, amb uns resultats impressionants ja que han permès tenir a disposició de la societat medicaments que han millorat i, a la vegada, han allargat la vida mitjana de la població.

Dit això, i com que estic comentant els fets que han contribuït a l'increment en la subcontractació en la indústria farmacèutica, els medicaments biològics ocupen un lloc molt rellevant, degut a l'increment en el número d'especialitats aprovades en els últims 30 anys i a la seva importància terapèutica actual i futura.

En aquests medicaments, el principi actiu és d'origen biològic i no s'obté mitjançant una síntesi química tradicional, sinó que és produït per un organisme viu o a partir d'ells.

Es caracteritzen per ser proteïnes i, com a tals, la seva estructura és molt complexa i per tant són molt més difícils de fabricar, ja que cal enllaçar milers d'àtoms diferents entre ells en un ordre determinat i d'una manera especial, fins a construir l'estructura exacta de la proteïna.

Segons la definició de l'OMS, poden ser obtinguts a partir de microorganismes, sang o altres teixits, i els seus mètodes de fabricació poden ser diversos.

Podem considerar que la història d'aquests medicaments va començar a finals del segle XIX amb el descobriment a Alemanya del sèrum antidiftèric, amb el que van començar a tractar i a curar persones afectades per aquesta malaltia. No obstant això i el descobriment d'altres fàrmacs basats en el mateix concepte, l'inici del gran desenvolupament de la nova biotecnologia podem situar-lo quasi 100 anys després, quan es va aconseguir produir una proteïna endògena d'interès terapèutic: la insulina humana recombinant, que va ser aprovada com a medicament l'any 1982.

Un altre fet de gran rellevància que va contribuir a l'expansió d'aquesta nova ciència, va ser l'obtenció d'anticossos monoclonals específics davant d'una proteïna diana. Aquest fet va donar ales al naixement d'un nou tipus d'indústria farmacèutica: les empreses biotecnològiques, que en la dècada dels vuitanta iniciaren el seu desenvolupament als Estats Units a partir de la que està considerada com la primera empresa biotecnològica de la història: GENENTECH, que va ser fundada l'any 1976. El primer anticòs monoclonal aprovat com a fàrmac va ser el Muronomab, al 1986 i successivament es van anar aprovant fàrmacs d'aquest tipus. Amb l'arribada del segle XXI, es va incrementar de forma significativa l'obtenció d'anticossos terapèutics i un fet significatiu va ser l'aprovació el 2006 del primer anticòs monoclonal totalment humanitzat (Panitumumab).

L'arribada dels fàrmacs biotecnològics va coincidir amb una certa crisi en el descobriment de nous medicaments amb principis actius de síntesi química i ja al 2010, un 20% dels nous medicaments (NMEs - New Molecular Entity) del mercat farmacèutic, eren medicaments biotecnològics. En els últims anys, la importància terapèutica d'aquests medicaments ha sigut espectacular i, actualment, el *ranking* farmacèutic corresponent a l'any 2021 dels productes farmacèutics amb més vendes a nivell mundial, inclou en les 2 primeres posicions, dos medicaments biotecnològics: Adalimumab, comercialitzat amb el nom d'Humira per Abbvie, amb 20.000 milions de dòlars, i Pembrolizumab que correspon al Keytruda de Merck&Co, amb 16.800 milions de dòlars.

A més de les empreses globals biotec, el gran desenvolupament que està tenint aquesta indústria, ha afavorit l'aparició d'un gran nombre de petites empreses ("start-ups"), algunes intentant desenvolupar una nova teràpia, bàsicament en les àrees d'oncologia, malalties infeccioses i malalties del sistema respiratori a partir d'un descobriment moltes vegades fet en un centre de recerca o universitat pública i que genera una *spinoff* d'aquestes institucions. Altres *start-ups* han nascut amb l'objectiu de donar serveis específics de fabricació del principi actiu biotec per assaigs clínics o d'altres per fer anàlisis molt especialitzats o per gestionar la realització d'assaigs clínics. Aquestes *start-ups* es financen principalment mitjançant fons provinents de convocatòries públiques, per capital privat, per empreses de capital risc

(VC-Venture Capital) i també, últimament, accedint al mercat borsari. Si ens referim concretament a Catalunya, l'“Informe Biocat 21” diu que la Bioregió (l'ecosistema de ciències de la vida i la salut a Catalunya), es considera com un dels principals *hubs* innovadors d'Europa, i aglutina 91 institucions de recerca i més de 1.300 empreses, de les quals 335 es poden considerar específicament biotecnològiques. L'informe menciona que la Bioregió genera en global el 8,7% del PIB català, dona feina a més del 8% del total de persones ocupades en el país i que la inversió en *start-ups* durant l'any 2021 va superar la barrera dels 200 milions d'euros, essent el capital risc el protagonista com a font de finançament. A Catalunya, l'entitat que representa les empreses del sector de la biomedicina i la salut a Catalunya és “CataloniaBio & HealthTech”, i a nivell espanyol és ASEBIO. Amb aquestes dades vull posar de manifest la importància social i econòmica que està tenint aquest sector en l'actualitat.

El mercat biotecnològic pot incloure actualment des de medicaments amb molt volum de facturació com els que hem comentat anteriorment (el que es coneix com a “*blockbusters*”), fins a medicaments que són utilitzats per mercats molt petits degut a la poca incidència de la malaltia que tracten. El principal inconvenient d'aquests tipus de medicaments innovadors és l'elevat cost que tenen els tractaments de les malalties en les que s'utilitzen, que poden oscil·lar entre 10.000 i més de 100.000 euros/pacient/any, fet que dificulta la seva integració en l'arsenal terapèutic dels sistemes de salut pública europea i en països amb pocs recursos econòmics.

Per la importància que van tenint aquests medicaments en els sistemes de salut dels països desenvolupats i amb la intenció de fer-los sostenibles, es van introduir (tal com va succeir amb els genèrics de medicaments amb principis actius d'origen químic) els biosimilars, que són aquells medicaments desenvolupats per ser molt similars a un medicament biològic ja existent. Si ens referim a Europa, aquest medicament biològic existent, anomenat medicament de referència, és un medicament que ja ha sigut autoritzat a la Unió Europea (UE). Una vegada vençuda la patent del medicament de referència y transcorregut el seu període d'exclusivitat, està permès comercialitzar el medicament biosimilar. Que siguin molt similars implica que el biosimilar y el seu medicament de referència són, en essència, iguals, encara que poden haver-hi petites diferències en el seus principis actius.

Aquestes petites diferències són degudes a que aquests principis actius normalment són molècules grans i complexes que s'han obtingut de cèl·lules vives. Per tot això, el desenvolupament d'un biosimilar necessita d'uns nivells d'inversió molt més elevats que els d'un genèric (entre 10 i 100 vegades més, depenent del biosimilar) ja que, en la majoria dels casos, es fa necessària la realització d'assajos clínics per demostrar que les petites diferències estructurals entre el biosimilar i l'original, no tenen rellevància a nivell clínic. El cost d'aquests assajos, juntament amb el cost de producció del principi actiu, ha estat un factor que ha incidit en el número de biosimilars fins ara desenvolupats, encara que aquesta situació s'anirà normalitzant en el futur. A la Unió Europea, el registre de un nou biosimilar es presenta d'una forma centralitzada a l'EMA, que farà una avaluació científica exhaustiva abans de donar l'aprovació per a la seva comercialització i, d'aquesta manera, garantir que la seguretat i eficàcia previstes siguin iguals a les del medicament de referència. Segons dades de BIOSIM (Asociación Española de Biosimilares), el primer biosimilar es va aprovar a Espanya el 2006 i actualment a l'any 2022, en tenim 16 d'aprovats. Crec que és important assenyalar que el grau de penetració en el mercat dels medicaments biosimilars a Espanya i altres països europeus, no ha sigut tan ràpida com el dels genèrics, i encara no tenen la mateixa quota de mercat degut a que, entre altres motius, no està encara regulada la lliure intercanviabilitat del medicament original pel biosimilar que ha de ser prescrit per la marca comercial. No obstant això, els grans estalvis que produeix la seva introducció en els sistemes de salut, farà que aquesta situació es vagi normalitzant en el futur i, molt probablement, el medicament de referència es podrà canviar a la pràctica mèdica o substituir a la practica farmacèutica, i aquest fet serà molt més ràpid en l'àmbit hospitalari, com ja està passant actualment.

Aquest creixement en el número de medicaments biotecnològics (innovadors i biosimilars), provocarà un augment en les necessitats de fabricació dels seus principis actius, així com dels productes acabats que els continguin i, conseqüentment, l'èxit dels laboratoris d'aquest sector dependrà d'estratègies adequades d'inversió, ja siguin dirigits a mercats nínxol o a mercats més generalitzats.

Voldria acabar aquest apartat fent referència a quines són les tendèn-

cies actuals del mercat biofarmacèutic, que podríem resumir en:

- **INCREMENT EN EL NÚMERO I QUANTITAT DE MEDICAMENTS BIOLÒGICS:** aquest increment en el número i en la quantitat de medicaments, ha afavorit també la creació de nous laboratoris dedicats a aquesta activitat.
- **INCREMENT DE LA COMPETÈNCIA** degut a l'aparició dels biosimilars i a la seva importància creixent en els propers anys.
- **INCREMENT EN EL NUMERO DE MEDICAMENTS ORFES:** és evident que el número de medicaments orfes, que són aquells destinats al tractament de malalties rares (que afecten a menys de 5 de cada 10.000 habitants) està augmentant. Això és degut a que per fer més atractiva la inversió dels laboratoris en aquest tipus de medicaments a Europa, s'han implementat diverses avantatges, com per exemple: comercialització exclusiva durant 10 anys, consell científic assessor sense cost i cost de registre reduït, entre d'altres.
- **INCREMENT DE LA MEDICINA PERSONALITZADA:** aquesta circumstància està canviant el paradigma de la fabricació tal com està actualment estructurada, degut a l'especificitat i personalització dels medicaments a administrar. Aquests medicaments entren dintre la categoria de "PRODUCTES DE TERÀPIA MEDICINAL AVANÇADA" (ATMPs – Advanced Therapy Medicinal Products), que comentarem seguidament per la rellevància actual i possibilitats a futur, ja que avui en dia estan en el primer pla de la innovació científica en salut.

4.4. PRODUCTES DE TERÀPIA MEDICINAL AVANÇADA (ATMPs)

En aquesta categoria, s'inclouen un grup heterogeni de productes que tenen un gran potencial per millorar la salut de les persones, i principalment ofereixen noves possibilitats pel tractament de determinades malalties per a les que el tractament amb medicaments d'origen químic o biològic no ha sigut totalment satisfactori, com per exemple les

malalties autoimmunes, càncers, trastorns genètics i d'altres.

Segons la Regulació Europea del 2007, aquests productes es poden incloure en algunes de les següents categories:

- Medicaments de teràpia gènica
- Medicaments de teràpia cel·lular somàtica
- Medicaments de teràpia tissular
- Medicaments combinats de teràpia avançada

Molts d'aquests medicaments tenen la classificació PRIME (Priority Medicines), que és una estratègia de l'Agència Europea del Medicament (EMA) per afavorir el desenvolupament de productes que es dirigeixin a una necessitat mèdica no coberta. Des del març del 2016, 71 fàrmacs han obtingut aquesta designació PRIME.

Per entendre les especificitats de cadascun d'aquests productes, faré una breu revisió de les principals característiques de cada una d'aquestes categories de medicaments:

- Medicaments de teràpia gènica.- És un medicament biològic que conté un àcid nucleic recombinat, és a dir, utilitza material genètic per regular, reparar, reemplaçar, agregar o eliminar una seqüència genètica en una persona, amb l'objectiu d'obtenir un efecte terapèutic profilàctic o diagnòstic. Les indicacions més freqüents d'aquests medicaments són les malalties d'origen genètic. En aquests tipus de medicaments no estan incloses les vacunes contra malalties infeccioses ni tampoc els àcids nucleics (oligonucleòtids per exemple).
- Medicaments de teràpia cel·lular somàtica.- És un medicament biològic que conté cèl·lules o teixits que han estat objecte de manipulació per alterar les seves característiques, funcions o propietats, amb la finalitat de ser administrat per tractar, prevenir o diagnosticar una malaltia mitjançant l'acció farmacològica, immunològica o metabòlica d'aquestes cèl·lules o teixits. Un exemple seria la utilització de cèl·lules canceroses manipulades per combatre les cèl·lules canceroses restants de l'organisme.

- Medicaments de teràpia tissular.- És un medicament que conté o està format per cèl·lules o teixits modificats i s'utilitza en persones amb la finalitat de regenerar, reparar o substituir un teixit humà. Les cèl·lules o teixits poden ser d'origen humà o animal (o tots dos) i ser viables o no viables. També pot contenir substàncies addicionals, com ara productes cel·lulars, biomolècules i altres. Un exemple seria la pell artificial utilitzada per tractar els ferits amb cremades.
- Medicaments combinats de teràpia avançada.- És el medicament que incorpora, com una part integral del producte, un o més dispositius mèdics (Medical Devices), conjuntament amb el medicament de teràpia cel·lular o tissular. Un exemple d'aquests tipus de medicaments combinats serien cèl·lules embegudes en un material biodegradable.

No obstant aquesta classificació, hi ha casos límit en la decisió de si es pot considerar o no un producte com una teràpia avançada i, en cas afirmatiu, dintre de quina categoria es pot classificar. Per resoldre aquestes problemàtiques es va crear dintre de l'EMA (European Medicines Agency) el Comitè de Teràpies Avançades (CAT – Committee for Advanced Therapies) que té, entre d'altres responsabilitats, la de donar recomanació científica sobre si es pot classificar un producte com de Teràpia Avançada (ATMPs) i en quina categoria es podria incloure, encara que principalment dona la seva opinió sobre cada producte que és presentat a l'EMA pel seu registre, abans que el Comitè responsable de l'EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) doni el seu dictamen final respecte a l'aprovació de l'Autorització de Comercialització (Marketing Authorization – MA).

La primera aprovació d'un ATMPs per part de l'EMA va ser l'any 2009, i actualment n'hi ha 15 d'aprovats, principalment de teràpia gènica. L'any 2021, dos ATMPs van ser recomanats per la CHMP per obtenir la corresponent Autorització de Comercialització. D'aquests dos, la de teràpia gènica per tractar nens amb una malaltia neuronal hereditària rara (SKYSONA, de Bluebird Bio), ha estat retirat del mercat, i aquesta retirada s'afegeix a d'altres cinc que ja ho havien estat. El motiu principal han estat raons comercials, per la manca de reemborsament públic o de les mútues privades, motivat per l'elevat cost del tractament (per exemple, ZYNTEGIO al 2022 tenia un cost

de 1,7 milions d'euros).

Per aquest motiu i també tenint en compte el *pipeline* d'aquest tipus de productes, que només tenen sentit si poden arribar a ser accessibles pels pacients, la Federació Europea d'Associacions d'Indústries Farmacèutiques (EFPIA), que agrupa tots els laboratoris innovadors, ha publicat, el gener del 2022, un document anomenat "*Shifting the paradigm for ATMPs: Adapting reimbursement and value frameworks to improve patient access in Europe*", que conté una sèrie de recomanacions per assegurar un accés sostenible pels sistemes de salut d'aquests ATMPs i promoure la seva disponibilitat pels pacients. No hem d'oblidar els elevats costos associats al desenvolupament d'aquests productes i el repte que representa pels laboratoris farmacèutics el retorn de la inversió feta, sobretot si considerem la petita mida de la població a la que va dirigida.

Una vegada que un ATMPs ha obtingut la seva Autorització de Comercialització centralitzada a Europa, la fabricació d'aquests productes ha de fer-se d'acord amb les NCFs i, amb aquesta finalitat, la Comissió Europea va publicar el novembre del 2017, una guia específica de NCFs pels ATMPs, que conté una sèrie de directrius que tenen com a objectiu assegurar que aquests nous tipus de productes terapèutics estaran produïts d'una manera consistent i controlats d'acord amb uns elevats estàndards de qualitat.

No obstant això, amb els productes de Teràpia Avançada, hi ha un camí regulatori que permet l'omissió de Registre Centralitzat Europeu, que és l'"Exempció Hospitalària" (Hospital Exemption – HE). Per a productes que no són ATMPs, hi ha també el que s'anomena "Ús en pacients designats" (Named Patient Use – NPU) i "Ús compassiu" (Compassionated Use – CU), que permeten l'accés anticipat de determinats pacients a productes en fase d'investigació pel tractament d'una malaltia per a la qual altres teràpies no han resultat efectives. Aquestes tres modalitats mencionades (HE, NPU i CU) són autoritzades a nivell nacional per les autoritats competents dels diferents països de la Unió Europea.

Si ens referim concretament a l'"Exempció Hospitalària" (HE) per un ATMPs, aquesta possibilitat regulatòria permet l'accés a un Producte de Teràpia Avançada fabricat en un hospital amb uns estàndards

de qualitat específics i d'una manera customitzada no rutinària per un malalt determinat. Aquesta modalitat d'Exempció Hospitalària ofereix l'oportunitat de desenvolupar ATMPs en contacte molt estret amb els pacients i la pràctica clínica.

Per la seva rellevància a nivell català, voldria mencionar l'aprovació rebuda com a HE per l'AEMPS el febrer del 2021, d'una teràpia amb limfòcits CAR-T, desenvolupada a l'Hospital Clínic de Barcelona pel tractament en pacients de més de 25 anys afectats de leucèmia limfoblàstica refractària, que és una malaltia amb una incidència a Europa al voltant de 1,28 casos per cada 100.000 persones. Per intentar comprendre com funciona la fabricació d'aquest medicament i la seva complexitat, primer és necessari recollir els limfòcits T del malalt mitjançant un procés anomenat afèresis, que permet filtrar i recollir els limfòcits T i tornar la resta de la sang al malalt. Seguidament, els limfòcits T es multipliquen i s'infecten amb un virus (lentivirus), que provoca una modificació genètica que afegeix el CAR (Receptor Antigen Quimèric) al limfòcit, de manera que es crea una proteïna en la seva superfície que reconeix d'una manera específica la cèl·lula cancerosa i que, quan s'administra al malalt, s'activa i es multiplica, enviant senyals a la resta del sistema immunitari de manera que es provoca la mort de la cèl·lula cancerosa. A destacar que actualment ja hi ha empreses especialitzades en oferir lentivirus amb un nivell de concentració elevat, que permeten transduir l'ADN i introduir un CAR específic als limfòcits T, creant així un limfòcit T específic. Entre elles destaca "VIVE Biotech", ubicada a Euskadi, que va ser la primera companyia espanyola de fabricació de vectors virals, i que actualment treballa amb diversos clients internacionals.

He comentat la coexistència d'aquesta dualitat regulatòria d'un Producte de Teràpia Avançada (autorització centralitzada europea i Exempció Hospitalària a nivell nacional) per explicar que això ha posat de manifest algunes dificultats i limitacions, entre les quals destaco:

- Els requeriments per rebre una HE i la seva utilització en els pacients no són uniformes en els diferents estats de la Unió Europea.
- L'accessibilitat de l'ATMP pels pacients d'altres hospitals dife-

rents a l'hospital que ha desenvolupat el producte no és la mateixa. Per exemple, a Espanya només es garanteix la llicència a l'hospital desenvolupador, encara que s'ha creat la figura de l'"Hospital de Referència" per permetre l'accés d'altres hospitals a aquesta teràpia.

- Utilització per una mateixa malaltia de productes amb Autorització Centralitzada i de productes amb HE nacional, la qual cosa provoca falta d'incentius pels laboratoris per a desenvolupar aquests medicaments.
- Perills en l'ús de teràpies cel·lulars sense evidència de la seva eficàcia i seguretat. En aquest sentit l'EMA va emetre l'abril del 2020 un escrit advertint d'aquests perills.

Com a reflexió final, diria que aquests Productes de Teràpia Avançada tenen una gran potencialitat, però a la vegada representen un gran repte ja que s'ha de buscar la manera de potenciar la seva investigació, garantint la seva accessibilitat al mercat en condicions adequades de seguretat i eficàcia. En aquest sentit, la indústria farmacèutica hauria de ser receptora d'aquesta innovació, adaptant les seves capacitats industrials amb línies de fabricació especialitzades per aquests tipus de medicaments, amb compliment de les NCF exigides i, a la vegada, buscant models de col·laboració entre el sector públic i privat, de manera que la indústria fos tractora d'aquesta innovació.

4.5 VACUNES

Voldria acabar aquest capítol dedicat a fets rellevants en la fabricació de medicaments referint-me a les vacunes, de les que se n'ha anat parlat molt últimament i que es defineixen segons l'OMS com a "aquella preparació destinada a generar immunitat contra una malaltia mitjançant l'estimulació en la producció d'anticossos".

Les vacunes es consideren com la forma més efectiva de prevenir milions de casos d'una determinada malaltia. La primera vacuna coneguda va ser la de la verola, i s'atribueix el seu descobriment a finals del segle XVIII al metge britànic Eduard Jenner. Aquest metge va

observar que les persones que munyien vaques i es contagiaven de la verola bovina, estaven protegides de la verola humana. Seguidament va inocular a un nen un fluid de les pústules de verola bovina i quan, posteriorment, li va injectar el virus de la verola humana, el nen no es va contagiar ni va tenir símptomes. D'aquí ve el nom de la vacuna, en honor dels experiments de Jenner amb les vaques.

Les vacunes funcionen imitant els virus i les bactèries que provoquen les malalties, preparant el sistema immune per reconèixer les substàncies que no són pròpies de l'organisme (conegudes com antígens) i provocant que es generin anticossos que s'uniran a l'antigen i el neutralitzaran, defensant-se així de la malaltia.

Gràcies a les vacunes s'han pogut erradicar malalties com la verola i controlar-ne d'altres com la ràbia, el còlera, el tètanus, la diftèria, la pesta, la tuberculosi, el tifus, la poliomièlitis, el xarampió, les galteres, l'hepatitis A i B, la grip i ara últimament, la COVID-19. També hi ha vacunes contra tòxics al·lèrgens com el verí de la serp o com el pol·len.

La forma d'administració més habitual es la injecció, encara que algunes s'administren amb un vaporitzador nasal o oral.

Segons l'AEMPS, les vacunes es poden classificar en:

Vacunes no combinades

Vacunes que contenen antígens d'un únic patògen o d'una sola soca de l'agent infeccios. Poden ser:

- No combinades bacterianes
- No combinades víriques

Vacunes combinades

Vacunes que contenen, en un mateix producte, antígens de diferents patògens o diferents serogrupos, serotips o ceps del mateix agent infeccios, que són administrats simultàniament. Poden ser:

- Combinades, bacterianes
- Combinades, víriques

- Combinades, bacterianes i víriques

Vacunes conjugades

Vacunes bacterianes inactivades que contenen només una fracció del microorganisme, els polisacàrids, units a una proteïna transportadora (*carrier*) que ajuda a millorar i incrementar la resposta immunitària, canviant d'una immunitat timo-independent (humoral) a timo-dependent (cel·lular, que comporta memòria immunològica). A causa de la introducció d'aquest concepte, a les vacunes no conjugades se les denomina vacunes planes.

Per la importància que han tingut en la lluita contra la pandèmia de la COVID-19, voldria fer una referència a com actuen i en que es diferencien les principals vacunes desenvolupades per combatre aquesta malaltia. Totes elles tenen en comú la seva actuació contra una proteïna del virus (proteïna S) que és clau perquè el Coronavirus SARS-COV-2 s'uneixi a l'enzim ACE2 de la cèl·lula humana i d'aquesta manera s'obri una porta d'entrada al virus que provoca la COVID-19, que d'aquesta manera, entra dins la cèl·lula. A partir d'aquest fet, les vacunes desenvolupades són de tres tipus:

- Vacunes ARN missatger.- Han representat una novetat terapèutica dintre del camp de les vacunes. Aquestes vacunes estan basades en la introducció en el nostre organisme mitjançant una injecció, d'unes nanopartícules lipídiques que contenen l'ARNm que inclou les instruccions per tal que les nostres pròpies cèl·lules fabriquin Proteïnes S, que són iguals a les del Coronavirus. El nostre sistema immune reconeix que aquesta proteïna no hauria d'estar en el nostre cos i produeix anticossos, que s'uniran a les proteïnes S del virus i el neutralitzaran, activant-se també els limfòcits T que contribueixen a la memòria immune, de manera que si la persona vacunada s'infecta més endavant, els limfòcits T de memòria reconeixeran la proteïna S del virus i el destruiran.

Les vacunes de BioNTech/Pfizer, Moderna i CureVac estan basades en aquesta tecnologia.

- Vacunes de vectors vírics.- En aquest tipus de vacunes que tam-

bé han estat utilitzades pel virus d'Ebola i el virus del Zika, s'infecta l'organisme amb un virus diferent al Coronavirus amb un ADN parcialment modificat que conté informació per fabricar la Proteïna S. Una vegada aquest virus estigui dintre de la cèl·lula i mitjançant un procés de transcripció, es faran moltes còpies de l'ARN que tindrà les instruccions per tal que les nostres pròpies cèl·lules facin les proteïnes S i, d'aquesta manera, es desencadeni el mateix sistema de protecció immunitari que he descrit anteriorment.

Les vacunes d'Astra-Zeneca/Universitat d'Oxford i de Janssen (J&J) estan classificades dintre d'aquesta categoria.

- Vacunes basades en proteïnes.- Aquest tipus de vacunes s'haurien utilitzat prèviament per les hepatitis A, B i la grip. Actuen injectant a l'organisme fragments de Proteïna S i altres components del virus, de manera que el sistema immune reacciona produint anticossos i limfòcits T.

Les vacunes de Novavax, de Sanofi/GSK i d'Hipra utilitzen aquesta tecnologia.

Com ja he comentat anteriorment, és una evidència que l'administració massiva d'aquestes vacunes ha contribuït, d'una manera molt significativa, a la lluita contra aquesta pandèmia i ha permès restablir la normalitat en els hàbits de conducta i de mobilitat de les persones a nivell mundial.

5. CONSEQÜÈNCIES DE LA COVID-19 EN LA FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS

No volia deixar de comentar les conseqüències que va tenir i està tenint actualment la COVID-19 en la fabricació dels medicaments, ja que ha posat de relleu alguns aspectes que no s'havien considerat fins a la pandèmia i la seva afectació a nivell mundial.

L'efecte immediat que va provocar la COVID-19 va ser el perill en la manca de subministrament de determinats medicaments que es con-

sideraven essencials en la gestió de la crisi sanitària ocasionada per la pandèmia. En aquest sentit, es va publicar per part de l'AEMPS el juny del 2020, un primer llistat d'aquests medicaments essencials, que es va modificar el juliol del 2021 i posteriorment el gener del 2022. Així doncs, es va valoritzar el paper de la indústria farmacèutica fabricant i comercialitzadora local, com a conseqüència de no poder-se garantir el subministrament al mercat espanyol de determinats medicaments essencials que fins a la COVID-19 eren majoritàriament fabricats a l'Índia o a la Xina, on els costos en inversions industrials i en operacions són entre un 20 i un 40% inferiors, degut principalment al menor cost de la mà d'obra i als requisits mediambientals. Per aquest motiu, l'AEMPS va assegurar-ne la seva fabricació en alguna de les 82 plantes de fabricació que hi ha actualment a Espanya pertanyents a empreses nacionals o multinacionals, que els podia fabricar al tenir aprovat el seu registre o autoritzada la seva fabricació. A la vegada, va realitzar a l'inici de la crisi, una distribució controlada d'aquests medicaments essencials entre les diferents comunitats autònomes, per tal d'evitar ruptures d'estoc. Com a resultat de tota aquesta feina, l'AEMPS va fer un monitoratge diari d'unes 1.500 presentacions d'aquests medicaments, i va fer 814 actuacions durant l'any 2020 per evitar problemes de subministrament, entre les quals hi va haver parades d'exportacions de medicaments (incloent a països de la UE), importacions de medicaments estrangers o autoritzacions de comercialitzacions excepcionals.

Per entendre les implicacions d'aquestes mesures per part de l'AEMPS i el que van representar per els laboratoris fabricants i comercialitzadors posaré l'exemple de REIG JOFRE, que havia d'informar a l'AEMPS a través de RAEFAR, amb una periodicitat determinada (a l'inici diàriament i després setmanalment), dels estocs de producte acabat dels medicaments que incloïen Cisatracuri, Midazolam o Remifentanil com a principi actiu, així com les previsions de fabricació calendaritzades que es tenien de cada una d'aquestes especialitats farmacèutiques.

Per altre banda i des dels inicis de la pandèmia, ja es va veure que el repte era aconseguir desenvolupar una vacuna o vacunes que fossin efectives contra la COVID-19 i, per això, la Comissió Europea ho va afavorir amb mesures com autoritzacions d'assaigs clínics, avaluació

accelerada de la documentació registral per a la seva possible autorització i, una vegada autoritzades, assegurar la seva producció a gran escala i garantir la seva seguretat a través de la farmacovigilància.

Amb l'objectiu de garantir als ciutadans de la Unió Europea un accés equitatiu i en igualtat de condicions de les vacunes que s'anaven a comercialitzar, es va crear per part de la Comissió Europea el juny del 2020 el que es va denominar com a “**Estratègia Europea d'Adquisició de Vacunes**”, per fer un procés de compra anticipada centralitzat amb els fabricants de vacunes Astra-Zeneca, Sanofi/GSK, Janssen, Biontech/Pfizer, Curevac/Moderna i Novavax, i d'aquesta manera assegurar la seva distribució transparent.

A finals del 2020 es van començar a distribuir les primeres vacunes, i de les cinc que han estat aprovades fins inicis del 2021, les més utilitzades han sigut les d'Astra Zeneca, Biontech/Pfizer i Moderna.

Per altre banda, per garantir el subministrament de les vacunes, les Autoritats Sanitàries van afavorir la signatura de contractes de fabricació entre els titulars de les Autoritzacions de Comercialització i fabricants locals. Si ens referim concretament a Espanya, destaca el contracte de fabricació pel producte acabat firmat entre Rovi i Moderna i, més recentment, el de CZ-Vaccines (ZENDAL) amb NOVAVAX per fabricar el principi actiu, o el d'INSUD PHARMA per fabricar els vials de les vacunes d'ASTRA ZENECA, o el de REIG JOFRE per fabricar les vacunes de J&J.

Fins ara hem parlat del que va passar i les mesures que es van adoptar durant el pic de la pandèmia. Seguidament em voldria referir a les que es van o es volen implementar com a conseqüència de les experiències viscudes en el transcurs de la mateixa.

Entre elles destaquen:

LLISTAT DE MEDICAMENTS ESTRATÈGICS

La definició d'un llistat concret de medicaments és una tasca difícil, ja que la seva composició serà depenent de l'objectiu del llistat. En aquest sentit, podríem definir 3 tipus de medicaments:

- Medicaments essencials, que d'acord amb la definició de l'OMS són els medicaments mínims necessaris per un sistema bàsic de salut.
- Medicaments crítics, que és el subgrup de medicaments essencial pels quals mai no haurien d'existir problemes de subministraments en el sistema sanitari.
- Medicaments estratègics, que és el subgrup de medicaments crítics pels que es considera necessari adoptar mesures addicionals (regulatòries, econòmiques o d'una altre índole) per garantir el seu manteniment en el mercat, tant per la seva necessitat per l'atenció bàsica de la salut com per la vulnerabilitat de la seva cadena de subministrament.

Tant en l'àmbit europeu com nacional, es va tenir com a objectiu identificar, dins del conjunt de medicaments autoritzats a Espanya per l'AEMPS o per la Comissió Europea, aquells que es podien considerar com a Medicaments Estratègics tenint en compte la seva criticitat, és a dir, la importància de la seva indicació terapèutica o de la seva vulnerabilitat en la fabricació del medicament en la cadena de subministrament. L'AEMPS va publicar el 10 de maig del 2022, un llistat que inclou 507 medicaments que contenen en la seva composició 274 principis actius. Aquest primer llistat s'anirà actualitzant progressivament i l'AEMPS anirà adoptant mesures per protegir regulatòriament aquests medicaments, estimulants l'interès de la indústria farmacèutica nacional en la seva fabricació i comercialització a Espanya.

Des del meu punt de vista, això hauria d'implicar, per part de l'Administració, donar preus de venda d'aquests medicaments que estiguessin com a mínim per sobre del seu cost total de fabricació i garantir determinades quotes mínimes de mercat a fabricants locals.

En aquest sentit voldria destacar unes declaracions fetes a la premsa per Dolors Montserrat, ex-Ministre de Sanitat i actualment Diputada al Parlament Europeu, a l'estiu del 2021 en que deia "*Estamos pagando por determinados antibióticos menos que por un paquete de chicles*". No obstant, en la situació actual de crisi, crec que és difícil que increments de preus de venda tinguin lloc a curt termini.

PROJECTE EU-FAB

Aquest Projecte sorgeix a la Comissió Europea per assegurar la producció de vacunes i altres medicaments en situacions d'emergència sanitària. D'aquí vénen les sigles FAB

En el marc del Projecte EU-FAB es va publicar el 17 de maig del 2022 una convocatòria dirigida a fabricants de vacunes de la Unió Europea que estiguéssim interessats en participar en la licitació d'un contracte marc de fabricació d'aquests medicaments. La convocatòria tenia un pressupost de 160 milions d'euros i l'objectiu era assegurar una capacitat de fabricació en cas d'emergència sanitària per un mínim de 450 milions de dosis en cada un d'aquests lots:

- Lot 1: Vacunes basades en ARNm
- Lot 2: Vacunes basades en sectors virus
- Lot 3: Vacunes basades en proteïnes

Les sol·licituds de participació en la licitació s'havien de presentar abans del 3 de juny del 2022 a la Comissió Europea i està actualment pendent de resolució.

En aquest sentit REIG JOFRE es va presentar a la convocatòria com a fabricant del producte acabat en consorci amb un fabricant espanyol del principi actiu.

PROGRAMA PERTE (Projecte Estratègic per a la Recuperació y Transformació Econòmica)

Els PERTE van ser creats pel Govern Espanyol dins del marc dels Fons "Next Generation", que és un instrument temporal de la Comissió Europea que s'ha dotat amb 750.000 milions d'euros per contribuir a la recuperació econòmica i social dels seus Estats Membres a causa de la pandèmia, i per crear les bases d'una Europa més sostenible, digital i adaptada als reptes actuals i futurs. Amb la designació de PERTE, s'identifica un sector que es considera clau pel futur de l'economia i hauria de ser un instrument de col·laboració públic/privat en el que hi participessin les administracions públiques, les empreses i

els centres d'investigació. Ja han estat aprovats 11 PERTE en àrees com el desenvolupament del vehicle elèctric i connectat, energies renovables i d'altres. Entre ells hi ha el de Salut de Vanguardia, que va ser el segon en ser aprovat pel Consell de Ministres espanyol el 30 de novembre del 2021, els objectius del qual són:

1. Fomentar la incorporació de tècniques i tecnologies innovadores pel diagnòstic i la prevenció de les malalties, amb impacte sobre la pràctica clínica i amb especial atenció a la seva aplicació en el punt d'atenció al malalt.
2. Promoure el desenvolupament de teràpies avançades des de l'àmbit acadèmic i facilitar la seva transparència a la pràctica clínica, a través de les aliances necessàries amb el sector empresarial i l'enfortiment del teixit industrial.
3. Desenvolupar una plataforma de disseny i producció industrial de medicaments i vacunes basades en ribonucleòtids amb capacitat de resposta ultra-ràpida a les necessitats de salut pública.

Dins d'aquests PERTE Salut hi ha convocatòries que ja han estat resoltes en àrees com les Teràpies Avançades, Medicina Personalitzada de Precisió i d'altres. El juny del 2022 hi ha encara una convocatòria oberta sobre "Projectes d'innovació industrial i sostenibilitat en processos i productes del sector farmacèutic i de productes sanitaris" i també d'altres de pròxima obertura.

És cert que la indústria farmacèutica esperava molt més d'aquesta convocatòria, però el fet de que hi hagi hagut un PERTE Salut ja és un fet prou rellevant, ja que implica invertir en salut.

IPCEI (Projecte Important d'Interès Comú Europeu) SALUT

Des de principis de juny del 2022, el CDTI, que és una entitat dependent del Ministeri de Ciència i Innovació, està promovent la participació de laboratoris espanyols en l'IPCEI Salut, que tindrà un pressupost d'uns 200 milions d'euros a Espanya i que té un doble objectiu: a) equipar la Unió Europea (UE) amb una indústria sanitària forta i

innovadora; b) establir capacitats duradores i innovadores per a la fabricació de productes, principalment farmacèutics.

Els projectes que es posaran en marxa en el 2022 estaran dins d'alguna d'aquestes 3 àrees estratègiques:

1. Desenvolupament de tecnologies i processos de fabricació innovadors
2. Innovació en àmbits com la resistència antimicrobiana
3. Desenvolupament de teràpies gèniques i cel·lulars

Aquesta iniciativa ha estat acollida molt més favorablement per la indústria farmacèutica.

Voldria també comentar que en l'àmbit industrial, a meitats de juny del 2022, es va obrir una "Convocatòria de l'any 2022 d'ajuts públics a Projectes d'I+D+I" per part del Ministeri de Ciència i Innovació d'Espanya, la qual, amb un pressupost de 70 milions d'euros, pretén finançar projectes de recerca industrial en col·laboració entre empreses i organismes de recerca, amb l'objectiu de formar consorcis públics/privats que afavoreixin la cooperació científica en determinades prioritats temàtiques.

Aquestes són algunes de les mesures més rellevants que s'han anat adoptant amb l'objectiu d'evitar situacions com les viscudes durant la COVID-19. Esperem i desitgem que siguin efectives i es vagin implementant d'una manera eficient.

6. ÀFRICA: L'ASSIGNATURA PENDENT

En aquesta part final del meu Discurs voldria fer una reflexió sobre l'Àfrica, un continent amb 55 països, uns 20 milions de km quadrats, una població estimada de 1.400 milions de persones i amb una diversitat molt gran, degut a l'existència de molts tipus de religions, llengües, ètnies i cultures.

Sembla una paradoxa que hagi parlat anteriorment de Teràpies Avançades, Medicaments Orfes, d'assegurar la cadena de subministra-

ment de medicaments o de vacunacions massives per la COVID-19 quan, a meitats de l'any 2022, només el 16% de la població africana està completament vacunada i, en determinats països, principalment subsaharians, hi ha part de la població que no té accés a medicaments essencials o hi ha una falta de disponibilitat d'aquests medicaments, circumstància últimament agreujada per la COVID-19 i la guerra d'Ucraïna.

Sense accés a medicaments, els africans són encara més susceptibles a les tres malalties que provoquen més morts en aquest continent: la malària, la tuberculosi i la HIV, però el que també provoca la falta de medicaments essencials és que molts pacients morin de malalties que serien molt fàcilment curables.

Hi ha diversos factors que influeixen en la falta de medicaments a l'Àfrica:

- Sector públic burocratitzat i mal gestionat que provoca procediments de subministrament ineficients, amb freqüents faltes de medicaments essencials que es prolonguen en el temps i que moltes vegades causen la compra de medicaments a un preu més elevat del que s'hauria d'haver pagat. Segons va dir Carlos Lopez, secretari de la "Comissió Econòmica de Nacions Unides per Àfrica" fins el 2016: *"Molts governs africans gasten una quantitat desproporcionada dels seus escassos recursos en el subministrament de medicaments"*.
- Falta de producció local de medicaments. Segons l'OMS, l'any 2017 només un 2% dels medicaments consumits a l'Àfrica eren fabricats en el continent, i només 37 dels 55 estats africans tenien algun tipus de fabricació local de medicaments. No obstant, per fabricar medicaments amb les garanties adequades de qualitat i seguretat, és necessari fer-ho seguint les NCF (Normes de Correcta Fabricació), i molts països africans no tenen els recursos tècnics, humans o financers per implementar-les. Per coneixement personal, posaré l'exemple d'Etiòpia, un país amb 120 milions d'habitants que només disposa de 12 plantes de fabricació de medicaments en el país, de les quals, només 4 tenen Certificat de NCF donat per l'Agència Etióp, encara que es permet que les que no el tenen, puguin seguir fabricant

per reduir d'alguna manera la dependència externa. No obstant això, aproximadament el 70% dels medicaments consumits en aquest país són importats, principalment de països asiàtics, i moltes vegades sense evidència d'una qualitat garantida.

En alguns països com Sud-Àfrica, Egipte, Marroc, Tunísia i Algèria, s'han fet progressos i s'han anat implementant fabricacions locals, essent Sud-Àfrica el principal fabricant, seguit pel Marroc que, actualment, té uns 40 fabricants locals que subministren el 70% de les necessitats de medicaments del país. En altres països com Ghana, Camerun, Kenia, Nigèria i Tanzània, també s'està desenvolupant fabricació local de medicaments.

Malgrat aquests progressos, com ja he comentat abans, encara hi ha molts països africans que no tenen els recursos per implementar una fabricació local de medicaments.

- Assequibilitat de medicaments a la població. La disponibilitat de medicaments és important, però la seva assequibilitat també és un altre factor rellevant. S'estima que en els països de l'Àfrica subsahariana, menys del 8% de la població està coberta per una assegurança de salut i que, en molts casos, no cobreix els medicaments prescrits en l'àmbit ambulatori. Malgrat això, hi ha països que estan fent passos en aquest sentit, com per exemple Etiòpia, que està invertint en expandir el seu sistema de cobertura de salut i, a la vegada, fer-lo més eficient, la qual cosa ha fet que malalties com la malària o la tuberculosi estiguin molt més controlades.

Per intentar pal·liar d'alguna manera aquesta situació, durant els últims anys s'han anat prenent mesures i algunes de les més rellevant són citades a continuació:

- Pharmaceutical Manufacturing Plan for Africa (PMPA).- Aquest pla va ser promogut per la Conferència de Cap d'Estats Africans de l'any 2007 a Accra i està actualment publicat per l'"Africa Union Development Agency" (AUDA_NEPAD). Es fa una anàlisi del sector, de les seves dificultats i reptes per acabar conclouent que la fabricació de medicaments de qualitat amb compliment de NCF a l'Àfrica ha de ser possible a nivell local, i aquest fet ha de contribuir a tenir un subministrament

de medicaments essencials sostenible i, en conseqüència, una millora en el resultat de la Salut Pública i un afavoriment del desenvolupament industrial i econòmic del país.

- African Medicines Agency (AMA). Aquesta Agència va ser creada per decisió de l'Assemblea de Caps d'Estat de la Unió Africana el febrer del 2019. Entre els seus objectius prioritaris hi ha l'harmonització del reconeixement mutu en les autoritzacions de comercialització de medicaments entre països i, d'aquesta manera, millorar l'accés a medicaments de qualitat, segurs i eficaços. A l'octubre del 2021, 15 països Africans van ratificar la creació d'aquesta Agència, que va entrar en vigor el novembre del 2021.
- PARTNERSHIP FOR AFRICAN VACCINES MANUFACTURING.- És una altra iniciativa de l'"African Union Development Agency" feta el desembre 2021 amb l'objectiu de facilitar la fabricació de vacunes a l'Àfrica i la seva aprovació regulatòria. Aquesta iniciativa és similar a la de la Unió Europea que per mitjà de Team Europe, que juntament amb altres *partners* com els Estats Units i el Banc Mundial, han acordat amb el Govern del Senegal el juliol del 2021, la construcció d'una planta de fabricació de vacunes contra la COVID-19 i altres malalties endèmiques.
- EU-AFRICA BUSINESS FORUM i similars.- El Febrer del 2022, es va celebrar a Brussel·les i en un format semi-presencial, la seva setena edició, amb l'objectiu d'afavorir els contactes i d'explorar oportunitats d'inversió amb participants de diversos països i sectors, entre els quals hi havia el sector farmacèutic. Entre les iniciatives resultants del sector farma, està l'organització de diversos seminaris online entre el maig i el juny del 2022 per ajudar a entendre els mercats i quin pot ser el futur sector.

Aquestes són algunes de les iniciatives que s'han estant duent a terme. Espero i desitjo que ajudem a millorar l'actual situació que entenc hauria de ser una prioritat, tant del sector públic com del privat a curt mig termini, amb la finalitat que els països africans tinguin més auto-

nomia en la fabricació de medicaments i, en conseqüència, es millori el seu subministrament a nivell local.

7. CONCLUSIONS

A continuació, relaciono el que entenc són les conclusions més rellevants de tot el que he anat comentant:

- La indústria de la fabricació del medicament ha sofert una gran transformació des de l'inici del segle XX, que ha anat paral·lela al gran nombre de nous descobriments de medicaments, tant d'origen químic com biològic.
- La implementació de les Normes de Correcta Fabricació (NCF) i bones pràctiques associades (bones pràctiques de laboratori, bones pràctiques clíniques, bones pràctiques de distribució, bones pràctiques de farmacovigilància) ha estat essencial per garantir la qualitat, eficàcia i seguretat dels medicaments fabricats.
- A partir dels anys 90, l'aparició de les Noves Tecnologies i de sistemes informàtics cada vegada més poderosos com programes MRP en la planificació de la producció i LIMS en la gestió de la qualitat, han permès millorar la productivitat i l'eficiència de les plantes de fabricació i assegurar el compliment regulatori i normatiu.
- La possibilitat que van donar les NCF de fabricar medicaments amb un tercer i la sectorització de processos que ha tingut lloc en el sector farmacèutic, ha afavorit l'aparició de laboratoris especialitzats en fabricació i/o desenvolupament, que es coneixen amb els acrònims CMO i CDMO, i que han experimentat un gran creixement amb l'aparició dels medicaments genèrics i els biosimilars.
- L'harmonització regulatòria o el reconeixement mutu ha afavorit la globalització i l'accés més ràpid dels medicaments a la població, encara que pels medicaments de Teràpia Avançada, cal resoldre'n el seu l'accés sostenible per tal de no endarrerir la seva comercialització.
- L'aparició de medicaments biològics ha estat un gran avenç i ha representat un fet molt rellevant per la terapèutica, tal i com

s'ha demostrat amb el gran número d'especialitats aprovades en els últims anys i tal com demostra el fet que els medicaments amb més facturació actual a nivell global siguin d'aquest tipus.

- El paradigma actual de la fabricació de medicaments pot estar canviant amb l'aparició dels Productes de Teràpia Medicinal Avançada, per la seva especificitat i personalització del medicament a administrar.
- La pandèmia provocada per la COVID-19 ha posat de manifest riscos en el subministrament de medicaments, així com riscos d'altres tipus. Això ha afavorit actuacions conjuntes de la Comissió Europea per prevenir, a futur, perills en l'abastiment de fàrmacs, així com en el desenvolupament de programes d'ajuda per afavorir els països afectats per la crisi de la COVID-19 i, actualment, per la guerra d'Ucraïna.
- En molts països del continent africà hi ha manca d'accés a medicaments essencials, circumstància empitjorada per la falta de fabricació local d'aquests medicaments. Algunes iniciatives s'estan prenent en aquest sentit, però hauria de ser una prioritat global millorar l'actual situació.

Amb aquestes conclusions arribo al final del meu Discurs. Durant el mateix, he intentat posar de manifest la importància de la indústria de fabricació de medicaments, tant siguin innovadors que permetin nous tractaments com genèrics o biosimilars que contribueixin a la sostenibilitat del sistema o el seu accés en països no desenvolupats. Espero haver-ho aconseguit.

MOLTES GRÀCIES.

8. BIBLIOGRAFIA

REFERÈNCIES BIBLOGRÀFIQUES DE LA RAFC

Diferents membres d'aquesta Reial Acadèmia han referenciat aspectes i han fet comentaris sobre la temàtica de la fabricació industrial de medicaments, que m'han servit per tenir un millor coneixement d'alguns dels punts desenvolupats en el meu Discurs.

Con a reconeixement, passo a referenciar els següents Discursos:

- “Veinticinco años de evolución del medicamento”. Santiago Cuéllar Rodríguez. 2009
- “Medicamentos genéricos para un futuro sostenible”. Montserrat Almirall Bolibar. 2009
- “Reptes per a l'Aprenentatge dels Farmacèutics d'Indústria al segle XXI”. Martí Pujol i Forn. 2010.
- “Las GMPs del Siglo XXI”. Ramón M. Esquerdo López. 2011
- “El Medicament: Farmacoterapèutica i/o Economia”. Javier Font Salgado. 2013
- “La Documentació a la Indústria Farmacèutica”. María Rosa Buhigas i Cardó. 2016
- “Evolución de los Retos en la Industria Farmacéutica. Las metas de la carrera industrial”. Santiago Alsina Carrera. 2016
- “La Calidad por el Diseño en el Desarrollo y Producción Farmacéutica”. Enrique Jó Cardoso. 2016
- “El Departament de Control Biològic d'una Indústria Farmacèutica i la seva evolució”. Francesca Niubó Prats. 2017
- “Els medicaments i la Millora de la Salut”. Carlos Lens Cabrera. 2018

- “Pasado, Presente y Futuro de la Farmacoterapia”. Santiago Grau. 2019
- “La investigación en la Industria Farmacèutica”. Pere Berga Martí. 2022

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- www.aemps.gob.es (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS)
- www.ema.europa.eu (EUROPEAN MEDICINES AGENCY)
- www.who.int (WORLD HEALTH ORGANIZATION)
- <https://ec.europa.eu> (EUROPEAN COMMISSION)
- www.fda.gov (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION / USA)
- <https://boe.es> (BOLETIN OFICIAL DEL ESTADO / ESPAÑA)
- <https://european-union.europa.eu> (UNION EUROPEA)
- www.ifpma.org (AFRICAN MEDICINES AGENCY)
- <https://au.int> (AFRICAN UNION)

BIBLIOGRAFIA ESPECÍFICA

1. “Evolución de la Calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa de registro Farmacéutico”. Tesis Doctoral. María Rosa Buhigas i Cardó. 2012
2. “Advanced Biopharmaceutical Manufacturing. And Evolution Underway”. Report from DELOITTE. 2015
3. “Análisis del Mercado de los CMO de estériles en Europa”. Informe de MANAGEART. 2016
4. “Update on the European Pharmaceutical Sector”. Report from JEFFERIES. 2017

5. “La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics”. Publicació de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2018
6. “Global Pharmaceutical Contract Manufacturing Organization (CMO). Market (2021-2026)”. Report from MORDOR INTELLIGENCE, 2021
7. “The Pharmaceutical Industry in Figures”. Report from EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). 2021
8. “Impacto de la Industria de Medicamentos Genéricos en la Economía Española”. Informe AESEG (Asociación Española Especialidades Genéricas). 2022
9. “Estrategia Farmacéutica Europea: Retos y Oportunidades”. Universitat Barcelona/Farmaindustria. Formació Contínua IL-3. 2022
10. “El Sector de Ciències de la Vida i la Salut a Catalunya”. Informe de la Bioregió 2021. Catalonia Bio & Healthcare / Acció – Generalitat Catalunya. 2022

