

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Departamento de Derecho Privado  
Área de Derecho Mercantil

Tesis Doctoral

**Productos biofarmacéuticos:  
el conflicto entre la innovación  
y el acceso a los medicamentos biológicos**

Andrés Trujillo Jiménez

Doctorado en Derecho privado

Director: Dr. Fernando Carbajo Cascón



VNIVERSIDAD  
B SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Salamanca, septiembre 2021

Imagen de la portada obra creada por Cigdem obtenida con una licencia de uso del sitio web <https://www.shutterstock.com/es/image-illustration/dna-helix-inside-pill-capsules-standing-365447126>

# ÍNDICE

ABREVIATURAS

SINOPSIS

ABSTRACT

RESUMEN

SUMMARY

ÍNDICE DE TABLAS, ESQUEMAS Y GRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

CÁPITULO I: EL DERECHO DE PATENTES Y LA INNOVACIÓN EN EL SECTOR BIOFARMACÉUTICO

I. EL PAPEL DEL DERECHO DE PATENTES EN LA INNOVACIÓN BIOFARMACÉUTICA

1. El impacto de los Derechos de Propiedad Intelectual en la innovación del sector biofarmacéutico.
2. El fortalecimiento del Derecho de patentes y su incidencia en la innovación biofarmacéutica en la Unión Europea.
3. Fundamentos de la innovación en el ámbito de los medicamentos biológicos.
4. Incentivos a la innovación de productos biotecnológicos farmacéuticos.

II. LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS FARMACÉUTICOS Y LOS BIOFÁRMACOS.

1. Concepto y características.
2. Diferencias entre producto biológico medicinal y producto químico farmacéutico.
3. Regulación, desarrollo y autorización de comercialización de los productos biotecnológicos farmacéuticos.
  - 3.1. Invención de nuevos compuestos.

3.2. Desarrollo preclínico y descripción de los ensayos clínicos de los medicamentos biológicos.

3.2.1. Fase I. Evaluación de seguridad.

3.2.2. Fase II. Evaluación de eficacia y seguridad.

3.2.3. Fase III. Pruebas de eficacia.

3.2.4 Desempeño del biofármaco en el mercado: comercialización y precios.

3.2.5 Fase VI: Farmacovigilancia.

### III. LA EXCLUSIVIDAD DE DATOS DE LAS PRUEBAS PRECLÍNICAS Y CLÍNICAS

1. La protección de los datos de prueba en los acuerdos ADPIC.

2. Justificación y naturaleza jurídica de la protección de los datos de prueba

3. Diferencias entre la exclusividad de datos y las patentes.

4. Críticas al sistema de exclusividad de datos

### CAPÍTULO II: EL CONFLICTO ENTRE LA INNOVACIÓN BIOFARMACÉUTICA, LAS PATENTES Y EL ACCESO A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### I. EL DERECHO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD, EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS Y LA DEFENSA DE LOS DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

1. La salud como concepto de equidad.

1.1. Salud internacional.

1.2. Salud pública.

1.3. Salud global.

2. Avanzando en el acceso universal a los medicamentos esenciales.

2.1. Iniciativas de acceso universal de las vacunas contra la COVID-19.

2.2. La aparición de los primeros biofármacos contra el virus del SARS-CoV-2.

3. La defensa de los derechos de propiedad intelectual y el Acuerdo de los ADPIC.

4. Flexibilidades en el Acuerdo sobre los ADPIC y sus efectos en el acceso a los medicamentos esenciales en tiempos de COVID-19.

## II. ENTRE EL DERECHO EXCLUSIVO Y EL ACCESO UNIVERSAL A LA INNOVACIÓN BIOFARMACÉUTICA: PLANTEAMIENTO DE LA PROBLEMÁTICA

1. Descripción de la problemática: Innovación y derechos de exclusividad frente al acceso a los biofármacos. Las patentes ante el interés público

2. El impacto de la protección de la patente biofarmacéutica sobre el acceso a los fármacos biológicos.

3. Efectos de la exclusividad de los datos en el acceso a medicamentos biológicos

## III. EXCEPCIONES AL DERECHO EXCLUSIVO COMO INSTRUMENTOS DE ACCESO A MEDICAMENTOS BIOFARMACÉUTICOS

1. Acceso a los medicamentos por medio de la regulación «ex ante» y la intervención «ex post».

2. La excepción de uso experimental y la cláusula Bolar

3. El impacto de la exclusividad de datos sobre la excepción de uso experimental.

4. Licencias obligatorias aplicadas a patentes biofarmacéuticas

5. El régimen jurídico de las licencias obligatorias en España.

6. La exclusividad de los datos de prueba y las licencias obligatorias.

7. Recursos genéricos y biosimilares como garantía de protección del derecho a la salud

## CAPÍTULO III: EL ACCESO A LA SALUD A TRAVÉS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

### I. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.

1. ¿Qué son los medicamentos biosimilares?

2. Características específicas de los medicamentos biosimilares.

3. El producto biológico de referencia.

4. Marco regulatorio de la Unión Europea en materia de biosimilares.
5. Régimen jurídico de los medicamentos biosimilares en España.
6. Biosimilares, no biogénicos.
7. Diferencias entre los medicamentos biosimilares y los genéricos.
8. Los productos biológicos biobetter: concepto y características.
9. Comparativa entre los medicamentos biosimilares y los biobetters.

## II. PRINCIPIOS PARA EL DESARROLLO Y COMERCIALIZACIÓN DE BIOSIMILARES

1. Biosimilitud.
2. La comparabilidad.
3. Estudios de comparabilidad y establecimiento de la biosimilitud.
  - 3.1 Estudios comparativos de calidad estructural y funcional.
  - 3.2 Estudios comparativos preclínicos / no-clínicos.
  - 3.3 Estudios comparativos clínicos.
  - 3.4 Comparabilidad farmacocinética y farmacodinámica.
  - 3.5 Evaluación de inmunogenicidad.
  - 3.6 Farmacovigilancia en los medicamentos biosimilares.
4. Autorización de comercialización de biosimilares.

## III. CONSIDERACIONES DE ACCESO A LOS BIOSIMILARES CON ARREGLO A LA EXTRAPOLACIÓN, LA CONMUTABILIDAD, LA SUSTITUCIÓN Y LA INTERCAMBIABILIDAD

1. Intercambiabilidad y sustitución de biosimilares.
2. Conmutabilidad (switching) entre el medicamento original y un biosimilar.
3. Extrapolación de indicaciones para biosimilares.

## IV. DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y BIOSIMILARES.

## V. EL ACCESO AL MERCADO DE LOS BIOSIMILARES

1. Efectos económicos en la competencia por la entrada de biosimilares en el mercado biofarmacéutico en la Unión Europea.

2. El control de precios en el mercado de los biosimilares.

VI. GRANDES DESAFIOS EN EL FUTURO PARA LOS BIOSIMILARES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

La salud como derecho fundamental se encuentra reconocido en las cartas magnas de los ordenamientos jurídicos democráticos. La protección de este derecho por parte de los Estados debe iniciarse a través del fomento de la investigación lo que conduce al desarrollo de medicamentos novedosos y eficaces. A su vez, los gobiernos deben asegurar que toda la ciudadanía tenga acceso a estos nuevos fármacos, creados con el fin de erradicar y apalear las distintas enfermedades que aquejan a miles de persona de nuestra sociedad.

El Derecho de patentes farmacéuticas y biofarmacéuticas, así como el Derecho de la competencia componen un tema trascendente en el sector de la salud. Nos encontramos ante una controversia de ámbito global, por una parte, están quienes defienden los derechos de exclusividad porque consideran que se debe apostar por la inversión en innovación. De otro lado, se hallan quienes abogan que se debe limitar ese derecho exclusivo, argumentando que afecta al Derecho *Antitrust* y por consiguiente se limita el acceso universal a los medicamentos y como consecuencia se vulnera el Derecho fundamental de la salud.

Es necesario, por lo tanto, ahondar en el estudio de un sistema adoptado por las modernas legislaciones de patentes, y que busca crear un ambiente competitivo en el que se mejore el funcionamiento del mercado permitiendo que participen en él nuevos agentes que ofrecen una alta variedad de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos a precios asequibles buscando el beneficio del consumidor. De esta manera se pretende que todos los miembros de la sociedad tengan un fácil acceso a aquellos medicamentos esenciales los cuales deben ser seguros, eficaces y a precios razonables.

Las crisis económicas y sanitarias globales como la actual crisis por la pandemia de la COVID-19, más otros factores como el aumento de las clases sociales de nivel económico medio-bajo, el aumento de personas de avanzada edad, los cambios demográficos que ya se van indicando en las pirámides poblacionales de los países desarrollados y el aumento de la esperanza de vida, coadyuva a frenar el acceso universal a los medicamentos, sumada, asimismo,



a la ausencia de apoyo de los países desarrollados a los países más pobres y aquellos países en vías de desarrollo.

La cooperación entre los Estados es esencial a la hora de proteger la salud pública, a través de los diferentes acuerdos internacionales. Los Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, ADPIC, en uno de sus objetivos se busca el bienestar social, económico y el equilibrio entre derechos y obligaciones.

Uno de los objetivos a resaltar en este trabajo de investigación, se fundamenta en encontrar un equilibrio adecuado entre las necesidades que incentivan la innovación y favorecer el acceso a los medicamentos, preservando siempre la libre competencia. Del mismo modo se pretende reflexionar sobre el sistema internacional de patentes a fin de patrocinar y mejorar el acceso a la salud de la población.

En esta investigación se pretende demostrar que existe un sistema de patentes flexible que combine el derecho de exclusividad con ciertos límites, tales como, la posibilidad de experimentación de productos patentados, las licencias obligatorias de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos, entre otros. La búsqueda de soluciones equilibradas al incentivo de la investigación y a su vez que pueda cubrirse las necesidades sociales de acceso a los medicamentos con el fin de salvaguardar el sistema de salud pública.

La introducción de medicamentos biológicos en el mercado requiere de una participación notable de las autoridades sanitarias a nivel comunitario y estatal. Dicha intervención se ve reflejada en las directrices sobre los procedimientos de desarrollo del fármaco y de la autorización para la comercialización que las empresas originadoras y de biosimilares deben seguir para introducir el producto en el mercado.

Una vez delimitados los elementos esenciales para la obtención de una autorización de comercialización de un biológico original, nos adentramos en lo que hemos considerado como una de las principales alternativas para el acceso a la salud. Desde que los sistemas nacionales de salud recurren a los medicamentos biosimilares como alternativa más económica de disposición de

compuestos esenciales, se producen una serie de efectos positivos en el plano de la competencia y un impacto potencial en el gasto farmacéutico.

Esta disertación se centra en el respeto a la competencia, en el apoyo a la innovación y en la protección incansable del Derecho a la salud.

## SUMMARY

Health as a fundamental right is recognized in the Magna Carta of democratic legal systems. The protection of this right by the States must begin with the promotion of investigation, which leads to the development of novel and effective drugs. In turn, governments must ensure that all citizens have access to these new drugs, created with the aim of eradicating and alleviating the various diseases that afflict thousands of people in our society.

Pharmaceutical and biopharmaceutical patent law, as well as competition law, is an important issue in the health sector. We are facing a global controversy: on the one hand, there are those who defend exclusivity rights because they believe that investment in innovation should be encouraged. On the other hand, there are those who advocate that this exclusive right should be limited, arguing that it affects Antitrust Law and therefore limits universal access to medicines and, therefore, violates the fundamental right to health.

It is necessary, consequently, to delve into the study of a system adopted by modern patent legislations, and which seeks to create a competitive environment in which the functioning of the market is improved by allowing new agents to participate in it, offering a wide variety of pharmaceutical and biopharmaceutical products at affordable prices for the benefit of the consumer. In this way, it is intended that all members of society have easy access to those essential medicines which must be safe, effective and at reasonable prices.

The global economic and health crises, such as the current crisis caused by the COVID-19 pandemic, plus other factors such as the increase in the lower-middle income social classes, the increase in the number of elderly people, the demographic changes that are already becoming apparent in the population pyramids of developed countries and the increase in life expectancy, contribute to slowing down universal access to medicines, in addition to the lack of support from developed countries for the poorest countries and those in the developing world.

Cooperation between States is essential when it comes to protecting public health, through different international agreements. One of the objectives of the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) is

to achieve social and economic welfare and a balance between rights and obligations.

One of the objectives to be highlighted in this research work is based on finding an adequate balance between the needs that encourage innovation and favor access to medicines, always preserving free competition. In the same way, it is intended to reflect on the international patent system to sponsor and improve access to health for the population.

The purpose of this research is to demonstrate the existence of a flexible patent system that combines the right of exclusivity with certain limits, such as the possibility of experimentation of patented products, compulsory licensing of pharmaceutical and biopharmaceutical products, among others. The search for balanced solutions to incentivize research and at the same time meet the social needs for access to medicines to safeguard the public health system.

The introduction of biological drugs on the market requires significant involvement of the health authorities at the community and state level. This involvement is reflected in the guidelines on drug development and marketing authorization procedures that originator and biosimilar companies must follow to introduce the product on the market.

Once the essential elements for obtaining a marketing authorization for an original biologic have been delimited, we now move on to what we have considered to be one of the main alternatives for access to healthcare. Since national health systems are turning to biosimilar drugs as a cheaper alternative for the availability of essential compounds, there are several positive effects in terms of competition and a potential impact on pharmaceutical spending.

This dissertation focuses on respect for competition, support for innovation and tireless protection of the right to health.

# CONCLUSIONES

## I

La revolución biofarmacéutica que, desde mediados de la década de los noventa del pasado siglo, ha servido de impulso al desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos y en el contexto en el que la industria del medicamento apuesta por un sistema de patentes consolidado, los objetivos de respeto a la competencia vienen acompañados de los propósitos para el fomento de la innovación. El sistema de patentes brinda una imagen sobre el tratamiento de los derechos de propiedad intelectual dentro de las políticas públicas en torno a los medicamentos, con la finalidad de conseguir un equilibrio justo entre la exclusividad como estímulo a la innovación, el mercado competitivo y el acceso al conocimiento divulgado y puesto a disposición general, una vez trascurrido el tiempo de protección legal. Junto a la función motivadora, inductora y de exclusividad del Derecho de patentes, los principios rectores del régimen jurídico aplicado a los productos farmacéuticos y biofarmacéuticos, principios de sostenibilidad, de promoción y de solidaridad, conforman el conjunto de bases por las que se va a regir el sector de los medicamentos y servirán para construir un Derecho a salud con la garantía de ser universal.

## II

El objetivo de reafirmar la regulación referente a los derechos de patentes, junto con los derechos de exclusividad sobre los datos preclínicos y clínicos y también la protección de la exclusividad de mercado, son un vínculo de incentivos para los fabricantes de medicamentos biológicos y para el impulso de la inversión en innovación. De este modo, se permitirá la participación de más agentes en el mercado biofarmacéutico y se podrá asegurar el aprovechamiento de las nuevas tecnologías y de los procedimientos que estarán puestos a disposición de los pacientes y, en general, de toda la ciudadanía. Asimismo, debe tenerse en cuenta que el fortalecimiento de los incentivos a la innovación puede ir acompañado de un acceso razonable en términos de tiempo y dinero a los medicamentos derivados de las invenciones biotecnológicas.

### III

La introducción de los tratamientos con productos biológicos farmacéuticos ha supuesto un gran avance en la investigación y el desarrollo de medicamentos innovadores, generando grandes beneficios para los pacientes, pero ha supuesto también una gran presión en los gastos presupuestarios de los sistemas de salud, tanto de aquellos países con una capacidad de desarrollo avanzada, como de aquellos Estados emergentes y en desarrollo. La sostenibilidad de los sistemas sanitarios nacionales va a depender de la puesta en marcha de nuevas estrategias normativas que permitan un acceso equitativo a nuevos procedimientos terapéuticos para los pacientes, y que sirvan para aliviar los costes a los que se enfrentan las administraciones para proveer el sistema sanitario de medicamentos adecuados a precios asequibles.

### IV

A pesar de que los requerimientos de los procesos de autorización de comercialización de los medicamentos biológicos y de las exigencias de sus estudios preclínicos y clínicos para garantizar su seguridad, calidad y eficacia, han demostrado ser útiles para combatir determinadas situaciones de emergencia sanitaria como la actual pandemia causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2). Las vacunas (productos biológicos originales) están permitiendo prevenir esta enfermedad con rapidez gracias a la aplicación del procedimiento de autorización condicional para la comercialización y distribución de estos biofármacos en todos los Estados miembros de la Unión Europea.

### V

La exclusividad de datos es uno de los incentivos en el desarrollo biofarmacéutico y en la exclusividad de mercado de un biofármaco. Teniendo en cuenta la naturaleza de las patentes de los medicamentos biológicos, el papel que ostenta la protección de los datos de prueba es determinante en cuanto a los estímulos en la innovación de productos biológicos originales, dado que el periodo de exclusividad de datos representa una importante herramienta ante determinadas circunstancias relacionadas con la protección de la patente. Por

una parte, le permite al titular del derecho excluir al fabricante de biosimilares o genéricos que se acoge a la excepción relativa al uso experimental o excepción *Bolar* debido a que esta excepción solo está aplicada a la patente del producto original y no a los datos de prueba. También, la exclusividad de datos puede disuadir el llamamiento de una licencia obligatoria por los mismos motivos que para la excepción *bolar*. Así las cosas, estas situaciones van a desembocar en un problema de bloqueo a los medicamentos bioequivalentes y biosimilares que acometan su acceso al mercado. La función de seguridad que la exclusividad de datos representa para las patentes de medicamentos biológicos es mayor, ya que es posible considerar que las patentes de estos productos son más vulnerables a su infracción. La razón a esta afirmación es que los biosimilares son productos comparados, pero no idénticos al producto de referencia, esto posibilita al candidato similar la obtención de una patente por las diferencias innovadoras con el producto original. Sin embargo, el fabricante del biosimilar no podrá basarse en los datos de prueba del original por lo que no obtendría una autorización de comercialización y no podría lanzar el producto al mercado. La exclusividad de datos representa un incentivo a la recuperación de la inversión en innovación porque supone un periodo de compensación por la brecha temporal entre la concesión de la patente y la autorización de comercialización.

## VI

La función social del producto que protege la patente se ve entorpecida por las conductas derivadas de un ejercicio del Derecho de patentes incompatible con los objetivos de salud global que anhelan todos los Estados. Las estrategias anticompetitivas por las que se pretende el reposicionamiento de fármacos a través de la innovación incremental dan como resultado que se entorpezca, bloquee o retrase la entrada de medicamentos bioequivalentes y/o biosimilares en el mercado farmacéutico. Las prácticas de *evergreening*, *product hopping*, las ampliaciones de las líneas de productos o los *me-too drugs*, deben ser objeto de una vigilancia estricta mediante una legislación armonizada y estructurada para combatir estos mecanismos puestos en marcha por los titulares de la patente, cuyo objetivo es dilatar el derecho de exclusividad con el

fin de obtener mayores beneficios a costa de la privación a la población de medicamentos económicamente más accesibles.

## VII

En rigor, los medicamentos biosimilares forman parte del sistema sanitario nacional como una alternativa de gran valor para la gestión económica del Estado. A través del ahorro en los costes de adquisición de estos productos, se garantiza a todos los pacientes el acceso a terapias que sean seguras y eficaces. Sin embargo, es imprescindible que se forje una conciencia y una aceptación de estos medicamentos, mediante la aplicación de métodos que fomenten a los profesionales sanitarios y pacientes a que prescriban y utilicen los biosimilares como una alternativa económica, garantizando que los tratamientos con estos productos son igual de eficaces y seguros a las terapias con medicamentos biológicos originales. Poner en práctica iniciativas normativas con el objetivo de impulsar el desarrollo de los productos biosimilares. Requiere de una labor exhaustiva de las administraciones sanitarias en los Estados miembros. Inicialmente, debe tenerse un conocimiento exhaustivo del comportamiento comercial del sector y es necesario acatar las directrices procedimentales de las autoridades sanitarias comunitarias con el fin de desarrollar, fabricar y comercializar un producto biosimilar de calidad en el territorio europeo.

## VIII

El sector de los medicamentos de origen biológico ha sido testigo de los esfuerzos que las compañías originadoras invierten en optimizar sus productos incrementando su valor terapéutico por medio de mejoras. Entendidas estas, como nuevas entidades moleculares que se encuentran directamente relacionadas con el medicamento biológico patentado. Estas modificaciones, realizadas deliberadamente para mejorar aspectos esenciales de la acción del producto base, surgen a partir de algunos aspectos esenciales de la propiedad intelectual del medicamento original. Los biobetters como estrategia corporativa, responden a la necesidad de perpetuar el poder de mercado de las empresas originadoras que son en la mayoría de los casos quienes desarrollan estas



modificaciones, con el fin de obtener una compensación mayor por la inversión realizada en desarrollar estas mejoras. No obstante, el futuro de los biobetters no es tan prometedor, por un lado, la falta de una normativa aplicable que regule esta forma de innovación permite que se genere desconfianza en torno a la patentabilidad de estos productos. Por otra parte, la inversión en biobetters conlleva un claro riesgo debido a que las mejoras que se realizan deben ser objeto de exhaustivos estudios de seguridad, para comprobar que no producen un impacto negativo en la capacidad de respuesta inmunitaria del producto original. En suma, los cambios o mejoras en el medicamento original que no produzca un beneficio terapéutico para los pacientes no serán admitidos por los profesionales sanitarios. Por lo tanto, será más fácil introducir en el mercado productos biosimilares y que sean aceptados por profesionales y pacientes, ya que debido a los ejercicios de comparabilidad se garantiza la misma calidad, eficacia, seguridad y efectividad que el producto original de referencia.

## XI

El objetivo de introducir un medicamento biosimilar en el mercado biofarmacéutico es el de ser prescritos y administrados a aquellos pacientes que nunca han sido expuestos al producto original de referencia (pacientes *naïve*). La imposibilidad de alcanzar este objetivo en todos los casos pone de manifiesto la necesidad de recurrir a la intercambiabilidad, sustitución y conmutabilidad de los productos originales por los biosimilares, garantizando que los tratamientos terapéuticos sean seguros y, a su vez se permita liberar parte de la carga presupuestaria del sistema nacional de salud de cada Estado miembro. Por vía del ejercicio de comparabilidad, se demuestra la biosimilitud entre el biosimilar y original de referencia. A su vez, estudios referentes al perfil de inmunogenicidad del biosimilar y adicionalmente las actividades de farmacovigilancia, forman un conjunto de garantías para incentivar el uso de los biosimilares, bien a través de las prácticas de intercambiabilidad, conmutabilidad y sustitución, o directamente a los pacientes que inician un tratamiento con estos productos. Las autoridades sanitarias españolas están demostrando que el incentivo de incluir los medicamentos biosimilares en el catálogo farmacéutico nacional tiene un impacto muy positivo en lo que respecta al acceso universal de los

medicamentos biosimilares como forma segura y económica de tener productos de calidad y seguros al alcance de toda la ciudadanía.

## X

La emergencia sanitaria producida por la pandemia de la COVID-19, ha demostrado el importante papel que la industria biofarmacéutica representa en todos los países del mundo. Pero, a su vez, ha puesto de manifiesto la necesidad de establecer unas directrices globales de acceso a los medicamentos de forma equitativa. Los adelantos tecnológicos, la inversión en innovación y la capacidad normativa para evaluar y autorizar el uso generalizado de medicamentos biológicos eficaces y seguros para prevenir esta enfermedad, son una esperanza para hacer frente a situaciones de emergencia de salud global de dimensiones no vistas en más de cien años. Como colofón, la creación de organismos de adquisición y suministro de las vacunas de la COVID-19, se materializa a través de la iniciativa COVAX como una herramienta eficaz para poder llevar estos medicamentos esenciales a toda la geografía del globo. Sin embargo, después de meses de jornadas de vacunación en los países del hemisferio norte, se denota la falta de coordinación y solidaridad con respecto a los países más pobres donde la enfermedad continúa extendiéndose con rapidez. Esto demuestra que los sistemas regulatorios tienen a su alcance los mecanismos necesarios para que la producción y distribución de estos medicamentos se realice en países emergentes que cuentan con la infraestructura industrial para hacer frente a estos retos siempre respetando los Derechos de Propiedad Intelectual de los que son titulares las empresas creadoras de estos medicamentos. Consideramos pues, en este trabajo de investigación, que es posible alcanzar el tan anhelado equilibrio entre la innovación biofarmacéutica y el acceso universal a estos medicamentos, a través de todos los componentes normativos que hemos expuesto en esta disertación.

# CONCLUSIONS

## I

The biopharmaceutical revolution that, since the mid-1990s, has served as an impetus for the development of new therapeutic treatments and in the context in which the drug industry is committed to a consolidated patent system, the objectives of respecting competition go hand in hand with the aims of promoting innovation. The patent system provides an image of the treatment of intellectual property rights within public policies on drugs, with the aim of achieving a fair balance between exclusivity as a stimulus to innovation, the competitive market and access to the knowledge disclosed and made generally available once the legal protection period has elapsed. Together with the motivating, inducing and exclusivity function of patent law, the guiding principles of the legal regime applied to pharmaceutical and biopharmaceutical products, principles of sustainability, promotion, and solidarity, form the set of bases by which the drug sector will be governed and will serve to build a Right to health with the guarantee of being universal.

## II

The objective of reaffirming the regulation of patent rights, together with the exclusivity rights on non-clinical and clinical data and the protection of market exclusivity, are a link of incentives for the manufacturers of biologic drugs and for the promotion of investment in innovation. This will allow more players to participate in the biopharmaceutical market and ensure that new technologies and procedures are made available to patients and, in general, to all citizens. It should also be borne in mind that the strengthening of incentives for innovation can be accompanied by reasonable access in terms of time and money to drugs derived from biotechnological inventions.

### III

The introduction of treatments with pharmaceutical biologics has meant a great advance in the research and development of innovative drugs, generating great benefits for patients, but it has also put great pressure on the budgetary expenditure of health systems, both in countries with advanced development capacity and in emerging and developing countries. The sustainability of national healthcare systems will depend on the implementation of new regulatory strategies that allow equitable access to new therapeutic procedures for patients, and that serve to alleviate the costs faced by administrations in providing the healthcare system with appropriate drugs at affordable prices.

### IV

Despite the requirements of the marketing authorization processes for biological medicinal products and the demands of their non-clinical and clinical studies to ensure their safety, quality, and efficacy, they have proved useful in combating certain health emergencies such as the current pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome type-2 (SARS-CoV-2) virus. Vaccines (original biological products) are making it possible to prevent this disease rapidly thanks to the application of the conditional authorization procedure for the marketing and distribution of these biopharmaceuticals in all Member States of the European Union.

### V

Data exclusivity is one of the incentives in biopharmaceutical development and market exclusivity of a biopharmaceutical. Considering the nature of patents on biologic drugs, the role of test data protection is decisive in terms of incentives for the innovation of original biologic products, since the period of data exclusivity is an important tool in certain circumstances related to patent protection. On the one hand, it allows the right holder to exclude the manufacturer of biosimilars or generics who avails himself of the experimental use exception or Bolar exception because this exception only applies to the original product patent and not to the test data. Also, data exclusivity may discourage the invocation of a compulsory

license for the same reasons as for the Bolar exception. As a result, these situations will lead to a problem of blocking bioequivalent and biosimilar drugs from entering the market. The security function that data exclusivity represents for patents on biological drugs is greater, since it is possible to consider that patents on these products are more vulnerable to infringement. The reason for this statement is that biosimilars are comparative products, but not identical to the reference product, which makes it possible for the similar candidate to obtain a patent for innovative differences with the original product. However, the manufacturer of the biosimilar will not be able to rely on the test data of the original and therefore would not obtain a marketing authorization and would not be able to launch the product on the market. Data exclusivity represents an incentive for the recovery of the investment in innovation because it represents a compensation period for the time gap between the granting of the patent and the marketing authorization.

## **VI**

The social function of the product protected by the patent is hindered by conduct resulting from the exercise of patent law that is incompatible with the global health objectives sought by all States. Anti-competitive strategies aimed at repositioning drugs through incremental innovation result in hindering, blocking, or delaying the entry of bioequivalent and/or biosimilar drugs into the pharmaceutical market. The practices of evergreening, product hopping, product line extensions or me-too drugs, must be strictly monitored through harmonized and structured legislation to combat these mechanisms put in place by patent holders, the aim of which is to extend the exclusivity right to obtain higher profits at the expense of depriving the population of more affordable drugs.

## **VII**

Strictly speaking, biosimilar drugs are part of the national healthcare system as a valuable alternative for the economic management of the State. By saving on the acquisition costs of these products, all patients are guaranteed access to safe and effective therapies. However, it is imperative that awareness and acceptance

of these drugs be forged by implementing methods that encourage healthcare professionals and patients to prescribe and use biosimilars as a cost-effective alternative, ensuring that treatments with these products are just as effective and safe as therapies with original biologic drugs. Implement regulatory initiatives to drive the development of biosimilar products. This requires extensive work by the health administrations in the Member States. Initially, there must be an exhaustive knowledge of the commercial behavior of the sector, and it is necessary to comply with the procedural guidelines of the community health authorities to develop, manufacture and market a quality biosimilar product in the European territory.

## VIII

The biological drug industry has witnessed the efforts that originator companies invest in optimizing their products by increasing their therapeutic value through improvements. These are understood as new molecular entities that are directly related to the patented biological drug. These modifications, deliberately made to improve essential aspects of the action of the base product, arise from some essential aspects of the intellectual property of the original drug. Biobetters, as a corporate strategy, respond to the need to perpetuate the market power of the originator companies, which in most cases are the ones who develop these modifications, to obtain greater compensation for the investment made in developing these improvements. However, the future of biobetters is not so promising. On the one hand, the lack of applicable regulations governing this form of innovation leads to a lack of confidence in the patentability of these products. On the other hand, investment in biobetters carries a clear risk because the improvements that are made must be subject to exhaustive safety studies to verify that they do not have a negative impact on the immune response capacity of the original product. In short, changes or improvements to the original drug that do not produce a therapeutic benefit for patients will not be accepted by healthcare professionals. Therefore, it will be easier to introduce biosimilar products into the market and for them to be accepted by professionals and patients, since, due to comparability exercises, the same quality, efficacy, safety, and effectiveness as the original reference product is guaranteed.

## IX

The aim of introducing a biosimilar drug into the biopharmaceutical market is to be prescribed and administered to patients who have never been exposed to the original reference product (naïve patients). The impossibility of achieving this objective in all cases highlights the need to resort to the interchangeability, substitution, and commutability of original products with biosimilars, ensuring that therapeutic treatments are safe and, at the same time, allowing part of the budgetary burden of the national health system of each Member State to be relieved. By means of the comparability exercise, the biosimilarity between the original reference drug and the biosimilar is demonstrated. In turn, studies on the immunogenicity profile of the biosimilar and, additionally, pharmacovigilance activities, form a set of guarantees to encourage the use of biosimilars, either through interchangeability, commutability, and substitution practices, or directly to patients who start treatment with these products. The Spanish health authorities are demonstrating that the incentive to include biosimilar drugs in the national pharmaceutical catalog has a very positive impact in terms of universal access to biosimilar drugs as a safe and economical way of making quality and safe products available to all citizens.

## X

The health emergency caused by the COVID-19 pandemic has demonstrated the important role that the biopharmaceutical industry plays in all countries of the world. But it has also highlighted the need to establish global guidelines for equitable access to medicines. Technological advances, investment in innovation and the regulatory capacity to evaluate and authorize the widespread use of effective and safe biological drugs to prevent this disease are a hope for dealing with global health emergencies of dimensions not seen in more than a hundred years. Finally, the creation of agencies for the procurement and supply of COVID-19 vaccines is materializing through the COVAX initiative as an effective tool to bring these essential drugs to all parts of the world. However, after months of vaccination days in the countries of the northern hemisphere, there is a lack of coordination and solidarity with respect to the poorest countries where the disease continues to spread rapidly. This shows that the regulatory systems have

within their reach the necessary mechanisms for the production and distribution of these drugs to be carried out in emerging countries that have the industrial infrastructure to face these challenges, always respecting the Intellectual Property Rights held by the companies that create these drugs. Therefore, in this research work, we believe that it is possible to achieve the longed-for balance between biopharmaceutical innovation and universal access to these drugs, through all the regulatory components that we have presented in this dissertation.