



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. MARTA ESPAÑOL FABREGAT
CELEBRAT EL DIA 12 DE NOVEMBRE DE 2025

BARCELONA
2025

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI EMÈRIT
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. MARTÍ PUJOL FORN

REGULACIÓ DELS MEDICAMENTS A EUROPA, PRESENT I FUTUR

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. Marta Español Fabregat

Celebrat el dia 12 de novembre de 2025

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari Emèrit

Excel·lentíssim Sr. Dr. Martí Pujol Forn

Barcelona
2025

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



**Diputació
Barcelona**

Amb la col·laboració de la
Diputació de Barcelona

Dipòsit legal: B-15896-2025
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari Emèrit
Excel·lentíssim Sr. Dr. Martí Pujol Forn

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i Senyors,**

L'ingrés d'un nou acadèmic en aquesta corporació és un acte solemne i protocol·lari. La Junta de Govern m'ha encomanat fer la presentació del nou acadèmic corresponent Marta Español Fabregat, encàrrec que faig amb molt de gust per la circumstància de ser un dels tres acadèmics signants de la proposta d'admissió i per la bona amistat que ens uneix amb la Marta des de que es va incorporar al Departament de Registres dels Laboratoris Reig Jofre i com a membre de la CCAA del Programa de Formació d'Indústria Farmacèutica d'IL3, Institut de Formació Continua de la UB.

La Dra. Marta Español va estudiar batxillerat a Montblanc. Va estudiar a la Universitat de Barcelona. És llicenciada en Farmàcia (any 1995) i llicenciada en Bioquímica (any 1994). És Doctora en Bioquímica (any 1999) per la seva tesi titulada *Importància de la Glicerol Fosfat Deshidrogenasa Mitocondrial a la Diabetes Mellitus*, la qual va obtenir el premi Leandre Cervera atorgat per L'institut d'Estudis Catalans a la millor tesis doctoral. També té un màster en Indústria Farmacèutica del CESIF.

La Marta va començar la seva carrera professional com a Tècnic de Registres a Boehringer Ingelheim l'any 2001. Els anys 2001 i 2002 va treballar a l'AEMPS com a responsable de l'avaluació de sol·licituds de medicaments dins del Departament d'Antibiòtics. Des de l'any 2002 treballa als Laboratoris Reig Jofre, primerament com a Tècnic de Registres, i posteriorment com a Directora de Registres, Directora

Tècnica suplent, Directora Global de Registres i Relacions Internacionals i cap dels directors de Farmacovigilància i Accés al Mercat.

Entre el 1996 i el 2004, és autora de 13 publicacions en revistes internacionals i entre el 1996 i el 1999, ha presentat 9 comunicacions a diferents congressos i simposis, sempre relacionats amb temes propers a la seva tesi doctoral.

Ha obtingut el Premi a la millor comunicació oral de la Sociedad Española de Endocrinología (1997) i, com ja he dit abans, el Premi Leandre Cervera a la millor tesi doctoral (2001).

Investigadora principal a la Université Libre de Bruxelles (1998). Investigadora postdoctoral de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer de l'Hospital Clínic de Barcelona (1999-2001).

Professora al Departament d'Endocrinologia de l'Hospital Clínic de Barcelona (1996-2001), Professora al màster de la Pompeu Fabra en Indústria Farmacèutica i Biotecnològica (2013-2018), Professora al Master de Talento Ephos (Màster d'Indústria Farmacèutica i Biotecnologia) (2022), Professora i tutora del Màster d'ESAME des del 2021 (Master de Formación Permanente de Desarrollo, Producción, Fabricación, Control, Garantía de Calidad y Registros de Medicamentos).

La Dra. Marta Español és ponent habitual en diferents cursos i simposis regulatoris.

Membre des del 2006 dels Grups de Registres de les associacions de Farmaindustria, AESEG i ANEFP. Des del 2023 és membre de la CCAA del Programa de Formació d'Indústria Farmacèutica d'IL3, Institut de Formació Continua de la UB. És membre extern del tribunal de Beques i Premis del COFB (2024) i membre de l'Aliança de Medicaments crítics de la Comissió Europea (2024).

Aquest repàs biogràfic ens permet endevinar alguns trets de la personalitat i del caràcter de la Dra. Marta Español, com per exemple que li encanta la seva feina de Registres de Medicaments on, a més de la seva activitat professional, col·labora amb la Comissió Europea

i associacions com Farmaindustria; que li agrada molt la formació i l'educació, essent professora de diferents màsters i formant part de comissions per programes de formació i concessions de beques i premis; i també que li agrada la investigació científica, que li ha permès obtenir un doctorat, publicar en revistes de primer nivell i presentar comunicacions en diferents jornades nacionals i internacionals. Vull destacar en resum el seu compromís en totes les seves tasques més enllà de les purament professionals.

Com a persona, la meua percepció particular és que la Marta té molt bona capacitat de relació, que és una persona positiva i amb un remarkable sentit de l'humor. A més, com ella mateixa confessa, “la millor manera d'aclarir la meua ment” és caminar per la muntanya. Jo, que visc al peu del Montseny, no puc estar-hi més d'acord.

Em consta també que la Marta no té mai un no per ningú, i que sempre té un somriure per tothom.

La Dra. Marta Español pot aportar a la nostra Acadèmia, els valors propis de les persones que han treballat en investigació, en tasques d'administració sanitària i en diferents àrees de la Indústria Farmacèutica com Registres, Farmacovigilància i Accés al Mercat, com poden ser la meticulositat, l'autoexigència individual, el treball en equip i el compromís ètic.

Segur que la seva incorporació serà molt positiva per la RAFC.

Per acabar la meua intervenció, demano a l'Excel·lentíssim Sr. President que, una vegada hagi llegit els discurs reglamentari, li imposi la medalla i li entregui el diploma d'acadèmic corresponent.

**REGULACIÓ DELS MEDICAMENTS
A EUROPA, PRESENT I FUTUR**

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides Autoritats acadèmiques i professionals,
estimats familiars, amics i companys,
senyores i senyors**

Preàmbul

Vull agrair al president de l'Acadèmia, el Dr. Joan Permanyer Fàbregas, a la secretària general, als membres de la Secció tercera que em varen votar i, particularment, als Acadèmics Numeraris, Dra. Teresa Capell, Dra. Esther Marín, i a l'Acadèmic Numerari Emèrit, Dr. Martí Pujol, la seva disposició a acceptar la meva candidatura per formar part d'aquesta prestigiosa institució com a acadèmica corresponent.

També voldria agrair als Il·lustres Dr. Ignasi Vilà i Dr. Enric Jo, la seva confiança en mi en aquest moment tan important i emocionant de la meua vida.

És per a mi un gran honor i una satisfacció personal, entrar a formar part de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Són moltes les persones, dins l'àmbit professional, a qui he d'agraciar haver arribat fins aquí.

Primerament, al Dr. Ramon Gomis, director de la meua tesi doctoral. Li agraeixo molt sincerament tots els anys que vaig estar amb ell i el seu equip, investigant a l'IDIBAPS.

Posteriorment, ja treballant a la indústria farmacèutica, vaig tenir l'oportunitat d'anar a treballar a *l'Agencia Española del Medicamen-*

to y Productos Sanitarios, a Madrid. Allí va ser on vaig poder aprendre com s'avaluava el dossier de registre d'un medicament, gràcies a l'Esperanza Porqueras i en Francisco Salmerón, ambdós ja traspasats. Però hi vaig deixar companys que admiro profundament.

Va ser precisament quan vaig tornar de Madrid que vaig entrar a treballar al Laboratori Reig Jofre, S.A, al Departament de Registres liderat per la Sra. Isabel Reig, laboratori on actualment estic exercint la meva activitat professional.

A la Isabel li vull agrair tot el que he après a nivell de registres a la vegada que la gran amabilitat i sinceritat que la caracteritza. Isabel, ha sigut un plaer poder treballar amb tu tots aquests anys.

Al Laboratori Reig Jofre, S.A. és on he desenvolupat la major part de la meva carrera professional, passant des de tècnic de registres fins a directora global de Registres i Relacions Institucionals.

Estic molt agraïda als meus companys i els tinc un gran respecte professional i, per por de deixar-me algú, prefereixo no personalitzar tot i que voldria fer una menció especial als equips de Registres, Farmacovigilància i Accés al Mercat, gràcies a tots per ajudar-me a créixer, dia a dia.

Tampoc voldria deixar de mencionar al meu cap i CEO de la companyia, Ignasi Biosca. Ignasi, gràcies per deixar-me fer i animar-me sempre a volar més alt.

No voldria deixar de transmetre el meu agraïment als companys de professió dels diferents grups de treball i comissions avaluadores en que participo. També als companys i alumnes dels màsters que imparteixo.

Dins l'àmbit personal voldria agrair als meus pares l'amor i el recolzament que he rebut d'ells, en tot moment. Al meu pare, ja traspassat, li faria molta il·lusió ser avui aquí.

A la meva germana Maria Rosa i parella corresponent, a les meves nebodes, pels moments compartits i per saber que sempre els tinc

incondicionalment amb mi.

Als meus sogres Ramona i Josep, ja traspassat, als meus cunyats i nebots, per haver-me acollit i fer-me sentir part de la família.

A tots els meus amics i amigues, que m'ajuden a definir-me com a persona i a gaudir d'estones inoblidables.

Finalment i d'una manera molt especial, vull agrair al meu marit Ramon, que m'ha fet costat més de 30 anys, sempre amb respecte, i amb qui desitjo poder envellir. A les meves filles Aina i Mariona, que son la il·lusió que ens mou cada dia.

També vull agrair molt sincerament a tots els que sou avui aquí, acompanyant-me en aquest acte, així com als que hi estan connectats en remot.

Moltes gràcies.

Introducció

La meua trajectòria professional s'ha centrat majoritàriament en el món de la regulació farmacèutica i registre dels medicaments.

Durant tots aquests anys he tingut l'oportunitat de treballar amb més de setanta països de tot el món i, per tant, aprendre i experimentar els diferents procediments de registre de medicaments de cada país. Però he cregut convenient centrar el discurs d'avui en la regulació que ens aplica, que és l'europea, que tot i ser específica d'Europa, és bastant extrapolable a qualsevol altre país del món.

A la Unió Europea tenim una població d'aproximadament 477 milions de persones i 24 llengües oficials.

La Unió Europea ha desenvolupant un mercat únic a través d'un sistema legislatiu normalitzat, aplicable a tots els estats membres. Per tant, quan un país s'adhereix a la Unió Europea es compromet a complir l'establert a la legislació europea.

La legislació europea en matèria de registre de medicaments, es regula a través d'una xarxa d'autoritats reguladores ⁽¹⁾ corresponents als trenta països de l'espai econòmic europeu (vint-i-set estats membres de la Unió Europea més Islàndia, Liechtenstein i Noruega), juntament amb la Comissió Europea i l'Agència Europea del Medicament (EMA). Noruega, Islàndia i Liechtenstein tenen un acord amb la Unió Europea en matèria de medicaments que els iguala als altres estats membres.

Es recolzen en més de quatre mil experts i tots ells col·laboren en l'avaluació dels medicaments, el seguiment de la seguretat i la resposta a les emergències de salut pública. Mitjançant aquesta col·laboració entre els estats membres es garanteix una regulació eficient i efectiva dels medicaments.

1. Classificació dels medicaments en funció del seu origen

Tal i com estableix la directiva 2001/83/CE ⁽²⁾, a l'article 1, un medicament és tota substància o combinació de substàncies que tenen

propietats curatives o preventives, o bé que s'administren per establir el diagnòstic mèdic, o restablir, corregir o modificar les funcions fisiològiques.

El mateix article 1, defineix com a substància activa qualsevol matèria que pugui tenir un origen humà, animal o químic.

Els medicaments d'origen químic, és a dir les matèries químiques naturals o bé els productes químics de transformació i síntesi, són la gran majoria dels medicaments autoritzats actualment, i la substància activa acostuma a tenir una massa molecular inferior a 1.000 Daltons.

Els medicaments biològics, en canvi, es defineixen com aquells medicaments que tenen, com a materials de partida, substàncies d'origen biològic com ara microorganismes, òrgans i teixits d'origen vegetal o animal, cèl·lules o fluids (incloent-hi sang i plasma) d'origen humà o animal, o bé dissenys cel·lulars biotecnològics (substrats cel·lulars, siguin o no recombinants, incloses les cèl·lules primàries).

Des de fa uns anys s'ha hagut de legislar també sobre els medicaments de teràpia avançada. Són medicaments basats en gens (teràpia gènica), cèl·lules (teràpia cel·lular) o teixits (enginyeria tissular) que inclouen productes d'origen autòleg, al·logènic o xenogènic.

El marc legal d'aquests medicaments el constitueixen el Reglament n° 1394/2007 ⁽³⁾ i el Reial Decret legislatiu 1/2015 de 24 de juliol ⁽⁴⁾, que transposa la Directiva 2001/83/CE per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà.

A diferència de la majoria dels fàrmacs que se sintetitzen químicament i es coneix la seva estructura, la majoria dels medicaments biològics són mesclades complexes que no són fàcils d'identificar o caracteritzar. Els productes biològics, inclosos els fabricats per biotecnologia, solen ser sensibles a la calor i susceptibles a la contaminació microbiana. Per tant, cal utilitzar principis asèptics des dels passos inicials de fabricació, cosa que també contrasta amb la majoria dels medicaments convencionals.

2. Què és una autorització de comercialització d'un medicament?

La legislació europea obliga els estats membres a actuar conforme els mateixos requisits en relació amb l'autorització de medicaments. Per tant, existeix un procediment d'autorització de medicaments que garanteix la qualitat, seguretat i eficàcia, necessàries perquè puguin ser comercialitzats.

Tal i com estableix la directiva 2001/83/CE ⁽²⁾, a l'article 6.1, no es podrà comercialitzar cap medicament a un estat membre sense que l'autoritat competent d'aquest estat membre hagi concedit una autorització de comercialització. I per tal d'obtenir l'autorització de comercialització d'un medicament, es presentarà una sol·licitud de registre.

Entenem com a autorització de comercialització la decisió emesa per l'autoritat competent en base al dossier tècnic. I el titular de l'autorització de comercialització ha d'estar establert dins l'espai econòmic europeu.

La mateixa directiva 2001/83/CE estableix la documentació que s'ha d'aportar per demostrar la qualitat, seguretat i eficàcia, necessàries per obtenir l'autorització de comercialització. Aquest punt l'amplia-rem més endavant.

3. Procediments de registre de medicaments

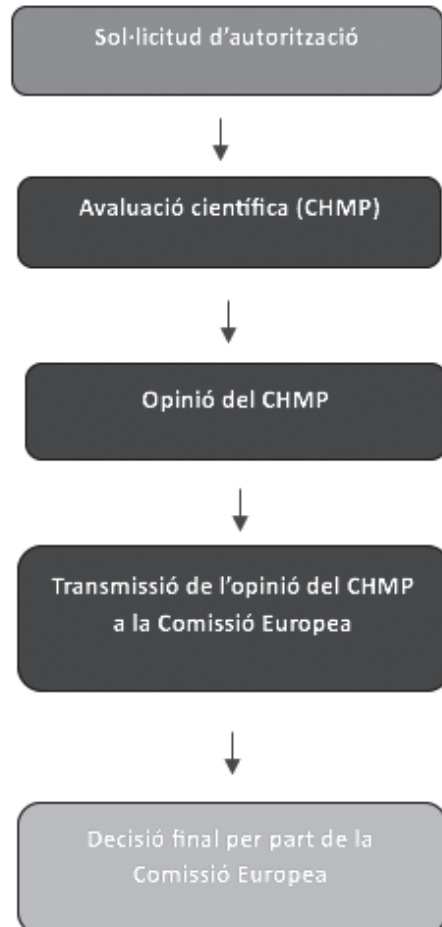
Hi ha diferents procediments de registre de medicaments dins d'Europa ⁽⁵⁾. El primer procediment que mencionaré és el **procediment de registre centralitzat**. Aquest procediment permet registrar un medicament a tots els estats membres de la Unió Europea, mitjançant una única sol·licitud presentada a l'Agència Europea del Medicament (EMA) ⁽⁶⁾.

Un cop presentada la sol·licitud de registre, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) realitza l'avaluació científica i formula una recomanació a la Comissió Europea sobre la concessió o no

de l'autorització de comercialització. És la Comissió Europea i no l'agència europea del medicament, que en base a aquesta recomanació, emet l'autorització de comercialització del medicament. I, un cop publicada la decisió de la Comissió Europea, s'obté l'autorització de comercialització a tots els països de la UE.

Això és degut al fet que l'Agència Europea del Medicament, d'acord amb les lleis europees, no té autoritat per emetre l'autorització de comercialització; el seu paper és tan sols de recomanació a la Comissió Europea, en qui recau la decisió legal sobre si un medicament pot ser autoritzat o no.

Esquema del procediment de registre centralitzat:



Quan es presenta una sol·licitud d'autorització per un producte que és considerat d'alt interès per la salut pública, el sol·licitant pot demanar una avaluació accelerada d'acord amb l'article 14 ⁽⁹⁾ del Reglament 726/2004 ⁽⁷⁾.

El procediment de registre centralitzat és obligatori pels medicaments amb nous principis actius destinats a tractar algunes malalties concretes com son la síndrome de la immunodeficiència adquirida, càncer, diabetis, malalties neurodegeneratives, malalties autoimmunes i altres disfuncions immunològiques així com malalties virals. També és obligatori pels medicaments destinats a malalties orfes, medicaments derivats de processos biotecnològics o medicaments de teràpia avançada.

No tots els medicaments autoritzats dins de la Unió Europea, estan inclosos en l'àmbit del procediment centralitzat, sinó que la gran majoria s'autoritzen mitjançant altres procediments de registre.

Quan una empresa vol registrar un medicament a diversos estats membres, però no a tots, pot utilitzar els procediments de registre descentralitzat i de reconeixement mutu.

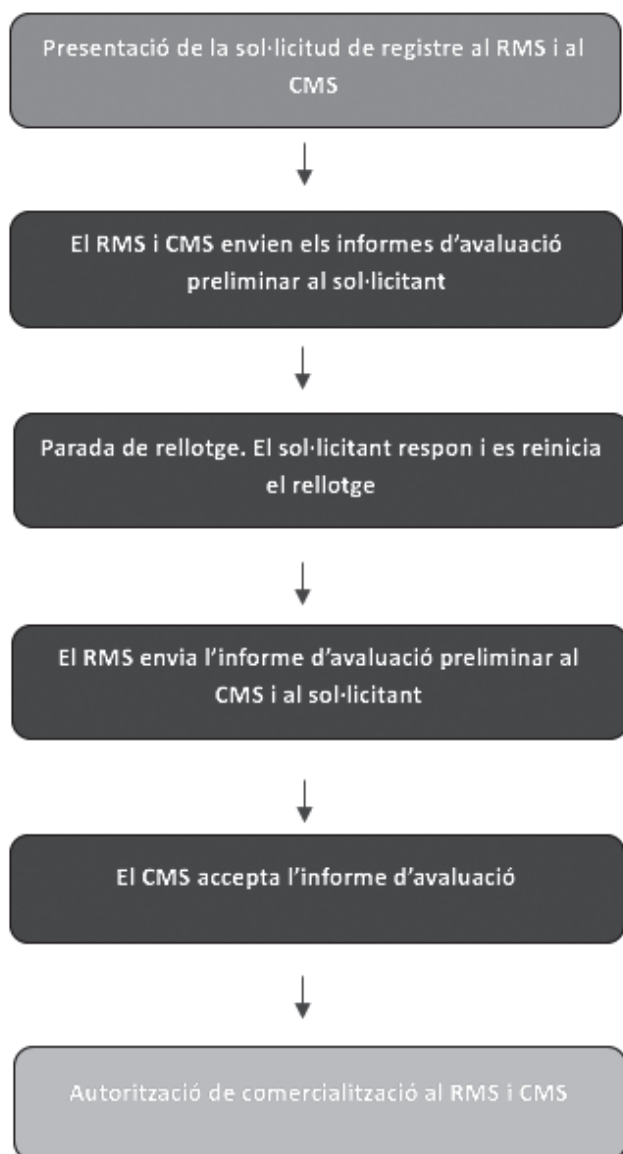
El **procediment de registre descentralitzat**, permet registrar un medicament de forma simultània a diferents estats membres de la Unió Europea, sempre que no s'hagi autoritzat prèviament a cap altre país de la Unió Europea ni s'hagi utilitzat el procediment de registre centralitzat.

La sol·licitud de registre es presenta a cada estat membre on es vol comercialitzar el medicament i s'escull un dels països com a estat membre de referència (RMS). L'estat membre de referència serà el que farà d'interlocutor entre els altres estats membres (CMS) i l'empresa sol·licitant.

Aquest procediment consta de dues fases, la fase europea i la fase nacional. La fase europea és la fase en la qual s'avalua la qualitat, seguretat i eficàcia del medicament per part de tots els estats membres. I un cop tancada favorablement aquesta fase, comença la fase nacional on cada país emetrà localment l'autorització de registre. Per tant,

en aquest cas, la competència de l'autorització de comercialització, recau sobre les autoritats sanitàries nacionals, no sobre la Comissió Europea.

Esquema del procediment de registre descentralitzat

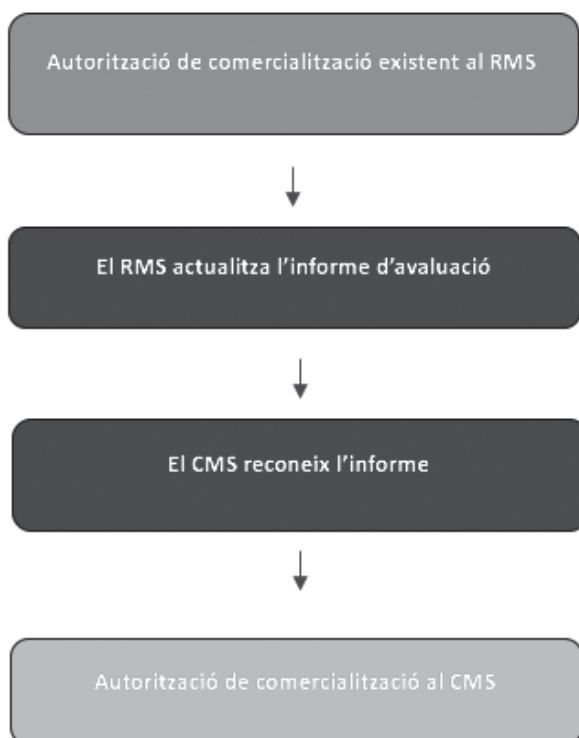


Ara bé, quan una empresa ja té un medicament autoritzat a un estat membre de la Unió Europea, pot utilitzar el **procediment de registre de reconeixement mutu** per ampliar l'autorització a altres estats membres.

Aquest procediment, igual que el procediment descentralitzat, consta de dues fases, la fase europea i la fase nacional. La fase europea és la fase en la qual s'avalua la qualitat, seguretat i eficàcia del medicament per part dels estats membres que s'afegeixen a l'avaluació. Un cop tancada favorablement la fase europea, comença la fase nacional on cada país emetrà localment l'autorització de registre, per tant, la competència de l'autorització de comercialització, recau de nou sobre les autoritats sanitàries nacionals.

No oblidem que en aquest cas, el medicament ja el tenim autoritzat en un estat membre, diferent del procediment descentralitzat on encara no tenim l'autorització a cap país.

Esquema del procediment de registre de reconeixement mutu



I finalment, existeix el **procediment de registre nacional**.

Aquest procediment tan sols s'escull quan una empresa decideix registrar i comercialitzar un medicament en un únic estat membre.

En tots els procediments de registre, les normes i requisits aplicables als medicaments són similars. I en un exercici de transparència per part de les autoritats sanitàries, es publica l'informe públic europeu d'avaluació (EPAR) per cada medicament que s'ha avaluat, independentment que el resultat sigui favorable o desfavorable.

4. Quines entitats intervenen en l'avaluació i autorització dels medicaments?

Primer de tot parlarem de l'**Agència Europea del Medicament**, més comunament anomenada **EMA** i del seu paper en matèria d'avaluació i registre de medicaments.

La funció principal de l'Agència Europea del Medicament és protegir i promoure la salut humana i animal, mitjançant l'avaluació i seguiment dels medicaments de la Unió Europea.

L'EMA es va crear l'any 1995 per garantir un ús més adequat dels recursos que es disposaven en matèria d'avaluació, principalment de medicaments innovadors, i per supervisar la farmacovigilància dels medicaments a tot Europa.

Inicialment, es va ubicar al Regne Unit, concretament a Londres, però a causa del Brèxit es va moure a Amsterdam, on té la seu actualment.

Té encomanades les funcions de:

- Facilitar el desenvolupament i l'accés als medicaments
- Avaluar les sol·licituds de comercialització
- Seguir la seguretat dels medicaments al llarg del seu cicle de vida
- Proporcionar informació als professionals sanitaris i als pacients

Tot això ho fa gràcies a uns experts que participen en els diferents comitès científics, grups de treball, grups d'assessorament científic i altres grups consultius.

Els experts són seleccionats en funció dels seus coneixements científics o de la seva experiència en una malaltia específica i no poden tenir interessos financers o d'altres tipus, en el sector farmacèutic.

Els comitès científics de l'EMA son :

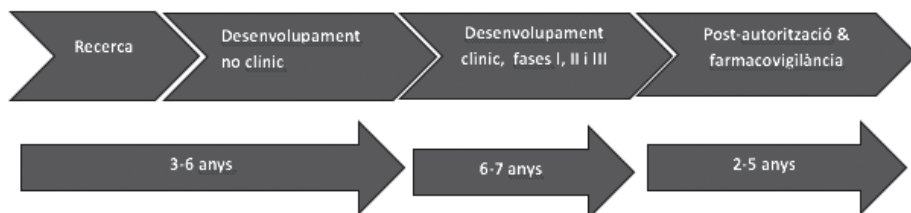
- Comitè de Medicaments d'Us Humà (CHMP)
- Comitè per l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC)
- Comitè de Medicaments d'Ús Veterinari (CVMP)
- Comitè de Medicaments Orfes (COMP)
- Comitè de Medicaments a base de Plantes (HMPC)
- Comitè de Teràpies Avançades (CAT)
- Comitè Pediàtric (PDCO)

Perquè un medicament estigui disponible al mercat, prèviament s'ha de desenvolupar. Desenes de milers de substàncies són investigades cada any i tan sols un petit nombre d'elles arribaran a ser provades en pacients, i tindran resultats prou bons per arribar al mercat.

Durant el seu desenvolupament, els medicaments s'analitzen inicialment al laboratori per tal d'entendre com actuarien un cop administrats. Després es proven en humans, on s'avaluen el seus beneficis i els seus efectes secundaris.

L'avaluació en humans es fa mitjançant tres fases successives d'assaigs. Els assaigs de fase I, que impliquen un nombre reduït de voluntaris sans, és on es confirma que el medicament es comporta com s'esperava a les proves de laboratori. Els assaigs de fase II, que involucren un nombre petit de pacients, són per obtenir més informació sobre la dosi a utilitzar. I els assaigs de fase III, on ja s'involucra un nombre més gran de pacients, tenen l'objectiu de comparar el medicament amb altres tractaments i determinar com funciona. En malalties rares, com que afecten un nombre reduït de pacients, els assaigs de fase III no sempre es poden dur a terme, o només poden involucrar un nombre molt reduït de pacients.

Les diferents fases del desenvolupament d'un medicament així com una estimació dels anys requerits per cada fase, es resumeixen a continuació en aquest diagrama.



L'EMA impulsa el desenvolupament, traduint els avenços de la ciència en medicaments que suposen un benefici per la salut dels pacients. Especialment, en medicaments d'ús pediàtric i en els destinats a tractar malalties rares.

Com ho fa, això? Ho fa a través dels assessoraments científics. Durant el desenvolupament d'un medicament, el desenvolupador pot demanar consell a l'EMA sobre el disseny dels estudis que planteja fer, per tal de generar una informació robusta que permeti demostrar que el medicament és de qualitat, segur i eficaç. En la mateixa línia, l'EMA desenvolupa guies científiques que donen directrius sobre com desenvolupar un medicament. Per tant, els assessoraments científics complementen en casos específics, les guies existents.

I les autoritats nacionals competents? Com es coordinen en l'avaluació de procediments de registre nacional, reconeixement mutu i procediment descentralitzat?

Les autoritats nacionals competents responsables de la regulació dels medicaments d'ús humà i veterinari, en els diferents estats membres de la Unió Europea, es coordinen a través de la Xarxa de Caps de les Agències de Medicaments (Heads of Medicines Agencies), coneguda com a HMA.

La xarxa HMA col·labora amb l'Agència Europea del Medicament i

la Comissió Europea per maximitzar la cooperació i garantir que la xarxa europea de regulació dels medicaments sigui més eficient.

Les principals funcions de la HMA són:

- Abordar les qüestions estratègiques claus per la xarxa com l'intercanvi d'informació, el desenvolupament dels sistemes d'informació, i la posada en comú en termes de bones pràctiques.
- Centrar-se en el desenvolupament, coordinació i consistència del sistema regulador europeu de medicaments
- Assegurar l'ús de recursos de forma eficaç i eficient
- Coordinar els procediments de registre de reconeixement mutu i descentralitzats.

Les diferents agències locals recolzen la xarxa aportant professionals qualificats i recursos científics destinats a les diferents àrees de regulació dels medicaments.

I quines funcions té la Comissió Europea en la regulació dels medicaments?

La Comissió Europea⁽⁸⁾ desenvolupa un paper molt important en matèria de regulació dels medicaments dins la Unió Europea. Tal com comentàvem anteriorment, en el registre de medicaments per procediment centralitzat, la Comissió Europea concedeix, denega, modifica o suspèn les autoritzacions de comercialització dels medicaments. Igualment, pot adoptar mesures en matèria de seguretat d'un medicament, independentment del procediment de registre en què hagi estat autoritzat.

També pot adoptar mesures sobre altres aspectes relacionats amb la regulació dels medicaments com ara:

- Proposar una nova legislació o modificar la legislació existent del sector farmacèutic
- Aplicar o supervisar la correcta transposició de la legislació europea
- Garantir una col·laboració adequada amb els interlocutors internacionals rellevants

5. Què inclou un dossier de registre?

Hem parlat de l'obligatorietat de disposar d'una autorització de comercialització del medicament per cada país de l'espai econòmic europeu, així com dels diferents procediments de registre existents. Ara entrarem a parlar una mica en detall sobre què ha d'incloure un dossier de registre perquè sigui autoritzat a Europa.

La informació necessària que s'ha d'incloure en un dossier de registre d'un medicament d'ús humà, està detallat al Notice to Applicants, volum 2B ⁽⁹⁾.

El Notice to Applicats (NTA) és un document que va elaborar la Comissió Europea conjuntament amb les autoritats competents dels diferents estats membres, amb l'Agència Europea del Medicament, i amb les parts interessades. La primera edició es va publicar l'any 1986, però a 1993 els procediments de registre es varen modificar i, per tant, es va decidir separar el NTA en dos volums, A i B. El volum A explica els procediments d'autorització de comercialització i al volum B s'hi detalla la presentació i format de l'expedient de registre.

Posteriorment, l'any 2000, es va afegir el volum C per incloure les Directives reguladores.

Com hem comentat, el volum 2B proporciona orientació sobre com compilar un dossier de registre per tal de presentar la sol·licitud d'autorització de comercialització.

El format té en compte els acords internacionals de l'any 2000, dins el marc de la conferència del Consell Internacional per l'Harmonització-ICH ⁽¹⁰⁾, sobre l'estructura d'un document tècnic comú o "*common technical document*", que mencionarem a partir d'ara com a CTD.

El Consell Internacional per l'Harmonització es va crear l'any 1990 i pretén aconseguir una harmonització mundial del desenvolupament i autorització de medicaments, mitjançant la generació de directrius que garanteixin alts estàndards de qualitat.

El CTD és un format acceptat internacionalment en les regions ICH

que inclouen entre d'altres, Europa, Estats Units i Japó i va destinat a estalviar temps i recursos en la preparació del dossier de registre així com a facilitar la revisió per part dels avaluadors.

Els requisits regionals canvien a cada país, per tant, els expedients de registre s'han d'anar adaptant en funció del país on es presentin.

El CTD és aplicable a tota mena d'autoritzacions de comercialització, independentment del tipus de procediment de registre autoritzat, i independentment del tipus de producte o del tipus de sol·licitud.

El CTD es va actualitzant a mesura que la legislació va canviant i s'organitza en cinc mòduls.

El mòdul 1 és específic de cada regió ICH, mentre que els mòduls 2 a 5 són comuns a totes les regions ICH.

La informació administrativa, regional o nacional, es proporciona al mòdul 1. Aquest mòdul inclou, per exemple, el formulari de sol·licitud de registre, la fitxa tècnica, l'etiquetatge, el prospecte, etc. El contingut i format d'aquest mòdul són especificats per les diferents autoritats reguladores.

El mòdul 2 conté els resums de qualitat, preclínica i clínica. Més detalladament, la informació completa de qualitat s'inclou en el mòdul 3, la de preclínica al mòdul 4 i la corresponent a la clínica al mòdul 5.

La informació a incloure dins d'un dossier de registre és diferent en funció de la base legal en la qual es presenta. Per tant serà diferent si presentem una sol·licitud de registre d'un medicament innovador, d'un medicament genèric, d'un biosimilar o d'un medicament sense prescripció mèdica.

Les dades que es presentin dins la sol·licitud d'autorització de comercialització sempre han d'incorporar informació sobre la qualitat del medicament, és a dir, com es fabrica i s'analitza, la seva estabilitat, el seu mecanisme d'acció, com es distribueix i s'elimina dins el cos, els beneficis que aporta, el grup de pacients als quals va dirigit, els efectes secundaris, i com es gestionarà i monitorarà el risc a través del

que anomenem el Pla de Gestió de Riscos.

Perquè un medicament s'autoritzi, ha de tenir un balanç benefici / risc adequat. Un medicament tan sols es pot autoritzar si els seus beneficis superen els riscos.

6. Preu i finançament

Abans que alguns medicaments es puguin posar al mercat a disposició dels pacients, passen pel procés de preu i finançament, que té lloc en l'àmbit nacional, en el context del sistema sanitari nacional de cada país.

Ni l'EMA ni la Comissió Europea intervenen en el procediment de preu i finançament. Ara bé, l'EMA col·labora amb els organismes d'avaluació de tecnologies sanitàries, que avaluen l'eficàcia relativa del nou medicament en comparació amb els medicaments existents.

El procés d'avaluació de preu i finançament d'un medicament té en compte la seva utilitat terapèutica, el grau d'innovació, l'existència de medicaments o alternatives terapèutiques, el seu impacte pressupostari, així com la gravetat de la malaltia.

7. Com es garanteix la seguretat d'un medicament, un cop es posa al mercat?

El sistema europeu de regulació de medicaments vigila la seguretat de tots els medicaments disponibles al mercat durant tot el seu període de validesa.

Quan un medicament s'ha autoritzat a la Unió Europea, es porta a terme una constant monitoració a nivell de seguretat.

Aquesta monitoració de seguretat inclou avaluar com es gestionaran els riscos associats a la comercialització del medicament, monitorar els efectes secundaris que es reporten per part dels pacients i dels professionals sanitaris, avaluar els informes de seguretat que preparen

les empreses on s'avalua el risc / benefici del medicament, així com avaluar els resultats dels estudis clínics post-autorització.

L'EMA té un comitè dedicat a la seguretat dels medicaments d'ús humà, el Comitè per l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància, més comunament anomenat PRAC.

El PRAC té àmplies competències en matèria de farmacovigilància i garanteix que l'EMA i els estats membres de la Unió Europea, un cop detectat un problema de seguretat, puguin actuar amb molta rapidesa i adoptin la mateixa mesura a tota la Unió Europea, i es proporcionin les mateixes directrius als pacients i als professionals sanitaris de tots els estats membres.

Nous horitzons

Dedicarem aquesta segona part del discurs a entendre en què treballen els diferents actors europeus (EMA, Comissió Europea i autoritats sanitàries locals) per preparar-nos davant d'emergències de salut pública, i com s'enfoca el canvi de la legislació farmacèutica actual.

Canvis a la legislació farmacèutica europea

El 26 d'abril de 2023, es va publicar la proposta per reformar la legislació farmacèutica europea actual. És la primera revisió important de la legislació farmacèutica des de 2004 i preveu adaptar-la a les necessitats d'aquest segle. Es tracta d'una nova Directiva proposta ⁽¹¹⁾ i d'un nou Reglament proposat ⁽¹²⁾, que constituïran un marc regulador per als medicaments de la Unió Europea.

La Directiva proposta engloba els requisits d'autorització, control, etiquetatge, comercialització, posada al mercat i altres procediments aplicables als medicaments autoritzats a Europa.

En canvi, el Reglament proposat estableix normes específiques (adicionals a les de la Directiva) per als medicaments, especialment per

als més innovadors.

La Directiva proposta estableix les normes sobre la gestió coordinada de l'escassetat crítica, i la seguretat de subministrament dels medicaments crítics, per als que les alternatives són limitades o inexistentes, i que la seva escassetat podria ocasionar un risc greu als pacients.

També inclou una recomanació del Consell sobre la resistència als antibiòtics.

Què pretén canviar la nova reforma de la legislació europea?

- Crear un mercat únic de medicaments
- Reduir la càrrega administrativa perquè els medicaments arribin als pacients de forma més ràpida.
- Garantir un millor accés a uns medicaments assequibles
- Garantir el subministrament dels medicaments
- Fomentar la innovació i la competitivitat
- Fer que els medicaments siguin més sostenibles
- Millorar la transparència en matèria de finançament públic destinat al desenvolupament dels medicaments
- Reduir la resistència als antibiòtics

La reforma proposa reduir la càrrega reguladora amb una estructura de l'EMA més àgil. Proposa simplificar els procediments, per garantir avaluacions més eficients, augmentar la capacitat científica de la xarxa reguladora, i reduir el temps d'autorització dels medicaments. També reforça la veu dels pacients, afegint representants dels pacients al comitè científic principal.

Tal i com hem comentat prèviament, l'EMA coordina el treball dels experts a través de diferents comitès. La nova proposta en simplifica l'estructura, potenciant el Comitè de Medicaments Humans i el Comitè de Seguretat (PRAC), i eliminant els comitès de medicaments orfes, pediàtrics i teràpies avançades.

Un dels punts que es menciona en la nova proposta de legislació és el de garantir el subministrament dels medicaments.

L'escassetat de medicaments ha estat una preocupació seriosa a la Unió Europea durant diversos anys. Ara bé, la pandèmia de la Covid-19 va posar de manifest les deficiències del marc legal actual, afectant negativament als pacients, als sistemes de salut i als professionals sanitaris.

La proposta de reforma va més enllà en relació amb la preparació i la resposta a les situacions de crisi. Va destinada a abordar l'escassetat en tot moment millorant el seguiment i la mitigació de l'escassetat, posant el focus a l'escassetat de medicaments crítics, tant a escala nacional com per part de l'EMA.

L'EMA té un paper fonamental a l'hora de gestionar les situacions de crisi, en matèria de medicaments, d'acord amb el reglament europeu 2022/123 que faculta la Unió Europea per preparar-se millor enfront de les crisis sanitàries.

Aquest reglament formalitza algunes de les estructures i dels processos que es varen crear durant la pandèmia de la Covid-19, i assigna noves tasques a l'EMA en la supervisió i la mitigació de la carència potencial o real de medicaments.

Les recents situacions d'escassetat de medicaments crítics, fins i tot de determinats antibiòtics durant l'hivern 2023 - 2024, varen fer veure que s'havien d'adoptar mesures coordinades per superar les dificultats d'abastiment, i aconseguir que les cadenes de subministrament de medicaments no es veiessin afectades.

Es varen establir, doncs, mesures per fer front a l'escassetat dels medicaments que es basaven en:

- Mesures a curt termini per mitigar l'escassetat de medicaments crítics
- Mesures estructurals per assegurar el subministrament a llarg termini
- Associacions internacionals per al subministrament

Com a mesura immediata, la Comissió Europea va posar en marxa un mecanisme voluntari de solidaritat europeu, que permet a un estat membre indicar a altres estats membres quins medicaments necessita.

Entre d'altres mesures, destacarem:

- Confeccionar una llista de medicaments crítics
- Fomentar la producció de medicaments crítics dins la Unió Europea
- Crear l'Aliança de Medicaments Crítics
- Establir associacions estratègiques amb tercers països, per la producció de medicaments crítics que permetin cobrir la demanda de la UE

Què és la Llista de Medicaments Crítics i l'Aliança de Medicaments Crítics?

El mes de desembre de 2023, la Comissió Europea, juntament amb l'EMA i els Caps d'Agències de Medicaments (HMA), varen publicar la primera llista de medicaments crítics ⁽¹³⁾.

La versió actual conté més de 260 principis actius i abarca una àmplia gamma d'àrees terapèutiques.

Juntament amb la publicació d'aquest llistat, era necessari fer una anàlisi profunda de les vulnerabilitats de les cadenes de subministrament i de fabricació de medicaments crítics, així com adoptar una política global. Per això, el mes d'abril del 2024, es va posar en marxa l'Aliança de Medicaments Crítics ⁽¹⁴⁾, que es constitueix per un període inicial de 5 anys i està enfocada a discutir els reptes industrials que hi ha darrera l'escassetat dels medicaments crítics.

L'Aliança de medicaments crítics, reuneix autoritats nacionals, la indústria, organitzacions sanitàries, representants de la societat civil, la Comissió Europea i agències de la Unió Europea. Té com a objectiu identificar àrees i prioritats d'actuació, proposant solucions que permetin enfortir el subministrament de medicaments crítics dins la Unió Europea.

Les recomanacions dels grups de treball de l'aliança de medicaments crítics publicades a l'informe Estratègic de l'Aliança de Medicaments Crítics ⁽¹⁵⁾ el febrer d'aquest any, busquen l'enfortiment de la fabricació de medicaments crítics a la UE així com garantir associacions

estratègiques amb països no comunitaris per enfortir la cadena de subministrament.

Aquest informe va seguir del nou Reglament de Medicaments Crítics. L'objectiu del qual és desenvolupar un marc industrial europeu coordinat per prevenir i mitigar l'escassetat dels medicaments més crítics, causada per problemes estructurals. Es preveu que el nou Reglament reforci la resiliència de la cadena de subministrament de la UE i redueixi l'escassetat dels medicaments crítics. El nou Reglament també busca reforçar la fabricació de medicaments crítics i millorar l'accés dels pacients.

Un altre dels punts que hem mencionat i que s'inclou a la nova proposta de legislació europea és la de reduir la **resistència antimicrobiana**.

La resistència als antibiòtics és la capacitat que tenen els microorganismes per sobreviure i créixer malgrat l'agent antimicrobià que normalment inhibeix o mata el microorganisme.

La resistència antimicrobiana és responsable de més de 35.000 morts anuals a Europa ⁽¹⁶⁾.

El 2019, l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la va declarar com una de les deu principals amenaces per a la salut pública mundial, a les quals ens enfrontem els humans. Posteriorment, el 2022, la Comissió Europea i els Estats Membres la varen identificar com una de les principals amenaces prioritàries per la salut.

Hi ha una tendència creixent en el nombre d'infeccions i morts atribuïbles a la resistència als antibiòtics, especialment en els entorns sanitaris.

Al voltant del 70% de les infeccions amb bacteris resistents estan associades a l'assistència sanitària, i un augment continuat provocaria uns 10 milions de morts a tot el món, cada any.

Per tant, es fa cada vegada més necessari desenvolupar antibiòtics que permetin tractar aquells pacients resistents als antibiòtics actuals.

Ara bé, amb les perspectives de vendes limitades, moltes companyies farmacèutiques no estan interessades en aquesta àrea. Per tant, ens podem trobar en una situació en què hi hagi molt pocs o cap medicament nou, capaç de combatre patògens resistents.

La resistència als antibiòtics ha ocupat l'agenda de la UE durant més de 20 anys. La Comissió Europea ha presentat un gran nombre d'iniciatives que cobreixen la salut humana, animal i mediambiental, així com la recerca i la innovació.

Algunes iniciatives ^(17,18) han passat per reduir un 50% les vendes globals d'antimicrobians en animals de granja i agricultura, al 2030.

S'ha llençat programes per donar suport a la recerca i, finalment, les recents propostes de la Comissió, a la tardor de 2022, van enfocades a reforçar la monitoració de la resistència als antibiòtics, en aigües dolces, aigües residuals i sòls agrícoles.

La resistència als antibiòtics és una qüestió transversal i requereix una resposta coordinada entre els diferents estats membres. Tot i que s'ha aconseguit molt de progrés en la racionalització de la venda i l'ús d'antimicrobians en el sector veterinari i humà, es requereix incentivar el desenvolupament de medicaments antimicrobians.

La nova legislació inclou una proposta que va justament destinada a incentivar el desenvolupament de medicaments antimicrobians, tot i que encara s'està debatent quina serà la millor solució a aplicar.

I a nivell de sostenibilitat dels medicaments, quina és la proposta per potenciar-la?

La producció, l'ús i l'eliminació inadequada de productes farmacèutics pot tenir impactes negatius pel medi ambient. Addicionalment s'ha detectat medicaments en el tractament d'aigües residuals, als efluent de fabricació, i a les aigües superficials i subterrànies.

La reforma europea reforça l'avaluació dels riscos ambientals dels medicaments, per tal de limitar el seu impacte al medi ambient i a la salut

pública. Per tant, fa més èmfasi en l'avaluació del risc mediambiental per part dels medicaments (ERA), i en les mesures per mitigar aquests riscos. L'ERA és obligatori per a tots els medicaments que s'introdueixen al mercat de la Unió Europea.

8. Conclusions

A la primera part del discurs, hem esmentat què és un dossier de registre d'un medicament, quins procediments de registre hi ha, i quines entitats intervenen en l'avaluació del dossier de registre per tal d'obtenir l'autorització de comercialització. També hem esmentat què ha de contenir un dossier de registre per ser autoritzat i com es garanteix la seguretat d'un medicament quan ja és al mercat.

En la segona part del discurs hem mencionat quin són els principals canvis en matèria de legislació europea i com es prepara la Unió Europea davant d'emergències de salut pública.

La resistència als antibiòtics és un exemple d'emergència de salut pública. Requereix una resposta coordinada que passa per racionalitzar el seu ús i incentivar el desenvolupament de nous antibiòtics que permetin tractar aquells pacients resistents als antibiòtics actuals.

L'escassetat de medicaments crítics n'és un altre exemple. La generació d'un llistat de medicaments crítics i la creació d'un nou Reglament de medicaments crítics ens han d'ajudar a mitigar l'escassetat de medicaments, tot protegint les plantes de fabricació i les cadenes de subministrament.

La legislació farmacèutica està en contínua modificació, però sempre mantenint una constant: protegir al pacient. És per això tan necessari que tots els canvis que es proposin s'adaptin a les necessitats actuals de cada moment.

És necessari que els processos administratius siguin cada vegada més àgils, per tal d'assegurar de forma ràpida l'accés dels medicaments innovadors als pacients. Però no oblidem que la legislació també ha de protegir aquells medicaments que estan fora de patent, que són la gran majoria, i que tenen un alt valor terapèutic. Per tant, totes les po-

lítiques legislatives s'han de poder ajustar a aquests criteris, és a dir, a fer accessibles els medicaments innovadors però a la vegada, protegir els medicaments crítics. I tot això s'ha de fer en un entorn sostenible. Per tant, tenim reptes apassionants per endavant.

Moltes gràcies per la seva atenció.

Abreviatures

EMA- Agència Europea del Medicament
CHMP- Comitè de Medicaments d'Ús Humà
CE- Comissió Europea
RMS- Estat Membre de Referència
CMS- Estat Membre Concernit
EPAR- Informe Públic Europeu d'Avaluació
PRAC- Comitè d'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància
CVMP- Comitè de Medicaments d'Ús Veterinari
COMP- Comitè de Medicaments Orfes
HMPC- Comitè de Medicaments a base de Plantes
CAT- Comitè de Teràpies Avançades
PDCO- Comitè Pediàtric
HMA- Xarxa de Caps de les Agències de Medicaments
NTA- Notice to Applicants
ICH- Conferència Internacional sobre Harmonització
CTD- Document Tècnic Comú
QOS- Resum General de Qualitat
OMS- Organització Mundial de la Salut
ERA- Avaluació de Risc Mediambiental

Bibliografía

1. Heads of Medicines Agencies [Internet]. Disponible a: <https://www.hma.eu>
2. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano [Internet]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/LSU/?uri=CELEX:32001L0083>
3. Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 (Texto pertinente a efectos de EEE) [Internet]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32007R1394>
4. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible a: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
5. Eudralex, volume 2A procedures for marketing authorization. Chapter 1- marketing authorization [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/0174e8fd-9224-4a45-bbd1-e071ffbf972_en?filename=vol2a_chap1_en.pdf
6. European Medicines Agency [Internet]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
7. Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>

8. European Commission- Public Health [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/union-register_en
9. Eudralex, volume 2B- Presentation and content of the dossier. Notice to Applicants, volume 2B [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/672171e7-8f79-41a9-a523-c82d9c07a0eb_en?filename=ctd_05-2008_en.pdf
10. International Council for Harmonisation [Internet]. Disponible a: <https://www.ich.org>
11. Proposal for a Directive on the Union code relating to medicinal products for human use - European Commission [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-directive-union-code-relating-medicinal-products-human-use_en
12. Proposal for a Regulation laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency - European Commission [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-laying-down-union-procedures-authorisation-and-supervision-medicinal-products_en
13. Union list of critical medicines | European Medicines Agency (EMA) Critical Medicines Alliance - European Commission [Internet]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/availability-medicines-during-crises/union-list-critical-medicines#main-content>
14. Strategic report of the critical medicines alliance [Internet]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/3da9dfc0-c5e0-4583-a0f1-1652c7c18c3c_en?filename=hera_cma_strat-report_en.pdf

15. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 [Internet]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>
16. Farm to Fork Strategy - European Commission [Internet]. Disponible a: https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/farm-fork-strategy_en
17. Zero Pollution Action Plan - European Commission [Internet]. Disponible a: https://environment.ec.europa.eu/strategy/zero-pollution-action-plan/zero-pollution-targets_en



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA