

G A S G A S

P A R P A R

□ C A □ C A

P A R P A R

LIBRO BLANCO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA:

Innovación y
Sostenibilidad

LIBRO BLANCO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA: innovación y sostenibilidad



LIBRO BLANCO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA:

Innovación y Sostenibilidad

Coordinadores:

Francisco Zaragoza García

Lucinda Villaescusa Castillo

Gema Pi Corrales

Edición: Fundación Gaspar Casal

Coordinación: Gema Pi Corrales

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-697-6937-9

Depósito Legal: M-30190-2017

Maquetación, impresión y encuadernación:

VIRTUALYMAS

Duque de Sevilla, 16. 28002 Madrid.

ÍNDICE

Prólogo: La importancia de los medicamentos biosimilares.	5
<i>Carlos Lens, Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios (MSSSI).</i>	
Introducción. Nuevos medicamentos biosimilares, los mAb (anticuerpos monoclonales biosimilares) ¿Hacia un nuevo paradigma?	9
<i>Gonzalo Calvo, Consultor, Hospital Clinic Barcelona.</i>	
<i>Joaquín Sáez, Hospital Clinic Barcelona.</i>	
Medicamento Biosimilar: ¿qué es y qué no es?	33
<i>Fernando de Mora, Profesor del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona.</i>	
El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares en España: realidad actual, propuestas y perspectivas.	57
<i>Alberto Dorrego, Socio de EVERSHEDES SUTHERLAND y Letrado de las Cortes Generales (excedente).</i>	
Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades	91
<i>César Hernández, Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.</i>	
El mercado de los medicamentos Biosimilares en España: acceso y sostenibilidad. ¿Qué ha supuesto la introducción de los biosimilares en España 10 años después?	115
<i>Álvaro Hidalgo, Profesor Titular Fundamentos y Análisis Económico, Universidad Castilla La Mancha.</i>	
<i>Almudena González, Diplomada en Estadística y graduada en Estadística Aplicada por la Universidad Complutense de Madrid.</i>	
<i>Néboa Zozaya, Licenciada en Economía por la Universidad Carlos III de Madrid.</i>	
Medicamentos Biosimilares: la visión del reumatólogo clínico (actualización)	149
<i>Miguel Ángel Abad, FEA Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres).</i>	

Medicamentos biológicos y biosimilares, visión de los pacientes.....	175
<i>Antonio Bernal, presidente de la Alianza General De Pacientes.</i>	
<i>Jorge Hinojosa, gerente de la Alianza General de Pacientes.</i>	
La “Toma de decisiones compartidas” como modelo en la relación del paciente con el profesional sanitario y la administración ante la disyuntiva biológico-biosimilar	185
<i>Jose Luis Baquero, Asesor científico de la Asociación Española de Trasplantados;</i>	
<i>y vicepresidente y coordinador científico del Foro Español de Pacientes.</i>	
Medicamentos Biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria	201
<i>Vicente Merino, Licenciado en Farmacia (Universidad de Sevilla), Especialista en Farmacia Hospitalaria</i>	
<i>(H.U. Virgen Macarena, Sevilla).</i>	
<i>Miguel Ángel Calleja, Jefe Servicio de Farmacia en Hospital Universitario Virgen Macarena.</i>	
Medicamentos biosimilares: la visión de la farmacia comunitaria	227
<i>Jesús C. Gómez, Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).</i>	
Medicamentos biosimilares: la visión desde las CCAA.....	249
<i>Nieves Martin, Directora Técnica de Asistencia Farmacéutica de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.</i>	
<i>Belén Calabozo, Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de la Dirección Técnica de Asistencia Farmacéutica.</i>	
<i>Gerencia Regional de salud de Castilla y León.</i>	
Medicamentos biosimilares: innovación y sostenibilidad	265
<i>Joaquín Rodrigo, presidente de la Asociación Española de Biosimilares (BIOSIM).</i>	
Future view from Europe: a Roadmap	277
<i>Adrian Van Den Hoven, General Director Medicines for Europe</i>	
<i>Regina Múzquiz, Directora General de BIOSIM</i>	

La importancia de los medicamentos biosimilares

La primera edición de este Libro Blanco vio la luz en 2014 y recibió excelente acogida por los sectores profesionales, así como por los medios especializados. La obra está presente en las bibliotecas universitarias y en los centros de documentación por su indiscutible interés como herramienta de consulta, lo que demuestra el acierto de la Fundación Gaspar Casal cuando decidió emprender el proyecto que ahora tiene su continuación en esta *Actualización* que se aborda en las postrimerías de 2017. No ha transcurrido mucho tiempo pero el devenir de los acontecimientos justifica largamente revisar y actualizar la obra primigenia.

El Libro Blanco ilustra sobre el medicamento biosimilar y facilita la comprensión de una serie de cuestiones -algunas de ellas ciertamente problemáticas- que surgieron con la aparición del concepto de medicamento biosimilar y la subsiguiente autorización y comercialización de los primeros medicamentos correspondientes a esta clase. El Libro Blanco ha venido dando respuesta durante estos años a los mencionados interrogantes y ha permitido profundizar en los aspectos menos conocidos y en los que precisan de mayor concreción. La presente *Actualización* aborda estos aspectos con el rigor que caracteriza a la Fundación Gaspar Casal y a su director, Juan del Llano, apreciación que debe hacerse extensiva a Gemma Pi y demás colaboradores. Actualizar el Libro Blanco era un desafío porque no ha transcurrido mucho tiempo desde que se publicó la primera edición pero los medicamentos biosimilares autorizados y comercializados desde entonces son muy relevantes y van a ser seguidos por otros que lo son tanto o más en términos de Salud Pública. A ello cabe añadir que se han producido algunos acontecimientos que influyen el mercado de medicamentos biosimilares de modo significativo.

No es, por tanto, casual que esta *Actualización* se inicie con un capítulo sobre los nuevos medicamentos biosimilares que han llegado a la práctica clínica en los últimos años. Los anticuerpos monoclonales han revolucionado varias áreas

de la Terapéutica que precisaban de un abordaje etiológico o, al menos, con un soporte bioquímico diferente del mero tratamiento sintomático.

Es por ello que los primeros biosimilares de los tratamientos antirreumáticos iniciados en los últimos años del siglo XX han concitado tanto interés entre los profesionales de la Biomedicina y este efecto ha ido mucho más allá. Sus consecuencias económicas están siendo muy importantes pero no son las únicas. El hecho de que los medicamentos biológicos de referencia para estos biosimilares hayan visto sus fichas técnicas notoriamente ampliadas antes de que se produjera la expiración de los períodos de protección de datos y de las patentes es un aspecto que no debe pasarse por alto porque está íntimamente conexionado con determinadas prácticas comerciales que se han implementado como consecuencia de la disponibilidad de dichos biosimilares.

El elevado precio de los medicamentos innovadores ha tenido y sigue teniendo efectos deletéreos para la Salud Pública. Los Sistemas Nacionales de Salud de los países desarrollados los incorporan a su ámbito de financiación bajo condiciones restrictivas. En esencia, durante varios años los protocolos farmacoterapéuticos limitan el acceso de pacientes a los fármacos innovadores por razones económicas y los médicos que desean extender su uso a otras patologías quedan supeditados a que se promuevan ensayos clínicos para nuevas indicaciones. La práctica médica tradicional está redirigiéndose hacia nuevos modelos, más ortodoxos o cartesianos pero no siempre enfocados hacia el beneficio de los pacientes. La autorización del medicamento biosimilar puede contribuir a modificar este panorama porque el abaratamiento de la terapia puede acompañarse de mayor flexibilidad en los controles económicos. En una primera fase, la disponibilidad comercial de medicamentos biosimilares permite tratar a mayor número de pacientes que no figuran como tributarios del tratamiento con el medicamento biológico por sufrir fases tempranas de la enfermedad. En plazos medios o largos otras patologías relacionadas desde el punto de vista bioquímico con las indicaciones principales pueden beneficiarse.

Son numerosos los ejemplos de patologías de menor incidencia y prevalencia que no se benefician de los nuevos tratamientos con fármacos biológicos para los que la entrada de los medicamentos biosimilares abre caminos reales de esperanza.

El papel de los reguladores es crucial y como tal se aborda en el capítulo correspondiente. Se refrenda que los medicamentos biosimilares están obligados a aportar una cantidad considerable de información en los expedientes de autorización, especialmente en lo que se refiere a información clínica. En ocasiones la magnitud de información excede la que el fármaco biológico de referencia presentó en su día al regulador. ¿Es esto razonable? Al titular del innovador se le abrió en su día la puerta debido a los beneficios terapéuticos esperados -esperanza que se trunca bien pronto ante el elevado precio de comercialización- y, por el contrario, al competidor biosimilar se le imponen obstáculos adicionales exigiendo, ante todo, que se cumplan los requisitos de calidad y se demuestre la bioequivalencia clínica. Si se comparan los ensayos pivotaes de los fármacos biológicos y los ensayos de bioequivalencia clínica de los medicamentos biosimilares se aprecia que estos últimos incluyen mayor número de sujetos en la mayoría de los casos.

La entrada de los medicamentos biosimilares en el mercado merece especial consideración. Se altera la situación de privilegio detentada por el titular de la autorización de comercialización del medicamento innovador y se pasa a una situación de competencia largamente esperada por los gestores económicos, que no vacilan en presionar a la baja los precios de adquisición. La empresa titular del medicamento biosimilar se enfrenta a un horizonte de precios y beneficios decrecientes que puede poner en riesgo la viabilidad del proyecto. El titular de la innovación posee mayor capacidad de reacción porque sus inversiones y gastos de inicio han sido cubiertos suficientemente y su decisión se basa únicamente en el diferencial coste marginal-ingreso marginal. Este fenómeno puede restar atractivo económico al desarrollo de nuevos medicamentos biosimilares.

También en el contexto regulador procede analizar la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos. En la situación actual el biosimilar recientemente autorizado puede aspirar a captar nuevos tratamientos debido a su consideración de no intercambiable. Esta restricción se palia en cierta medida en caso de medicamentos biológicos con indicaciones oncológicas que se administran en ciclos y no son, por tanto, pautas de administración crónica. Una cuestión relevante tanto para el regulador como para los clínicos. El estudio *Nordic switch*, publicado en 2016, demuestra sin paliativos que el infliximab es intercambiable en tratamientos crónicos. No sería razonable exigir que cada nuevo medicamento biosimilar demuestre la intercambiabilidad mediante un ensayo clínico de tan

largo plazo. La Ciencia debe proveer de mecanismos más eficientes para llegar a conclusiones que son obvias para el caso de los medicamentos cuyos ingredientes activos son medicamentos monoclonales. Estas sustancias son inmunoglobulinas G obtenidas de hibridomas humanizados y, por tanto, mucho más próximas estructuralmente entre sí que las IgG heterólogas que se han utilizado hasta la segunda mitad del siglo XX. En el capítulo de César Hernández se recuerda la regulación vigente y se introducen menciones a los problemas clave que la misma plantea.

Las cuestiones precedentes son objeto de revisión y análisis desde todas las facetas. Pacientes, clínicos, farmacéuticos y gestores colaboran en esta *Actualización* aportando sus valiosos puntos de vista. Mantener los capítulos y las autorías es un acierto por cuanto se trata de plumas de valía contrastada que en esta Actualización se someten a la autocritica y al ejercicio del contraste de sus ideas de inicio con la realidad que fluye día a día.

Pocos fenómenos en la Historia de la Farmacología suscitan tanto interés como la irrupción de los medicamentos biosimilares en Terapéutica. Las diferencias de estos fármacos con los medicamentos genéricos son evidentes pero no se puede decir que se trate de situaciones antitéticas. Demostrar la intercambiabilidad de un medicamento genérico es hoy posible si se aplican las técnicas consensuadas entre industria, comunidad biomédica y reguladores. El desafío se concreta en llegar a una situación equiparable -en términos de eficiencia- para los medicamentos biosimilares. El acúmulo de datos de vida real y la publicación de obras como la que el lector tiene en sus manos contribuirá a una más amplia y mejor utilización de medicamentos biosimilares.

Carlos Lens

*Subdirector General de Calidad de Medicamentos
y Productos Sanitarios del MSSSI*



INTRODUCCIÓN.

**NUEVOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES, LOS MAB
(ANTICUERPOS MONOCLONALES BIOSIMILARES)**

¿HACIA UN NUEVO PARADIGMA?

Gonzalo Calvo Rojas · Joaquín Sáez Peñataro



GONZALO CALVO ROJAS

Doctor en Medicina, Especialista en Farmacología Clínica. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínic de Barcelona. Miembro del Network Committee del Consorcio Europeo de Apoyo a la Investigación (ECRIN-ERIC). Coordinador del Programa de Regulación y Monitorización de la Plataforma Española de Apoyo a la Investigación Clínica (SCReN). Miembro del EMA- CHMP (2002-2011). Presidente del Grupo de Trabajo CHMP CV de la EMA (2000-2011). Presidente de la EACPT (2001-2015). Co-Chair del EMA-HCPWP.



JOAQUÍN SÁEZ PEÑATARO

Médico especialista en Farmacología Clínica (desde 2015). Previamente residente de Neurocirugía desde 2009 a 2011. Profesor asociado de la Universidad de Barcelona. Corresponsal español de ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) desde 2013. Ha colaborado con el SAWP (Scientific Advice Working Party) de la Agencia Europea del Medicamento desde 2013 hasta la actualidad. Asimismo, también ha colaborado con el grupo de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde 2015 hasta la actualidad. Miembro de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y de la European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT).

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de biosimilares es un potente incentivo al fomento de la innovación y desarrollo de nuevas moléculas, a la vez que un elemento capital en la contención del gasto sanitario de los sistemas de salud (véase Kelly C, 2009, Shapiro RJ, 2008). Si bien la factura farmacéutica no debe ser el único aspecto en el que incidir a la hora de mejorar la eficiencia de los sistemas sanitarios, el precio de los medicamentos suele concebirse como un factor que permite un rápido y relativamente fácil control del gasto de la asistencia sanitaria. Este fundamento será un punto esencial en la evaluación crítica del beneficio-riesgo del desarrollo de anticuerpos monoclonales biosimilares, que explicaremos en este capítulo.

Un medicamento biológico similar (o biosimilar) es un producto bioterapéutico que se considera similar a un medicamento biológico innovador aprobado previamente en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Empleando una perspectiva histórica diremos que, este concepto, en la actualidad globalmente aceptado, fue empleado primeramente en la legislación europea (“Commission Directive 2003/63/EC” y “Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of The Council of 31 March 2004”). En la Unión Europea (UE) el concepto de medicamento biosimilar fue primeramente introducido y definido con exactitud en la legislación en 2003, y modificado ulteriormente en 2004 (véase Commission Directive 2003/63/EC” y “Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of The Council of 31 March 2004). Esta disposición permite presentar una solicitud de autorización de comercialización (MAA, del inglés Marketing Authorisation Application) para un medicamento biológico similar, por parte de un solicitante independiente, basada en la similitud con un producto de referencia innovador previamente autorizado en la UE y cuyo periodo de protección de datos ha expirado.

El primer biosimilar aprobado en la UE fue Omnitrope® (biosimilar de somatotropina, aprobado el 12 de abril de 2006 en las indicaciones de síndrome de Prader-Willi y síndrome de Turner, véase tabla 1). Desde entonces, el desarrollo de estos productos ha continuado evolucionando con la aprobación de nuevas moléculas biosimilares en otras indicaciones, como filgastrim (neutropenia en el contexto de

pacientes oncológicos y trasplante de precursores hematopoyéticos, epoetinas (anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal), folitropina alfa (anovulación), enoxaparina (trombosis venosa profunda) o insulina glargina (diabetes melitus), hasta un total de 40 productos biosimilares aprobados entre 2006 y 2017 (tabla 1). Esta evolución ha modificado de forma sustantiva el impacto de los medicamentos biosimilares. Hasta el año 2013, en el que se aprobó el primer anticuerpo monoclonal biosimilar, los biosimilares aprobados se limitaban a principios activos destinados a indicaciones muy restringidas a usar por un número limitado de prescriptores y pacientes. Desde 2013, la aprobación de moléculas biosimilares como los anticuerpos monoclonales, insulina glargina o enoxaparina ha modificado drásticamente el escenario de uso de los medicamentos biosimilares, ampliándose geométricamente el número de profesionales y pacientes susceptibles de prescribir biosimilares y ser tratados con ellos, y sobrepasando el ámbito de la dispensación hospitalaria para incluir ahora la asistencia primaria y las oficinas de farmacia.

También en estos últimos años ha evolucionado en paralelo la perspectiva reguladora sobre productos biosimilares, con la actualización de buena parte de las recomendaciones que sobre ellos existen en Europa y la publicación de anexos específicos para diferentes tipos de productos biosimilares en los que se detalla el tipo y la cantidad de estudios clínicos (de farmacodinamia, farmacocinética y eficacia) y no clínicos (toxicológicos y farmacológicos) que son requeridos para cada una de las clases de medicamentos biosimilares, así como aspectos generales de seguridad e inmunogenicidad o de comparabilidad tras la introducción de cambios en el proceso de fabricación (véanse anexos en las referencias). Durante este desarrollo, se ha conseguido cierta experiencia en el uso clínico de los medicamentos biosimilares, y en aspectos críticos de los mismos como la comparabilidad en cuanto a eficacia y seguridad, la eficacia y seguridad en otras indicaciones diferentes a las indicaciones que fueron en las que se evaluaron en su desarrollo clínico, y la inmunogenicidad.

En este contexto, la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares, con la aprobación del primero en 2013 (Inflextra, Remsima, principio activo infliximab), ha supuesto un nuevo cambio en el paradigma de desarrollo científico y regulador en el campo de los medicamentos biosimilares. En las siguientes secciones analizaremos los aspectos de su desarrollo que han determinado este cambio de paradigma, y los aspectos relevantes que hay que considerar para realizar un análisis crítico de su relación beneficio-riesgo.

Tabla 1: Biosimilares aprobados en Europa entre 2006 y 2017

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACION	FECHA DE
Valtropin©	somatropin	Enanismo,síndrome de Turner	24-4-06
Abseamed©	epoetin alfa	Anemia asociada a procesos oncológicos y a insuficiencia renal terminal	28-8-07
Omnitrope	Somatropin	Enanismo hipofisario, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner	12-4-2006
Binocrit©	epoetin alfa	Anemia asociada a insuficiencia renal terminal	28-8-07
Epoetin Alfa Hexal©	epoetin alfa	Anemia asociada a procesos oncológicos y a insuficiencia renal terminal	28-8-07
Retacrit©	epoetin zeta	Anemia asociada a procesos oncológicos y a insuficiencia renal terminal, transfusión autóloga de sangre	18-12-07
Silapo©	epoetin zeta	Anemia asociada a procesos oncológicos y a insuficiencia renal terminal, transfusión autóloga de sangre	18-12-07
Biograstim©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	15-9-08
Filgrastim ratiopharm©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	15-9-08
Ratiograstim©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	15-9-08
Tevagrastim©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	15-9-08
Filgrastim Hexal©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	6-2-09
Zarzio©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	6-2-09
Nivestim©	filgrastim	Neutropenia asociada a procesos oncológicos y trasplante de progenitores hematopoyéticos	6-2-09

Inflectra©	infliximab	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante	10-9-13
Ovaleap©	follitropin alfa	Anovulación	27-9-13
Grastofil©	filgrastim	Neutropenia	18-10-13
Bemfola©	follitropin alfa	Anovulación	27-3-14
Abasaglar©	insulin glargine	Diabetes Mellitus	9-9-14
Accofil©	filgrastim	Neutropenia	18-9-14
Benepali©	etanercept	Artritis reumatoide, artritis psoriásica	14-1-16
Flixabi©	infliximab	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante	26-5-16
Inhixa©	enoxaparin sodium	Tromboembolismo venoso	15-9-16
Thorinane©	enoxaparin sodium	Tromboembolismo venoso	15-9-16
Terrosa©	teriparatide	Osteoporosis	4-1-17
Amgevita©	adalimumab	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante	22-3-17
Solymbic©	adalimumab	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante, hidrosadenitis supurativa	22-3-17
Riximyo©	rituximab	Artritis reumatoide, poliangeítis microscópica con granulomatosis (síndrome de Wegner), linfoma no Hodgkin	15-6-17
Erelzi©	etanercept	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante	23-6-17
Ritemvia©	rituximab	Artritis reumatoide, poliangeítis microscópica con granulomatosis (síndrome de Wegener), linfoma no Hodgkin	13-7-17

Rituzena (previously Tuxella) ©	rituximab	Leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, poliangeitis microscópica con granulomatosis (síndrome de Wegener)	13-7-17
Blitzima©	rituximab	Leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin	13-7-17
Imraldi©	adalimumab	Artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn psoriasis, espondilitis anquilosante, uveítis	24-8-17

Extraído de la página web de la EMA (European Medicines Agency). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&taxonomyPath=&genericsKeywordSearch=Submit&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&mid=WC0b01ac058001d124&treeNumber=&searchTab=searchByAuthType&pageNo=2

2.- ANTICUERPOS MONOCLONALES BIOSIMILARES. CAMBIO EN EL PANORAMA DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

A nivel general, la introducción de los anticuerpos monoclonales ha supuesto un nuevo paradigma de tratamiento en varias indicaciones, sobre todo enfermedades oncológicas, autoinmunes e inflamatorias. Desde 2013 se han aprobado numerosos biosimilares de anticuerpos monoclonales. El primer anticuerpo monoclonal biosimilar aprobado en Europa en 2013 fue infliximab, con los nombres comerciales de Remsima© e Inflectra©, siendo su medicamento de referencia Remicade© (infliximab), un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa indicado en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide y psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (véase tabla 1). Remicade© es uno de los 10 medicamentos más vendidos en el mundo en los últimos años (véase referencia en: http://www.pmlive.com/top_pharma_list/Top_50_pharmaceutical_products_by_global_sales). Como anticipábamos en la introducción, a priori es esperable que la aprobación de medicamentos biosimilares permita disminuir los costes de la medicación y paralelamente aumentar el acceso a las mismas, una vez caducada la patente de los medicamentos de referencia (véase Kelly C, 2009, Shapiro RJ, 2008, Dorantes Calderón B, 2009). Este argumento es precisamente la

principal justificación del desarrollo de medicamentos biosimilares. Por tanto, ahora que las patentes de muchos anticuerpos monoclonales originales está próxima a expirar, es esperable que crezca el interés en el desarrollo y aprobación de anticuerpos monoclonales biosimilares en los próximos años (tabla 2). Hay que considerar el interés potencial de las diferentes agencias de salud en estos anticuerpos monoclonales, teniendo en cuenta que han supuesto un cambio notable en el paradigma de tratamiento de diferentes indicaciones oncológicas, inflamatorias y autoinmunes, y los elevados costes de los medicamentos biológicos innovadores o de referencia. Por el momento, desde 2013 hasta 2017 se han aprobado 14 anticuerpos monoclonales biosimilares más, de rituximab (anti-CD 20), y otros anti-TNF alfa diferentes del infliximab (adalimumab y la proteína de fusión etanercept). Asimismo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) elaboró una guía específica para anticuerpos monoclonales biosimilares, atendiendo a aspectos clínicos y no clínicos del desarrollo de estos medicamentos (Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, véase referencia).

Teniendo en cuenta este creciente interés, y la previsible introducción de nuevos anticuerpos monoclonales biosimilares en el futuro en diversas indicaciones, es importante hacer un análisis crítico de sus características diferenciales con respecto a otros medicamentos biosimilares, y de la influencia de estas características en la valoración crítica del beneficio-riesgo de su introducción en el mercado.

Tabla 2: Anticuerpos monoclonales innovadores y caducidad de sus patentes en Europa

PRODUCTO	MOLÉCULA	Nº DE BIOSIMILARES EN DESARROLLO	FECHA DE CADUCIDAD DE PATENTE EN EUROPA
Enbrel®	Etanercept	27	2015
Humira®	Adalimumab	24	2018
Remicade®	Infliximab	13	2015
Avastin®	Bevacizumab	22	2022
Herceptin®	Trastuzumab	37	2014
Rituxan®	Rituximab	44	2013

3.-ANTICUERPOS MONOCLONALES BIOSIMILARES FRENTE A OTROS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

El objetivo final del desarrollo científico de un medicamento biosimilar es demostrar comparabilidad con el medicamento innovador o de referencia, en términos de calidad, caracterización físico-química, y eficacia y seguridad clínicas. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales biosimilares tienen unas características físico-químicas y biológicas que dificultan en cierta medida este ejercicio y evaluación de biosimilaridad.

En primer lugar, los anticuerpos monoclonales suelen tener un peso molecular bastante superior a otras moléculas biosimilares. Por ejemplo, el peso molecular de infliximab es casi diez veces superior al peso molecular de la EPO (144190.3 Da frente a 18396.1 Da; véase referencia en: Drugbank). Además de tener un mayor peso molecular, también tienen una estructura terciaria más compleja, con múltiples residuos de desaminación, metilación y glicosilación. Esta estructura compleja hace que se incremente la variabilidad en los procesos de producción, variabilidad que de hecho también existe en los mismos anticuerpos innovadores en sucesivos lotes de producción, pudiendo encontrar diferencias entre éstos y el producto originalmente evaluado en el desarrollo del producto. En el desarrollo de los medicamentos biosimilares se propone un enfoque “por etapas” (en inglés “step-wise”), que incluya una caracterización exhaustiva físico-química y biológica (véase “Guideline on similar biological medicinal products”). La complejidad estructural previamente citada puede limitar la precisión de esta caracterización molecular y la identificación de pequeñas diferencias. Estas diferencias podrían implicar diferencias importantes en términos de eficacia y/o de seguridad (véase Revers et al, 2010).

El segundo paso es la caracterización y comparabilidad de la actividad biológica del medicamento biosimilar respecto al de referencia. Este ejercicio, de enorme complejidad, pretende detectar si las diferencias estructurales observadas en el paso anterior, tienen algún impacto en la actividad biológica de la molécula biosimilar. Contrario a moléculas más sencillas como la EPO, los anticuerpos monoclonales pueden tener diferentes mecanismos de acción según la enfermedad y la fisiopatología implicada, como citólisis dependiente de complemento, toxicidad celular dependiente de anticuerpo, o la inhibición de la activación del receptor, entre otros (véase Shuptrine CW et al, 2012).

El último paso sería la valoración clínica. Los estudios de farmacocinética con anticuerpos monoclonales biosimilares, al contrario que en otros medicamentos biosimilares, suelen ser preferiblemente de grupos paralelos, más que con un diseño cruzado, dada la vida media de algunos anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, la vida media de infliximab puede ser de hasta dos semanas (Klotz U et al, 2007). Estos estudios de farmacocinética no siempre son viables en voluntarios sanos, e incluso en algunos casos se requiere, además de un primer estudio en voluntarios sanos como primera prueba de concepto de comparabilidad farmacocinética, un estudio en pacientes que refleje de manera más real y creíble las posibles diferencias en el comportamiento farmacocinética del anticuerpo monoclonal. En algunas poblaciones de pacientes, según la indicación clínica, la variabilidad puede ser considerable, aún tratándose de un estudio realizado en pacientes con la misma patología. Por ejemplo, pacientes con cáncer de mama o cáncer de colon metastáticos (véase Mellstedt H, 2013). Esta variabilidad en los parámetros farmacocinéticos, aún siendo una limitación en la caracterización de comparabilidad, es esencial para poder comparar a posteriori los resultados obtenidos con la caracterización clínica de la eficacia y la seguridad.

Por otra parte, en cuanto a la evaluación de la farmacodinamia algunos biosimilares menos complejos como la EPO tienen marcadores farmacodinámicos que pueden ser usados como marcadores subrogados de eficacia clínica (por ejemplo, los niveles de hemoglobina en el caso de la EPO, o el recuento absoluto de reticulocitos y de neutrófilos en el caso de Filgrastim). En cuanto a los anticuerpos monoclonales, no hay marcadores subrogados validados y se debe demostrar, en último término, su comparabilidad a nivel de eficacia y seguridad clínicas a través de objetivos y variables clínicos, como la tasa objetiva de respuesta (véase “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”). Si se tiene en cuenta las diferencias en el desarrollo de medicamentos genéricos, productos biosimilares e innovadores, la demostración de eficacia y seguridad clínicas comparables a través de ensayos clínicos pivotaes tiene mucho más peso en éstos últimos, mientras que en biosimilares los aspectos de calidad y de comparabilidad biológica son más relevantes, especialmente en anticuerpos monoclonales biosimilares por la complejidad de su estructura (figura 1).

Por tanto, el desarrollo de los anticuerpos monoclonales biosimilares se basa en un ejercicio de comparabilidad global que incluye comparabilidad físico-química,

comparabilidad de la actividad biológica y demostración de comparabilidad clínica.



Figura 1: desarrollo global. Comparación (por orden): medicamento innovador, medicamento genérico y biosimilar

4.-EFICACIA COMPARABLE Y EXTRAPOLACIÓN A OTRAS INDICACIONES CLÍNICAS

El paradigma “El proceso es el producto” (que se aplica a menudo a los productos biológicos), junto con la autorización basada en una MAA abreviada, se ha empleado como fundamento para plantear dudas acerca de comparabilidad real de la eficacia. Como comentábamos previamente, la estructura del marco regulador europeo asegura una evaluación del beneficio-riesgo para medicamentos biosimilares de la misma forma que para cualquier otro medicamento. Las directrices y anexos que comentábamos previamente establecen las exigencias basadas en el conocimiento de las moléculas y su estructura, su modo de acción y la experiencia adquirida con su uso. De hecho, para algunos productos biosimilares convencionales incluso podría cuestionarse si es ético llevar a cabo en-

sayos clínicos de gran envergadura cuando el mecanismo de acción es ampliamente conocido y el riesgo previsible es bajo, en lugar de optimizar el desarrollo de la molécula focalizándose sobre todo en la caracterización físico-química y biológica, los aspectos de calidad del producto, y la comparabilidad de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, como explicábamos en el apartado anterior, en el caso de los anticuerpos monoclonales se exigen datos de eficacia clínica que demuestren un efecto terapéutico similar al producto innovador, al menos para una de las indicaciones previamente aprobadas, en un análisis de la sensibilidad esperada de los pacientes al efecto del fármaco con el objetivo de detectar las mínimas diferencias potencialmente existentes entre el biosimilar y el producto innovador de referencia. Este aspecto es especialmente importante en patologías oncológicas y patologías con indicaciones pediátricas, en las que es importante realizar una caracterización clínica adecuada para asegurar la eficacia y la seguridad del anticuerpo monoclonal biosimilar en la indicación estudiada y en las indicaciones en las que se pretende extrapolar su autorización (véase “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”). En este punto, como explicábamos previamente, la ausencia de marcadores subrogados farmacodinámicos adecuados determina una cuestión importante, la selección de variables clínicas que permitan un ejercicio de comparación científicamente consistente, y clínicamente relevante. Hay que tener en cuenta que el objetivo final de este ejercicio de evaluación de la comparabilidad no es demostrar beneficio clínico en el paciente, que ya ha sido demostrado previamente con el medicamento biológico innovador, sino demostrar un perfil de eficacia comparable. Para ello, es preferible evaluar el anticuerpo monoclonal biosimilar en una población y con una variable clínica suficientemente sensibles para detectar diferencias relevantes si las hubiera. Las Guías de la EMA recomiendan la tasa de respuesta objetiva (ORR, del inglés *Objective Response Rate*), o la supervivencia libre de progresión (PFS, del inglés *Progresión Free Survival*) si la extensión planeada del estudio es superior para poder medir esta variable a más largo plazo (véase Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues). La supervivencia global (OS, del inglés *Overall Survival*) es una variable clínica relevante y deseable para establecer el beneficio clínico del paciente, pero puede estar influenciada por otros factores que no estén relacionados con las meras diferencias entre el anticuerpo biosimilar y el biológico innovador de referencia (como la carga tumoral o los tratamientos recibidos previamente por el paciente), por lo que no es una variable lo suficientemente sen-

sible. Además, como comentábamos previamente, el objetivo del ejercicio de evaluación de la comparabilidad es, en último término, analizar diferencias en el perfil clínico de eficacia y seguridad entre el anticuerpo biosimilar y el biológico innovador de referencia, y no tanto demostrar beneficio clínico.

Este ejercicio de comparabilidad basado en variables subrogadas, y asumiendo a priori que el beneficio clínico ya ha sido demostrado previamente por el medicamento biológico innovador, ha suscitado controversia en la comunidad médica, sobre todo en Oncología. La principal preocupación se basa en el hecho de tratar a los pacientes oncológicos con un medicamento que ha sido aprobado en base a la demostración de eficacia comparable en función de una variable subrogada, y para el cuál no se ha establecido el perfil de eficacia completo. Aunque no se detecten diferencias significativas en el estudio pivotal de eficacia y seguridad, estas diferencias podrían ser detectadas cuando se haya tratado a un mayor número de pacientes, durante más tiempo, y se haya adquirido una mayor experiencia con el anticuerpo monoclonal biosimilar (Mellstedt H et al, 2013. Coiffier B et al, 2010. Recher C et al, 2011). Sin embargo, estas dudas, aun siendo perfectamente razonables para establecer el riesgo-beneficio de nuevas moléculas, no lo son a la hora de valorar la comparabilidad de un biosimilar y su medicamento de referencia. En este caso, el objetivo es demostrar que las propiedades físico-químicas, la actividad biológica y el efecto clínico (medido mediante un parámetro sensible) son lo suficientemente parecidos para descartar razonablemente que exista una diferencia relevante en la eficacia a largo plazo respecto al innovador. Y por tanto, no hay argumentos científicos lo suficientemente sólidos y consistentes como para justificar estas dudas. Sin embargo, teniendo en cuenta que los anticuerpos monoclonales han supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de los pacientes oncológicos, es comprensible que la comunidad científica manifieste estas dudas. Probablemente, una experiencia de uso basada en criterios escrupulosos de utilización y trazabilidad, así como un esfuerzo de formación considerable enfocado en la necesidad de modificar el paradigma de valoración de la evidencia sobre los medicamentos biosimilares respecto a los innovadores puedan contribuir a incrementar la seguridad a la hora de prescribir anticuerpos monoclonales biosimilares y a eliminar los aspectos “emocionales” o menos científicos de algunas de estas dudas suscitadas.

En otros anticuerpos monoclonales biosimilares aprobados con anterioridad, como los biosimilares de Remicade®, ya hay disponible experiencia en cuanto

a eficacia y seguridad a largo plazo, en indicaciones como enfermedad inflamatoria intestinal (Sieczkowska J et al, 2016; Radin M et al, 2017) y artritis reumatoide (Abdalla A et al, 2017). La evidencia parece indicar que el perfil de eficacia y seguridad, en la experiencia clínica a largo plazo, es comparable y aceptable. Hay que destacar que algunos registros clínicos, como el registro DANBIO (Glintborg B et al, 2017) señalan que, si bien no había diferencias clínicas significativas a un año, sí se observaba una menor retención del efecto farmacológico puro con respecto al anti-TNF alfa original (debido principalmente, a pequeñas diferencias no significativas en las variables clínicas entre el biosimilar y el anticuerpo innovador).

5.-SEGURIDAD COMPARABLE E INMUNOGENICIDAD

Los procesos de producción propios de la biotecnología tienen sus limitaciones, entre ellas la dificultad de desarrollar un producto idéntico a otro ya comercializado. Este argumento se ha empleado para poner en duda la comparabilidad de los medicamentos biosimilares. Si bien es cierto en parte, también hay que considerar que estos mismos motivos que se plantean para medicamentos biosimilares podrían ser igualmente aplicables a situaciones en las que los pacientes cambian de un medicamento biológico a otro, o cuando se introducen cambios en el proceso de fabricación de un producto ya comercializado. En algunos casos conocidos, pequeños cambios en el proceso de producción han dado lugar a modificaciones ultraestructurales en la molécula con diferentes propiedades biológicas y compromiso de la seguridad y/o eficacia, y especialmente en su inmunogenicidad (Bennett CI et al, 2004., Casadevall N et al, 2005).

Con respecto a este último punto, para caracterizar el potencial inmunógeno de los medicamentos biosimilares, las directrices europeas exigen que se proporcionen datos clínicos y no clínicos previos a la comercialización (con un seguimiento mínimo de un año). Los requisitos de evaluación del potencial inmunógeno se describen en directrices específicas (“European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins”). De este modo, el objetivo es asegurar que el conjunto de datos de seguridad sea evaluado con detalle para descartar diferencias significativas e importantes entre el producto evaluado y el de referencia. Este requisito es igual de importante tanto para medicamentos biológicos, como para biosimi-

lares convencionales y anticuerpos monoclonales biosimilares.

Aunque la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares es relativamente reciente, ya hay algunos datos de inmunogenicidad a largo plazo de los primeros anticuerpos monoclonales biosimilares aprobados, los biosimilares de Remicade© (Kang YS et al, 2015; Gecse KB et al, 2016). En estos estudios los autores concluyen que el perfil de seguridad y de inmunogenicidad es comparable. Incluso hay evidencia publicada acerca de programas de intercambiabilidad, como el iniciado en Reino Unido, los cuales concluyen igualmente que el perfil de acontecimientos adversos fue comparable entre el anticuerpo monoclonal biosimilar y el anticuerpo innovador entre las 0 y las 16 semanas de tratamiento (Keil R et al, 2016). En lo sucesivo podremos tener evidencias adicionales acerca del perfil de seguridad de otros anticuerpos monoclonales, como rituximab.

6.-ANTICUERPOS MONOCLONALES INNOVADORES Y BIOSIMILARES: LA DUDA ACERCA DE LA INTERCAMBIABILIDAD

La intercambiabilidad incluye la elección de un fármaco de entre dos o más dirigidos a la misma indicación terapéutica. Sin embargo, el concepto de intercambiabilidad no está contemplado en las directrices europeas en el ámbito de evaluación de la EMA. Por tanto, una vez aprobado el medicamento biosimilar pasa a ser un tratamiento alternativo adicional de dicha clase terapéutica y sometido a las políticas de sustitución según la legislación en vigor de cada Estado. En la mayoría de medicamentos genéricos se aplica la sustitución automática. Por ello, este debate se ha iniciado también en medicamentos biológicos innovadores y biosimilares. Sin embargo, por diversos motivos la sustitución automática no es considerada tan adecuada para medicamentos de origen biológico. En algunos países europeos existen regulaciones específicas que tratan de impedir la sustitución automática, entre ellos Francia, Alemania y España. Según estas regulaciones, el cambio de un medicamento biológico innovador o biosimilar por otro debe realizarse bajo la responsabilidad del facultativo tratante o siguiendo la política establecida en el centro asistencial, pero siempre procurando mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas. Esta trazabilidad es altamente importante, dado que nos permitirá asociar los efectos adversos, en caso de producirse, a un paciente, a un producto y a un lote determinados.

Por ello, la intercambiabilidad es posible pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente. Además, los biosimilares autorizados después del 2011 están sometidos a un procedimiento de “monitorización adicional” por la EMA. Esto implica seguir más de cerca su eficacia y seguridad post-comercialización. La monitorización adicional o “additional monitoring” en inglés, está indicada en las fichas técnicas de estos productos con un triángulo negro invertido. Así pues, hacer monitorización adicional de estos productos implica la aplicación de planes de gestión de riesgos y farmacovigilancia post-comercialización para poder caracterizar con mayor precisión la seguridad a largo plazo, en un mayor número de pacientes y en un escenario clínico real. La realización de este control adicional sería imposible si la intercambiabilidad fuera automática y no hubiera ningún control sobre el cambio y la prescripción de estos productos.

Como también mencionábamos anteriormente, en la actualidad hay datos de cohortes prospectivas en tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab (producto de referencia Remicade®), que muestran que la eficacia (medida a través de diferentes variables clínicas, como la curación de mucosa o la tasas de remisión endoscópica de la enfermedad), así como la seguridad y la inmunogenicidad, tras 24 y 30 semanas de tratamiento (Vegh Z et al, 2017). Asimismo, también hay algún ensayo clínico aleatorizado en marcha o recién concluido, que intenta evaluar de forma prospectiva, y con comparación directa con el anticuerpo monoclonal innovador, la seguridad y la eficacia del cambio de medicamento innovador a biosimilar, como el estudio NOR-SWITCH (referencias de NCT). Los resultados de ambos ensayos clínicos no están todavía publicados en el momento de la redacción del presente capítulo.

Es importante señalar que la normativa europea no requiere realizar ejercicios de comparabilidad adicionales entre el biosimilar y su producto de referencia cuando se produzcan cambios en los procesos de fabricación de alguno de ellos con posterioridad a la autorización del biosimilar. Por otra parte, nunca dispondremos de datos de intercambiabilidad entre diferentes biosimilares de un mismo principio activo (véase “Guideline on similar biological medicinal products”). Por tanto, el principio de prudencia es fundamental en la utilización de biosimilares, en la que la opinión de prescriptor y paciente deben ser elementos básicos en la decisión terapéutica.

7.-RETOS Y EVALUACIÓN CRÍTICA DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Los anticuerpos monoclonales han supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de muchas enfermedades, entre ellas oncológicas, inflamatorias y autoinmunes. A pesar de la experiencia adquirida en Europa con el desarrollo y la regulación de medicamentos biosimilares, la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares ha supuesto un reto nuevo.

Aunque muchos han considerado que la regulación en medicamentos biosimilares es una oportunidad para facilitar el acceso a medicamentos de por sí caros, otros han planteado dudas acerca de su seguridad y eficacia, puesto que su autorización se ha basado en una MAA abreviada. Estas dudas se han planteado de nuevo tras la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares. Sin embargo, no hay criterios científicos consistentes para justificar estas dudas. Como ya explicábamos anteriormente, el principio más importante para su utilización es el principio de prudencia, en el que se dé importancia al criterio médico y a su consenso con el paciente, así como a la formación extendida a todos los profesionales prescriptores y la experiencia a largo plazo con los anticuerpos monoclonales biosimilares, permitiendo así erosionar las dudas que todavía hoy se plantean dada la novedad de su introducción.

Por otra parte, en los medicamentos biosimilares la vigilancia posterior constituye un requisito de regulación formal. Estos requisitos son igual de estrictos para los medicamentos biológicos innovadores, lo que se traduce en la necesidad de un plan de gestión de riesgos y un sistema de farmacovigilancia adecuados. Es esperable que la experiencia de uso, la farmacovigilancia y la monitorización del beneficio-riesgo a largo plazo sean útiles en el caso de los anticuerpos monoclonales biosimilares, especialmente en los de introducción más reciente, como los biosimilares de rituximab. Las políticas nacionales deberán tener en cuenta la experiencia adquirida a largo plazo con esta monitorización del beneficio-riesgo, así como el desarrollo regulador para adaptar las diferentes Guías y Directrices científicas.

8.-CONCLUSIONES

Los medicamentos biosimilares representan un avance sustancial en la racionalización del gasto farmacéutico. Si bien el proceso de generación, evaluación y aplicación de los anticuerpos monoclonales biosimilares están enmarcados por ciertas limitaciones relativas a su complejidad, la todavía escasa experiencia de uso, y las dudas suscitadas, el continuo desarrollo de estas moléculas guiado por directrices científicas específicas y una evaluación rigurosa facilitará su adquisición progresiva. Será muy relevante para el futuro la monitorización continua de la relación beneficio-riesgo en relación con la contención real del gasto sanitario, así como la experiencia obtenida a largo plazo, para poder realizar un adecuado análisis crítico del beneficio real de la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares, así como la formación continua de los profesionales sanitarios en estos medicamentos, y el soporte de las políticas nacionales y locales para facilitar el “principio de prudencia” en cuanto a la priorización de la decisión clínica consensuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdalla A, Byrne N, Conway R, Walsh T, Mannion G, Hanly M, O’Sullivan M, Curran AM, Carey JJ. Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product. *Open Access Rheumatol*. 2017; 9: 29–35 (Revista)
2. Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing somatotropin. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005. 22 February 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003956.pdf. Último acceso: 9 de septiembre de 2017 (Anexo a Guía reguladora)
3. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of switching from innovator infliximab to biosimilar infliximab compared with continued treatment with innovator infliximab in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, Crohn’s disease and chronic plaque psoriasis. The NOR-SWITCH Study. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>.

Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Página web) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8. (Revista)

4. Bennett CI, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8. (Revista)

5. Cabanillas F. et al, 2013 Curability of advanced indolent or low-grade follicular lymphomas: time for a new paradigm? *J Clin Oncol* 2013; 31: 14–16 (Revista)

6. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 1): S67-9. Review. (Revista)

7. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040–2045 (Revista)

8. Concept paper on the revision of the reflection paper on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). EMA/CHMP/BMWP/693108/2015. 17 December 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/01/WC500199346.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

9. Concept paper on the revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte colony stimulating factor (revision 1). EMA/CHMP/BMWP/214262/2015. 23 July 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190635.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

10. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities L* 2003; 159:46-94 (Guía Reguladora) (Directriz Científica).

11. Demonstrate Noninferiority in Efficacy and to Assess Safety of CT-P13 in Patients With Active Crohn's Disease. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02096861>. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Página web)

12. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of The Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities L 2003; 47: 34-57 (Directriz Científica).

13. Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. Farmacia Hospitalaria 2009; 33(4): 181-2. (Revista)

14. Drugbank. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00016>. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Página web)

15. Ebbers HC, Chamberlain P. Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. BioDrugs. 2016; 30: 1–8 (Revista)

16. Ficha técnica de Rixathon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003903/WC500232460.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Directriz científica)

17. Ficha técnica de Ritemvia®, . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004725/WC500233386.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Directriz científica)

18. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos ÁA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL: Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. J Crohns Colitis 2016;10:133-140

19. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehøj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen D, Sørensen MV, Andersen LS, Grøn KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML. A nationwide non-medical switch from ori-

ginator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1426-1431 (Revista)

20. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. 23 October 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

21. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BWP P/42832/2005 Rev1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

22. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. 22 May 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

23. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing lowmolecular-weight-heparins. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1. 10 November 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017-09-10 (Guía reguladora)

24. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP /32775/2005_Rev. 1. 26 February 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

25. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. 21 February 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139622.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

26. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 30 May 2012. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

27. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.*. 18 March 2010. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

28. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. 21 February 2013. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

29. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. 19 July 2007. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

30. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 18 May 2017. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

31. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. 24 May 2012. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)

32. ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products. Step 5. Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. (CPMP/ICH/5721/03). CPMP/ICH/5721/03. June 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Guía reguladora)
33. Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW: Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015;60:951-956
34. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Hajer J, Drastich P, Wohl P, Beneš M, Bojková M, Svoboda P, Konečný M, Falt P, Vaňásek T, Pešta M, Pešek F, Bouchner L, Koželuhová J, Novotný A, Bartůšková L, Špičák J: Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016;22:1-7
35. Kelly C, Mir F. Biological therapies: how can we afford them? *BMJ* 2009; 339: 666-9. (Revista)
36. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):645-60 (Revista)
37. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied *Annals of Oncology.* 2013;24 (Supplement 5): v23–v28 (Revista)
38. Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(1):37-49 (Revista)
39. Recher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858–1867 (Revista)
40. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? *Can Pharmacists J* 2010;143:184-91 (Revista)

41. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? *Can Pharmacists J* 2010;143:184-91 (Revista)
42. Shapiro RJ. Huge potential savings from biogenerics: a report by Economist Dr Robert J. Shapiro. Disponible en:
<https://www.thefreelibrary.com/Huge+potential+savings+from+biogenerics%3A+a+report+by+economist+Dr...-a0199538731> (último acceso: 9 de septiembre de 2017). (Página web)
43. Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Semin Cancer Biol* 2012;22:3-13 (Revista)
44. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, Oracz G, Meglicka M, Kierkus J. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):127-32 (Revista)
45. Top 50 pharmaceutical products by global sales Disponible en:
http://www.pmlive.com/top_pharma_list/Top_50_pharmaceutical_products_by_global_sales.
Ultimo acceso: 9 de septiembre de 2017 (Página web)
46. Udpa N, Million RP. Monoclonal antibody biosimilars. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jan;15(1):13-4
47. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Real-Life Efficacy, Immunogenicity and Safety of Biosimilar Infliximab. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):101-106 (Revista)



MEDICAMENTO BIOSIMILAR: ¿QUÉ ES Y QUÉ NO ES?

Fernando de Mora



FERNANDO DE MORA

Profesor de Farmacología (Acreditado como Catedrático) de la Universidad Autónoma de Barcelona, de cuyo Departamento de la Facultad de Medicina fue Director. Formado en las Universidades de Utrecht, Southampton y en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. MBA por la Universidad de Chicago. Colabora con organizaciones internacionales y con el sector biofarmacéutico en ciencia y mercado de biosimilares. Lidera un grupo de investigación en inmunofarmacología (mecanismos de asma)

1. INTRODUCCIÓN

La expresión “medicamento biológico similar” la acuñó la Comisión Europea (CE). La recogió por primera vez en la Directiva (ley) 2003/63/EC. Esta se contrajo luego en el término biosimilar, cuyo uso se ha extendido, y ha sido asumido también por la agencia reguladora estadounidense FDA. Biosimilar es un concepto regulatorio, pero desconocer lo que significa puede incidir en una utilización clínica sub-óptima. Hay dos fuentes principales de confusión respecto a su significado: (a) no se conoce el rigor científico que sustenta la autorización de los biosimilares, y (b) se denomina biosimilar a lo que no lo es. El desconocimiento, o el conocimiento parcial, de los estudios requeridos por agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el desarrollo de candidatos a biosimilar, suscita en ocasiones sospechas infundadas respecto a la calidad, la eficacia y la seguridad de estos productos. Ese recelo puede limitar o afectar a la utilización que se hace de ellos. En otros capítulos de este libro se describe pormenorizadamente el marco regulatorio de los biosimilares. En este se repasa el concepto y su fundamento científico. El segundo error, llamar biosimilares a medicamentos que no lo son, no es una mera cuestión semántica. Ocurre incluso en países con elevada exigencia regulatoria, pero el error es más frecuente y más preocupante fuera de nuestras fronteras donde una utilización frecuentemente sesgada del término puede incluso poner en riesgo a los pacientes. España y el resto de los estados amparados por la EMA, está protegida frente a ese riesgo, pero, en territorios no vinculados a la EMA o a agencias reguladoras de análoga exigencia, la errónea atribución de biosimilitud (o biosimilaridad, si adaptamos literalmente la palabra del inglés “biosimilarity”) a determinados medicamentos inadecuadamente estudiados, ha suscitado preocupación clínica y ha desencadenado batallas legales. De ello se ocupa también este capítulo, que ha sido concebido para acotar con precisión el concepto biosimilar: se explica lo que es, pero también lo que no es, y porqué. Con ello se espera minimizar la percepción del riesgo que se atribuye en ocasiones a estos productos como resultado de un conocimiento insuficiente. Pero, fundamentalmente, se busca dar confianza a pacientes, médicos, farmacéuticos, profesionales sanitarios en general, y gestores de la sanidad pública y privada respecto a las garantías que ofrecen los biosimilares. En la Figura 1, adaptada de una publicación reciente (1), se resumen las rutas regulatorias y términos que se analizan en el capítulo.

Figura 1

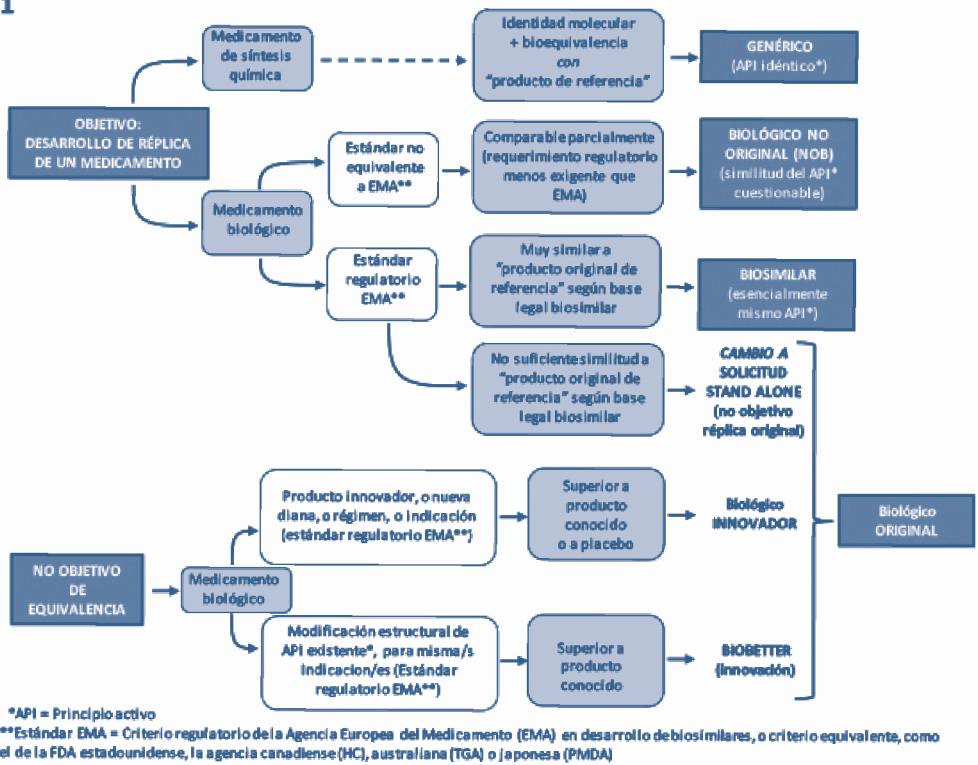


Figura 1

Distinción entre los conceptos biosimilar, original, genérico, stand alone, biobetter y biológico no comparable, según el objetivo marcado en su desarrollo, su naturaleza química, la extensión y tipo de estudios acometidos y, en su caso, el grado de equivalencia demostrable.

2. BIOSIMILAR: UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO MÁS

A menudo parecen contraponerse los términos biosimilar y biológico. Se suele hacer esa distinción equivocada incluso en foros de expertos (2-4). Conviene aclarar de entrada que un biosimilar es un biológico. Sin matices.

2.1. Una definición no oficial de biosimilar

Los medicamentos biológicos similares, o biosimilares, como consta en las guías o directrices (guidelines) de la EMA (5), son por lo tanto medicamentos obtenidos de organismos vivos (o mediante bioprocesos). La condición de medicamento

biológico viene determinada por el proceso productivo. Ese proceso los distingue de los medicamentos de síntesis química que no requieren para su producción ni de células, ni de animales, ni de procedimiento biológico alguno. La lista de los fármacos biológicos es larga. Entre ellos cabe destacar la insulina, la hormona de crecimiento (o somatotropina), la eritropoyetina, los interferones, el filgrastim (o factor estimulador de colonias de granulocitos – GCSF), la folitropina, hemoderivados como los factores de la coagulación, las heparinas de bajo peso molecular y, por último, los anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Una creciente proporción de los productos biológicos que hay actualmente en el mercado, y sobre todo de los que presumiblemente se lanzarán en los próximos 10-15 años, son medicamentos biológicos derivados de procesos biotecnológicos, o medicamentos biotecnológicos. Se trata de medicamentos biológicos cuya elaboración requiere de una modificación genética del organismo productor. Por ejemplo, el factor VIII utilizado frente a la hemofilia se puede aislar de la sangre humana, sin necesidad de que para que se produzca se deba realizar intervención alguna (se trata de un hemoderivado) (6). La hormona estimulante de los folículos (o FSH) se obtiene en ocasiones de la orina de mujeres (7). Ambas moléculas se pueden también producir en células no humanas modificadas genéticamente (8, 9). La molécula que se obtiene por ambos procedimientos tiene idéntica estructura primaria y una configuración y actividad análogas, pero cuando su producción se induce tras manipulación genética, se habla de medicamento biotecnológico.

La distinción conceptual que sí es correcta es la que se hace entre “medicamento biológico original” y “medicamento biológico similar” (biosimilar). Esta diferenciación tiene una base regulatoria. Al catalogar a un biológico como original o como biosimilar, se alude al grado de innovación del producto y/o de su aplicación terapéutica. Ese grado de innovación debe incidir en los requerimientos regulatorios, es decir en la naturaleza y el número de estudios que demanda la agencia reguladora para su autorización. Un biosimilar es un medicamento desarrollado con el fin de reproducir un producto original (medicamento de referencia). Para que pueda acreditarse equivalente calidad, eficacia y seguridad a las del producto de referencia, debe llevarse a cabo un ejercicio de comparación entre ambos medicamentos. La EMA fue pionera en publicar en 2005 los exigentes criterios que deben regir en la demostración de equivalencia entre productos biológicos. Criterios que en lo sustancial no se han modificado, como reflejan directrices de la EMA recientemente revisadas: “Overarching Guidelines” o “Directrices Básicas” (5, 10, 11). La definición formal de biosimilar la recoge una de esas directrices (5):

biosimilar es “un medicamento que contiene una versión del principio activo de un producto original autorizado (producto de referencia). Un biosimilar ha de haber evidenciado una muy elevada similitud con el producto de referencia en calidad, en actividad biológica, en seguridad y en eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación”. Pero ¿Cómo se debe entender la condición de biosimilar en términos prácticos?, ¿A qué llama la EMA “un exhaustivo ejercicio de comparación”? Respecto a lo que se entiende por “ejercicio exhaustivo” da respuesta otro capítulo de este libro blanco. En él queda claro el muy elevado grado de exigencia de la EMA respecto a esa comparación. Por lo tanto, si disponemos de un biosimilar disponemos de un producto biológico que contiene esencialmente el mismo principio activo (al que en Europa se le suele identificar con la misma DCI - Denominación Común Internacional- que al original), que se presenta en la misma forma farmacéutica, y es administrado por la misma vía y a la misma dosis ante las mismas (o menos) indicaciones que las del producto de referencia.

2.2. Biosimilar: ni más, ni menos que el original

Como sugiere el apartado anterior, y se resume en la Figura 1 (adaptada de 1), la condición de “original” o “biosimilar” no alude a calidades, o a las garantías de eficacia y/o seguridad que ofrezcan uno u otro producto. Lo que los diferencia es el grado de innovación. Un producto original puede contener un principio activo nuevo que se desarrolla para interactuar con una nueva diana terapéutica o con una diana ya conocida, una molécula conocida que se estudia ante una nueva indicación, o un producto con un principio levemente modificado o reformulado para mejorar sus características terapéuticas o condiciones de administración. Un biosimilar por el contrario se desarrolla con el objetivo de reproducir lo más fielmente posible los atributos físicoquímicos esenciales del principio activo de un medicamento biológico original de referencia, de manera que se pueda excluir la posibilidad de que haya entre ambos productos diferencias que modifiquen su eficacia o seguridad (12). Pudieran aceptarse mejoras en la seguridad del biosimilar si no se deben a diferencias moleculares del principio activo. Amgen, un laboratorio puntero en el desarrollo y lanzamiento de productos biotecnológicos originales, dio respaldo público a los criterios de la EMA en el desarrollo de biosimilares (13). Si no se lograra el objetivo de demostrar el necesario grado de similitud, si existieran dudas razonables de que se ha alcanzado, o si no se tuviesen garantías de que se haya acometido un ejercicio de comparación suficientemente exhaustivo, el candidato a biosimilar no recibiría luz verde por

parte de las autoridades europeas. El marco regulatorio de la EMA es muy garantista para los pacientes (14). Algunos estiman que en exceso (15). La demostración de biosimilaridad se sustenta sobre todo en una extensa comparación de las características fisicoquímicas. Se requiere de abordajes experimentales múltiples, porque es la fase más sensible en la detección de leves diferencias estructurales o funcionales (1, 10). Por si hubiera diferencias que, improbablemente, no fueran reveladas por métodos analíticos, o para confirmar que las

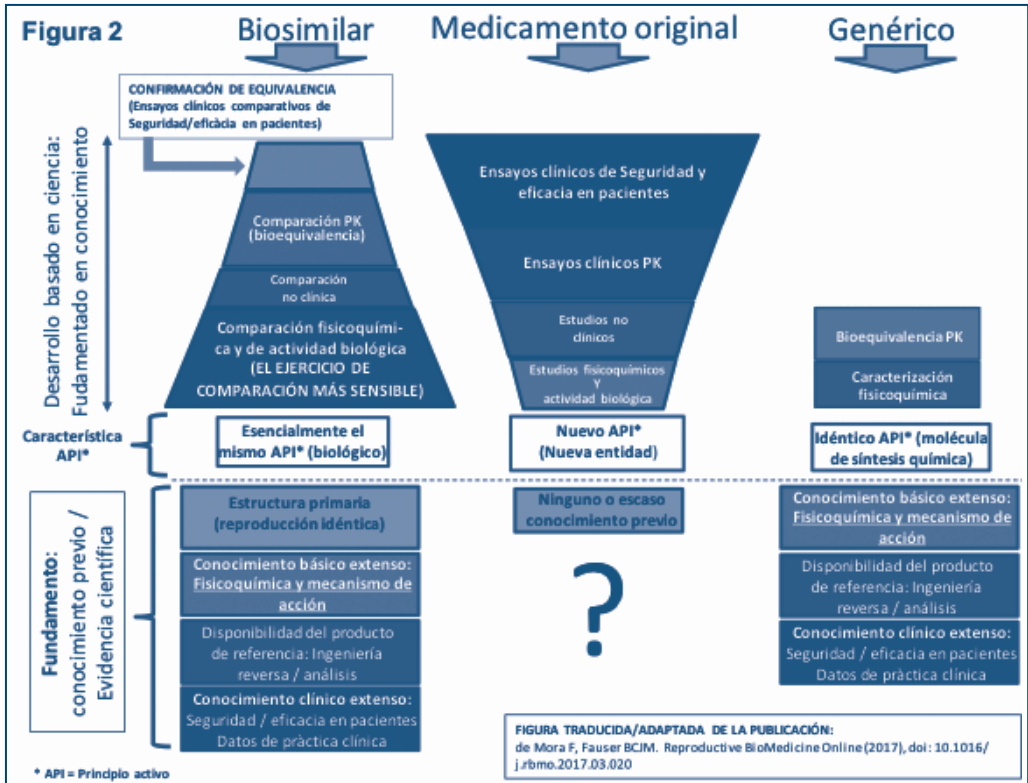


Figura 2

Diferencias en la extensión y el tipo de estudios requeridos en el desarrollo de biosimilar (morado), medicamento original (azul) y medicamento genérico (verde) en función del grado de equivalencia molecular del principio activo y el conocimiento previo sobre el que se asienta el desarrollo. La extensión y el peso específico de los estudios de calidad es superior en un biosimilar a los del producto original de referencia dada su particular sensibilidad en identificar equivalencia. Por el contrario, los ensayos clínicos en pacientes en el caso del biosimilar tienen un carácter confirmatorio, mientras que es la fase crucial en la autorización de un medicamento original. En el caso de un genérico el recorrido regulatorio es notablemente menor dado que se puede producir un principio activo virtualmente idéntico de un medicamento de síntesis química

leves diferencias no inciden en sus características farmacológicas, en general se confirma mediante ensayos pacientes que ambos productos no difieren en eficacia y seguridad (11), pero es poco probable que clínicamente se substancien diferencias no identificadas como importantes en los estudios de calidad.

En la Figura 2 (adaptada de 16), se pone en contraste el recorrido regulatorio de productos original y biosimilar, y el peso específico, o valor probatorio, que se atribuye a cada fase. Cuando se tiene por objetivo el desarrollo de un biosimilar se “juega con ventaja”. Se dispone de datos recabados durante años de utilización del producto original de referencia en pacientes, que orientan acerca de las pruebas pertinentes exigibles al candidato a biosimilar. A ello se añade el conocimiento profundo por parte de los evaluadores de datos del original de referencia, y que no son necesariamente públicos. Todo ese bagaje permite diseñar un plan de desarrollo comparado a medida en función de las características del producto original y del conocimiento “histórico” que de él se tenga. Es lógico y ético. Debido a la necesidad de comparar ambos productos, ese plan es notablemente más extenso que el del original en el módulo de calidad; el más sensible en la identificación de diferencias aunque estas puedan ser irrelevantes clínicamente. Un ejemplo clásico de la importancia que adquiere la experiencia clínica con el producto original es el de la inmunogenicidad y sus posibles consecuencias adversas, que se desvelaron fundamentalmente por el uso de una eritropoyetina (EPO) original (17). Esa experiencia y conocimiento llevó a las agencias a poner el foco en los estudios de inmunogenicidad. Fueron por lo tanto los graves problemas de seguridad detectados con el producto original como consecuencia de una modificación aparentemente irrelevante en su proceso productivo (reformulación), lo que alertó a las autoridades regulatorias sobre la conveniencia de mostrarse particularmente exigentes en la evaluación de inmunogenicidad. No solo de biotecnológicos originales, si no que también de los candidatos a biosimilar (18).

En este escenario, no hay hasta ahora evidencia que permita anticipar que el uso de un producto biosimilar pueda entrañar más riesgos que el de un original, ni pruebas que avalen esa tesis desde que Sandoz lanzó al mercado el primer biosimilar en 2006; Omnitrope® (19). La farmacovigilancia activa con estudios post-autorización requerida para biosimilares permite aseverar que no se ha producido un incremento en los informes de posibles efectos adversos como consecuencia de la presencia de biosimilares en determinados ámbitos terapéuticos (20). Una

vez aprobado por la CE, el biosimilar cuyo desarrollo es amparado por la EMA (o por agencias con similares criterios, como FDA, Canadá, Japón y Australia), es un biológico más que sigue su propio “camino terapéutico” y comercial.

3. UN BIOSIMILAR NO ES UN GENÉRICO

Cuando se demuestra que un producto de síntesis química es equivalente a otro en calidad, eficacia y seguridad, se le suele denominar Equivalente Farmacéutico Genérico (EFG o genérico). Cuando esa equivalencia se demuestra para un producto biológico, se habla de biosimilar. Ambos términos aluden al camino regulatorio utilizado, es decir a los estudios requeridos para poder acreditar esa equivalencia: no aluden ni a la categoría, ni a las garantías de eficacia y seguridad que ofrezcan uno u otro. Por lo menos no en la UE, ni en otras regiones altamente reguladas. El recorrido regulatorio que permite demostrar esa equivalencia con suficientes garantías es más largo y complejo en el caso de los biosimilares, porque reproducir las características estructurales y funcionales de un medicamento biológico es notablemente más complicado que hacerlo de un producto de síntesis química ¿Por qué?

3.1. Producto de producción biológica versus producto de síntesis química

Todos los productos biotecnológicos que están hoy en el mercado, y más de un 50% de los productos biológicos que actualmente están en una fase avanzada de desarrollo, son proteínas recombinantes (rHu). Hablamos de anticuerpos monoclonales recombinantes, de eritropoyetina-rHu, insulina-rHu, hormona de crecimiento-rHu, interferón-rHu, filgrastim, etc. Decir que el principio activo de un producto farmacéutico es una proteína, es decir implícitamente varias cosas en contraposición a los productos de síntesis química; que es una molécula grande, que es compleja estructuralmente y que es poco estable, es decir, muy sensible a condiciones ambientales durante su producción, distribución, conservación o utilización. Esa inestabilidad unida a su origen biológico, dotan a cualquier medicamento biológico de una mayor variabilidad fisicoquímica intrínseca: conocida como heterogeneidad (21). Esa heterogeneidad se puede detectar entre lotes de un mismo producto, e incluso en un mismo vial o jeringa en el cual se identifican diversas formas moleculares (micro-heterogeneidad) a pesar de que se puedan alcanzar purezas superiores al 99%. Los frecuentes cambios en los procesos

productivos (22) suelen magnificar esa variabilidad fisicoquímica. Decir que, como ocurre con las proteínas recombinantes, un medicamento se obtiene por un proceso biotecnológico, supone decir que su estructura y/o conformación está sujeta a una menor consistencia entre lotes, que la de los productos de síntesis química. Se suele decir que en biotecnología “el proceso es el producto”. Con ello se alude a que cada paso en la manufactura de un producto biológico puede repercutir en su conformación estructural, o, lo que es lo mismo, que un producto biotecnológico es especialmente sensible a determinados cambios en el proceso de producción (cambios de pH, temperatura, volumen de producción, etc.). Un cambio por lo tanto en las condiciones de fabricación pudiera magnificar las variaciones estructurales, y quizás funcionales, de cualquier medicamento biotecnológico. Estos a su vez pudieran incidir en su eficacia y/o su seguridad, lo cual en ocasiones obliga a una exhaustiva comparación pre y post-cambio de un mismo producto original (23). Esa variabilidad consustancial a los biológicos es la que explica también la complejidad técnica que supone replicar este tipo de compuestos. Poco, o nada de lo anterior es extrapolable o generalizable a los fármacos de síntesis química (o moléculas pequeñas). Cuando la producción de un medicamento procede exclusivamente de la combinación de compuestos químicos, sin intervención de organismos o moléculas biológicas, como ocurre con los productos de síntesis química (moléculas por lo general más pequeñas y menos complejas estructuralmente), se puede llegar a sintetizar un principio activo virtualmente idéntico al del producto original. Este hecho condiciona la exigencia de las autoridades respecto a su demostración de equivalencia. En la figura 2 se representan los requerimientos regulatorios en el desarrollo de un producto genérico respecto a biosimilar y original (adaptada de 16).

Un laboratorio que proyecte el desarrollo de un biosimilar conoce la estructura primaria, es decir la cadena amionacídica, del producto innovador, puede adquirir el medicamento de referencia (lo cual le permite analizar con detalle su composición, su estructura y actividad biológica), y dispone de datos clínicos sobre el perfil beneficio/riesgo resultante de la experiencia terapéutica con este, además de otros aspectos científico-técnicos. No dispone por supuesto de información precisa del proceso de manufactura del producto original de referencia, ni lógicamente tiene acceso a los clones que lo generan (al llamado *Master Cell Bank*), o al resto de material o equipos empleados en su fabricación por el laboratorio productor del medicamento de referencia. ¿Cuáles son entonces las limitaciones principales con las que cuenta un laboratorio que quiera desarrollar un biosimilar,

y que por lo general no se suscitan en el desarrollo de un genérico? Son dos:

- La inevitable existencia de diferencias fisicoquímicas entre el candidato a biosimilar y el producto original
- La incertidumbre en ocasiones del impacto clínico de determinadas modificaciones estructurales

Con estos condicionantes ¿Es entonces posible generar un producto biotecnológico equivalente farmacológicamente a un producto innovador de referencia? Es decir ¿Es posible generar un biosimilar? Sí lo es. La EMA, la agencia que ha liderado la regulación internacional en este terreno, y otras agencias muy alineadas con esta (como la FDA) lo suscriben. La tecnología permite ya reproducir con muy elevada fidelidad una proteína recombinante compleja, y además nos hemos dotado de métodos que, mediante diversidad de abordajes experimentales, nos permiten demostrar esa equivalencia fisicoquímica y de la actividad biológica. El conocimiento de la variabilidad entre los propios lotes del producto original de referencia ha sido clave para establecer qué variabilidad fisicoquímica es aceptable (21). Pero conviene en la mayoría de los casos realizar estudios clínicos comparados en pacientes que permitan confirmar que las posibles leves modificaciones estructurales no tienen impacto terapéutico.

3.2. Biosimilaridad: más allá de bioequivalencia

El concepto de genérico se ha asentado socialmente y entre los especialistas, en los últimos 20-25 años. Sabemos que la demostración de que el comportamiento terapéutico de un producto de síntesis química es comparable al de un producto de referencia requiere por lo general de demostración de equivalencia farmacéutica y de bioequivalencia. Es decir, requiere de análisis de laboratorio que certifiquen la obtención del mismo principio activo con los mismos estándares de calidad del producto, y la misma forma farmacéutica. Además, se requiere de un estudio clínico de equivalencia farmacocinética que permita aseverar que las características farmacocinéticas de ambos productos son equivalentes. Esto último se logra mediante un estudio comparado de biodisponibilidad: es decir demostrando que la cuantía y la velocidad con las que una sustancia activa, o su fracción terapéutica, alcanza la circulación, coinciden. Cuando se demuestra esa

virtual identidad estructural, inalcanzable hoy por hoy en el caso de los productos biológicos, y se establece bioequivalencia, se puede colegir por lo general que esa misma equivalencia existirá en eficacia y seguridad (24). La imposibilidad de reproducir idénticamente un medicamento biológico obliga a un ejercicio de comparación mucho más extenso. En la Figura 2 se representa el requerimiento regulatorio en uno y otro caso. Puesto que, como se ha dicho, aunque leves, pudiera haber diferencias conformacionales/estructurales entre un candidato a biosimilar y el producto de referencia, por lo general detectables en las tempranas fases analíticas, las directrices europeas demandan además de estudios comparados de calidad, de estudios comparados preclínicos y sobretodo clínicos. Los estudios clínicos, que suelen incluir demostración de equivalencia farmacocinética, farmacodinámica, y en seguridad y eficacia, permiten descartar que esas probables leves diferencias estructurales redunden en variaciones terapéuticas significativas (la EMA exige además un activo seguimiento post-comercialización: farmacovigilancia). Se puede afirmar sin embargo que, si en la evaluación estructural y funcional conjunta no se detectan diferencias, es muy improbable que los estudios clínicos las desvelen (1, 25). El ejercicio de comparación entre productos biológicos (biosimilaridad) es por lo tanto notablemente más extenso que el que se solicita a un candidato a genérico (16). De ahí que los conceptos biosimilar y genérico no deban utilizarse como sinónimos. No sería aceptable el desarrollo de un producto para el cual se apele a equivalencia con un producto biológico, con criterios próximos a los de un genérico, como ocurre en ocasiones en los países con una regulación notablemente menos garantista que la europea. El desarrollo de un biosimilar requiere de una inversión en recursos (tiempo y dinero) de uno o dos órdenes de magnitud superior a la necesaria en el desarrollo de un genérico. Por lo tanto, un biosimilar no es un genérico y, hoy por hoy, no conviene tratarlo como tal ni regulatoriamente, ni terapéuticamente, ni económicamente. No debe utilizarse por lo tanto el confuso e incorrecto término “biogénico” al referirnos a productos biológicos equivalentes autorizados por la CE (o evaluados favorablemente por agencias de similar exigencia a la de la EMA).

4. UN BIOSIMILAR NO ES UN “BIOLÓGICO NO COMPARABLE”

Ya se ha mencionado que la CE fue pionera en establecer un marco legal para la autorización de comercialización de biosimilares. A él le siguieron directrices (guidelines) publicadas por la EMA para delimitar los criterios o recomendacio-

nes que conviene que adopten los laboratorios interesados en acometer su desarrollo. En parte las premisas de la EMA en ese terreno sirvieron luego a organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), y a otras agencias reguladoras para establecer sus propios requisitos o criterios, análogos en su idea fundamental a los establecidos por la EMA. Si bien la tendencia creciente de numerosas agencias nacionales que evalúan los expedientes (dossiers) para el registro de medicamentos biotecnológicos, es tomar como referencia a la EMA, todavía muchas de ellas distan de estar alineadas con la agencia europea; por lo menos en el grado de exigencia y la extensión de las pruebas requeridas. Esas diferencias pueden sin duda entrañar riesgos para los pacientes. Un peligro frente al cual en España y el resto de la UE afortunadamente estamos inmunizados.

4.1. Biosimilar versus “biológico no comparable”

Determinados países emergentes latinoamericanos y asiáticos se están constituyendo en avanzada del conocimiento (know how) en biotecnología. Ejemplos de ello son Brasil, Argentina, México, India y China. Esa fortaleza del sector biotecnológico ha suscitado debates internos que por lo general han culminado en la adopción de medidas legales y en la publicación de directrices, en esos y otros países, que rigen en el desarrollo de productos desarrollados con la intención de replicar a biológicos originales. Si bien ese debate ha fructificado en medidas regulatorias nacionales que en algunos casos se miran en el espejo de la EMA, a juicio del autor, todavía no existe un alineamiento suficiente con los estándares de esta y, lo que puede ser más preocupante, se aplican en muchos de esos países con cierta laxitud. Esa disparidad regulatoria con la EMA es clara en determinados países, en los que, por diversas razones no se han establecido leyes y directrices que se sustenten en los principios científicos requeridos en una normativa de esa naturaleza (1). ¿Cuáles son las consecuencias de una menor exigencia regulatoria en la demostración de equivalencia entre productos biológicos? Que se registren como biosimilares en esos mercados, y se denomine como tal, a productos biológicos que no lo son, o que no se haya demostrado que lo sean por un procedimiento adecuado (26, 27). Se está extendiendo para estos productos la denominación de “biológicos no originales” (o NOB del inglés *non-original biologics*), “biológicos no comparables” (o NCB del inglés *non-comparable biologics*) o biocopias.

Se ha analizado alguno de esos medicamentos lanzados en países con una regulación menos exigente que la europea (28, 29). Se han detectado diferencias estructurales notables entre estos y el producto de referencia. Diferencias que no hubieran resistido la evaluación de los expertos de la EMA. No pueden por lo tanto considerarse biosimilares. De ahí su denominación de NCB (Figura 1). Que esas excesivas diferencias estructurales incidan en su seguridad o eficacia es más que posible, pero a menudo difícilmente demostrable, entre otras cosas porque frecuentemente en esos países, o no se ha implantado un sistema de farmacovigilancia, o no está debidamente consolidado. Sin embargo, por ejemplo, el estudio y seguimiento de la capacidad inmunogénica de algunos presuntos productos NCB ya apunta a preocupantes diferencias (30, 31). Ciertos autores llaman a esos productos “intentos de copia” para reflejar, o bien que en realidad no se trata de productos cuya equivalencia se haya demostrado con éxito, o bien que el nivel o la exigencia de las pruebas utilizadas para acreditar comparabilidad con el producto de referencia sea a todas luces insuficiente. No sabemos qué ocurriría si fueran sometidos a las demandas regulatorias de la EMA. Quizás algunos de ellos las superarían, pero es cuestionable. Lo que sin duda no es cuestionable es que el riesgo al que se somete a un paciente al que se le administra un presunto NCB es mucho mayor que el riesgo que afrontaría ese paciente si fuera tratado con el producto innovador correspondiente, o con un biosimilar autorizado en la UE.

4.2. La UE: un mercado “protegido”

La mayoría de los NCB, si no todos, hoy por hoy no entrarían en la UE, y por lo tanto no alcanzarían el mercado español. La EMA presumiblemente daría una opinión desfavorable. Es probable que tampoco superasen los requisitos canadienses, australianos, japoneses y estadounidenses; países todos ellos con criterios de autorización semejantes a los establecidos por la EMA. Conviene citar a Corea del Sur como un país emergente con una industria biotecnológica ya muy consolidada. Celltrion, un laboratorio surcoreano, fue el primero en desarrollar con éxito un biosimilar de un producto cuyo principio activo es un anticuerpo monoclonal. El principio activo es infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF administrado a enfermos con artritis reumatoide, pacientes con enfermedad de Crohn y en otras indicaciones, que obtuvo la aprobación por parte de la CE (32). Con ello se lograron dos importantes hitos: la primera aprobación de un biosimilar de un anticuerpo monoclonal, y la consolidación de la industria biotecnológica.

lógica asiática como proveedor de los mercados europeos y norteamericanos. Hoy la EMA, la FDA y otras agencias de países de elevada exigencia, han dado luz verde a varios biosimilares de medicamentos con anticuerpos monoclonales como principio activo.

El temor que manifiestan algunos profesionales sanitarios de nuestro país por la entrada de productos de baja calidad, o con insuficientes garantías, por proceder de países con una regulación menos exigente, es un temor infundado. Si bien ningún producto farmacéutico está exento de riesgos (ni original, ni biosimilar), cuando en España se registra un biosimilar, lo hace con el aval de la garantía de eficacia y seguridad que precede al producto de referencia.

5. UN BIOSIMILAR NO ES NI UN “BIOBETTER” NI UN “STAND ALONE”

Los estudios necesarios para evidenciar la calidad, la eficacia y la seguridad de un producto, varían en función del grado de innovación. Parece lógico entender que cuando, por ejemplo, un laboratorio desea obtener la autorización para un medicamento dirigido frente a una nueva diana, cuya utilidad terapéutica no haya sido nunca contrastada con anterioridad, se demande un expediente completo (*full dossier*), con especial peso en los ensayos clínicos en pacientes. Los biosimilares, en cambio, respecto a la estructura molecular y por lo tanto la diana sobre la que actúan, y respecto a la o las enfermedades frente a las cuales están indicados y la pauta de administración, no tienen carácter innovador (puede haber cierta innovación tecnológica en el método de producción o la formulación, pero eso no debe impactar en su perfil beneficio/riesgo). No todos los productos se sitúan en uno u otro extremo; alta innovación o réplica. Puede haber solicitudes de registro para candidatos que aporten cierto grado de innovación en la estructura del principio activo, pero cuya novedad no recaiga ni en la enfermedad para la cual están destinados, ni en la diana sobre la cual actúan. En ese caso, la estrategia del laboratorio no es ni la de crear un producto “totalmente innovador”, ni la de reproducir un producto existente. Por no tratarse de productos innovadores ni en su diana ni en su indicación, y por asemejarse mucho estructuralmente a productos ya lanzados, se incluyen en ocasiones erróneamente en el grupo de los biosimilares. No lo son. No deben ni comercializarse como tal, ni ser utilizados clínicamente como tal. A pesar de que el grado de innovación científico-médica de estos productos pueda percibirse como menor, se trata de productos que pueden reportar beneficios clínicos relevantes para

los pacientes, o farmacoeconómicos para los clientes. Hablamos de dos tipos de fármacos; los “*biobetter*” y los productos “*stand-alone* (Figura 1).”

5.1. **Biobetter versus biosimilar**

No es infrecuente la estrategia de alterar más o menos levemente una molécula para lograr una mejora farmacocinética o farmacodinámica, como optimizar su semivida o incrementar su potencia (33, 34). Ambas mejoras pueden requerir de cambios en la pauta de administración del producto. Parece sensato pensar que las autoridades reguladoras en este caso demandarán de estudios comparados con el producto no modificado para certificar esa mejora clínica. Esa comparación no tiene como objetivo demostrar equivalencia a otro producto. Por lo tanto, dicho producto no puede considerarse biosimilar y, una vez lanzado, no debe ser utilizado ni tratado como tal. Aunque se le suele llamar “biobetter” por razones obvias, no se trata de un término regulatorio. Por lo menos no está recogido en los documentos de la EMA. A efectos regulatorios es un producto original (Figura 1). Pero es un término de uso creciente. La aclaración es pertinente porque en demasiadas ocasiones se incluyen en el mismo saco “biobettters” y biosimilares. Precursores de los biobetter, aunque no se les llamara así, podrían considerarse tanto a los análogos de insulina de uso hoy común, frente a las insulinas de estructura natural ya en desuso, o a la darbepoetina con respecto a la EPO.

5.2. “Stand-alone” versus biosimilar

La EPOratio es una eritropoyetina que fue aprobada por la CE en 2009 (35). Tratándose de una rHuEPO, su cadena aminoacídica es idéntica a la de productos originales que contienen EPO humana y lanzados con anterioridad, y por supuesto a la de los biosimilares, de lanzamiento más reciente. No solamente la cadena aminoacídica, si no que en otros atributos conformacionales el principio activo es equiparable al de esos productos originales y biosimilares. Sin embargo, la EPOratio no es un producto biosimilar. ¿Porqué? Porque no fue el objetivo de Ratiopharm (laboratorio promotor) acreditar experimentalmente la equivalencia de su medicamento con uno u otro producto original de referencia. Se trata de una decisión estratégica del laboratorio. En ocasiones el laboratorio promotor, por razones comerciales, o quizás por recomendación de las autoridades regulatorias al hilo de los datos preliminares de comparabilidad, decide estudiar un producto sin acogerse al marco regulatorio de los biosimilares a

pesar de su presumible semejanza a uno u otro original (ver Figura 1). Es en este caso un producto sometido a un desarrollo conocido como “stand-alone”, traducible como “desarrollo individual”. La opción del desarrollo de determinados candidatos a registro como “stand-alone” la contempla la EMA como una alternativa a considerar en una directriz europea sobre biosimilares (5). En ella se puede leer: *“si el ejercicio de comparación propio de un candidato a biosimilar revela en una fase temprana del desarrollo diferencias significativas entre el producto farmacéutico de referencia y el candidato a biosimilar es improbable que se pueda acreditar más adelante biosimilaridad, y convendría en ese caso considerar un desarrollo como “stand-alone”*. ¿Qué es entonces la EPOratio? Es una EPO más, con sus indicaciones y quizás sus particularidades terapéuticas. Supone una opción más en el arsenal terapéutico contra la insuficiencia renal crónica y en pacientes oncológicos. *De facto*, si nos atenemos estrictamente al recorrido regulatorio, se puede calificar como producto original porque se ha sometido a estudios de eficacia y seguridad respecto a placebo, o respecto a un comparador, pero sin el objetivo de demostrar equivalencia. Objetivo distinto al que se reclama a un candidato a biosimilar de un producto cuyo principio activo contenga rHuEPO (36). Ciertamente, el grado de innovación de este tipo de productos es bajo en términos relativos. La expresión “stand-alone” no es un término regulatorio, pero es una expresión reiterada en documentos de la EMA. Cabe señalar que la distinción entre “biobetter” y “stand-alone” puede ser arbitraria o tener unos límites difusos, porque la decisión de desarrollarlo como “stand-alone” por parte de un laboratorio podría sustentarse en presumibles diferencias que quizás mejoren el producto original. Otra cuestión, que no es objeto de análisis en este capítulo, son las implicaciones comerciales que pueda tener la elección de un desarrollo “stand-alone”.

6. ¿ES UN BIOSIMILAR UN “EQUIVALENTE TERAPÉUTICO”?

No cabe duda de que un biosimilar es terapéuticamente equivalente al producto original con el que se ha comparado. Además, se puede afirmar que lo es al amparo de un ejercicio de comparación directa particularmente exigente. Pero ¿podemos considerar a ambos productos “Equivalentes Terapéuticos”?

Conviene aclarar lo que se ha entendido durante muchos años en España por “Equivalente Terapéutico”, aunque la expresión va cayendo en desuso. La So-

ciudad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través del grupo de trabajo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) definió el concepto de “Equivalente Terapéutico” (37), y otras publicaciones aluden también a él (38). Según el documento de la SEFH “Equivalente Terapéutico” es un “...*fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes*”. Cuando dos productos son considerados “Equivalentes Terapéuticos”, lo son para una indicación determinada frente a la cual ambos por separado están aprobados. Los defensores del concepto de “Equivalente Terapéutico” en España aducen que establecer equivalencias entre productos de la misma clase o grupo farmacológico no incluidos en el formulario de un determinado hospital, y productos disponibles en el mismo, permite garantizar un “Intercambio terapéutico” seguro, efectivo y eficiente, como resultado de un consenso entre médicos y farmacéuticos. No es el propósito de este apartado valorar la repercusión clínica y/o económica de dicha práctica, pero la realidad es que con frecuencia creciente la posibilidad de “Intercambio Terapéutico” entre dos productos en los hospitales se fundamenta en la decisión de que existe homología entre ellos, es decir, de que sean “Equivalentes Terapéuticos”. Se establece en cada caso cuál es el más adecuado para la prescripción según la política de medicamentos del centro y los protocolos asistenciales de referencia del sistema de salud. En el Hospital La Fe de Valencia se recogen por ejemplo como equivalentes terapéuticos a los antihistamínicos cetirizina en comprimidos de 10 mg y loratadina en igual presentación (ver Guía Para El Intercambio Terapéutico, Hospital La Fe, de 2006) (39).

Sensu stricto, si nos atenemos a la definición transcrita anteriormente, el biosimilar y el original de referencia no son “Equivalentes Terapéuticos” entre ellos; *son de facto* mucho más que eso. Son mucho más porque, contrariamente al principio básico que sustenta la consideración de “Equivalente Terapéutico”, ambos comparten versiones de un mismo principio activo (comparten DCI). A esa elevada analogía estructural se añade que la evidencia de equivalencia entre biosimilar e innovador es el resultado de un ejercicio de comparación notablemente más exhaustivo y directo que el que suele existir en la designación de “Equivalentes Terapéuticos” (que procede en general de la evaluación de evidencia indirecta) (38). No deben por lo tanto confundirse los conceptos “biosimilar” y “Equivalente Terapéutico”. Independientemente de cómo se les denomine, si el intercambio se contempla como seguro en el caso de los “Equi-

valentes Terapéuticos”, parece probable que se acabe alcanzando un consenso en la mayoría de los casos en el seno del hospital acerca de la intercambiabilidad entre biosimilar y original de referencia en uno u otro sentido, salvo que hubiera pruebas o antecedentes médicos que aconsejaran lo contrario. Médicos y farmacéuticos hospitalarios deberán tener en cuenta la evidencia médica en su respaldo o rechazo consensuado acerca de la intercambiabilidad terapéutica entre productos biológicos. Habrá que esperar a ver cómo se pronuncian al respecto las sociedades médicas correspondientes y en base a qué evidencia. Algunas ya lo han hecho, promoviendo el debate en determinadas poblaciones de pacientes (40).

Con ello no se contravendría la Orden Ministerial de “no sustitución” que rige para productos biológicos (ver otros capítulos de esta publicación), puesto que debería tratarse de una decisión necesariamente consensuada con el médico en el seno de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y no una mera sustitución de uno por otro en el acto de la dispensación en la farmacia hospitalaria.

Ya se ha dicho que en la acepción literal de la expresión, un biosimilar es sin duda equivalente terapéuticamente al producto de referencia; pero que la expresión “Equivalente Terapéutico” tiene un alcance distinto. Convendría revisar la terminología para evitar que la sutil diferencia conceptual en algunas de las expresiones añada confusión y promueva una mala praxis. Si no se acomete ese debate se podría suscitar una paradoja: por un lado se dispondría de “biosimilares” que son en esencia lo mismo que el producto original de referencia pero cuyo intercambio con original suscita dudas, y por otro de “Equivalentes Terapéuticos” cuya estructura molecular difiere, cuya comparabilidad no se ha acreditado mediante estudios directos, pero que están sujetos a intercambio en hospitales. Sé que se trata de distintas cosas, pero en aras a despejar confusiones, convendría ordenar todo esto.

7. CONCLUSIÓN

El término biosimilar encierra un profundo significado. Es un término regulatorio, y por lo tanto tiene un sólido fundamento científico. Refleja que se trata de un medicamento biológico cuya equivalencia con el producto de referencia se ha demostrado mediante estudios comparativos muy extensos y garantistas, que

permiten aseverar que el principio activo de ambos medicamentos es en esencia el mismo. Por eso debe generar confianza entre médicos, farmacéuticos y administradores de la salud, y, por lo tanto, entre los pacientes. El riesgo cero no existe, ni para un biosimilar, ni para un producto original, pero la exigencia respecto al equilibrio beneficio/riesgo que respalda la aprobación de uno u otro no difiere, como subraya el hecho de que en los más de diez años transcurridos desde la comercialización del primer biosimilar no ha habido alertas clínicas atribuibles a esa condición. No debe sorprender puesto que los productos lanzados en la UE están amparados por la EMA, la agencia pionera en establecer requisitos en el desarrollo de biosimilares, y cuyos postulados han sido reproducidos en lo esencial por otras agencias de equivalente exigencia. ¿Por qué entonces surgen actitudes recelosas ante los biosimilares? Cabe subrayar que esas actitudes no se justifican en hechos o en evidencia médica. En cierta medida se pueden atribuir al desconocimiento del concepto “biosimilar” y de lo que este supone. Si bien un biosimilar, por su propia naturaleza, no es un producto innovador, sí que es relativamente nuevo el concepto. Supone un cambio de paradigma. Por ejemplo, el peso específico de la fase clínica en pacientes en la demostración de equivalencia, su extensión y el diseño de los ensayos clínicos, difieren de los de un producto original. Por dos razones; porque es principalmente la comparación de las características fisicoquímicas y de la actividad biológica lo que permite determinar el grado de similitud, y porque el desarrollo del biosimilar se sustenta en el conocimiento y la experiencia terapéutica previa con el medicamento de referencia. Sin embargo, debido a su variabilidad intrínseca, la demostración de equivalencia terapéutica entre dos productos biológicos requiere de estudios más extensos que la demostración de equivalencia entre productos de síntesis química. A ello se une la necesaria distinción de los biosimilares de otras categorías. Pero sobretodo la imprescindible diferenciación entre estos y productos lanzados en países con menor exigencia regulatoria.

La denominación de biosimilar no es una mera cuestión semántica. Una plena comprensión y uso correcto del término permite desplegar todo su potencial terapéutico. Permite que se substancie su valor añadido para nuestro sistema sanitario. Un uso incorrecto, en cambio, entraña un elevado coste de oportunidad para los pacientes y, en países no amparados por agencias reguladoras, incluso un riesgo excesivo para estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 80:5, 949–956, 2015. (DOI:10.1111/bcp.12656)
2. Schenck R. Biologics and biosimilars: One and the same? Abstracts of papers of the American Chemical Society. 240, Meeting Abstract: 87-CINF, Aug. 2010
3. Patel PK, King CR, Feldman SR. Biologics and biosimilars. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):299-302, 2015 (DOI: 10.3109/09546634.2015.1054782).
4. Anuncio congreso: Biologics & Biosimilars, 2013.
<http://www.global-engage.com/event/biologics/>
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04, 2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
6. Smit Sibinga CT. Small-pool high-yield factor VIII production . *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 24 : 43 – 70, 1986
7. Howles CM, Loumaye E, Giroud D, Luyet G. Multiple follicular development and ovarian steroidogenesis following subcutaneous administration of a highly purified urinary FSH preparation in pituitary desensitized women undergoing IVF: a multicentre European phase III study. *Hum Reprod.* 9(3):424-30, 1994
8. Jiang R , Monroe T, McRogers, R, Larson PJ. Manufacturing challenges in the commercial production of recombinant coagulation factor VIII. *Haemophilia* 8: 1-5, 2002
9. Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons LM, Lancaster S, Gourdon D, Engrand P, Loumaye E. A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 73(1):114-6, 2000
10. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues EMA/CHMP/BWP/247713/2012, 2014
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000886.jsp&mid=WC0b01ac058002956b

11. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 , 2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
12. Weise M, Bielsky MC, De Smet , et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120 (26): 5111-5117, 2012
13. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Current Med Res & Opinion*, 28: 1053-1058, 2012
14. Schneider C, Borg JJ, Ahmann F et al. In support of the European Union biosimilar framework. *Nature Biotechnology*, 30(8), 745-748, 2012
15. Schellekens H, Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat Biotech*, 28; 28-31, 2010
16. de Mora F, Fauser B.C.J.M., Biosimilars to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reproductive BioMedicine Online*, 2017 (DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.03.020)
17. Casadevall N, Mayeux P, Kiladjian JJ, et al. Antibodies against human erythropoietin inducing pure red cell aplasia (PRCA): Report of three cases. *Blood*, 94 (Supplement: 1):50A-50APart:1(Meeting Abstract:211), 1999
18. EMA. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006,2017(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf)
19. Peter F, Romer T, Koehler B et al. 48 months data of treatment with the rhGH Omnitrope (R) 5 mg/ml lyophilized formulation in growth hormone deficient children: efficacy and safety result. *Hormone Research*, 72: 374-374, 2009
20. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, et al. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 31 (2): 83-91, 2017 (DOI 10.1007/s40259-017-0210-0)

21. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 29(4):310, 2011
22. Vezér B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opinion*, 32(5), 829–834, 2016
23. EMA. Aranesp EPAR
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000332/human_med_000651.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true
24. Nation RL & Sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther.* 62: 41–55, 1994.
25. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 124(22):3191-3196, 2014
26. Weise M, Bielsky MC, de Smet K et al. . Biosimilars - Why terminology matters? *Nature biotechnology*, 29:690-3, 2011
27. Thorpe R and Wadhwa M. Terminology for biosimilars – a confusing minefield. Published in *Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Journal*. 1(3-4):132- 134, 2012
28. Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharma Sci* 3,43–47, 2004
29. Meager A, Dolman C, Dilger P. et al. An assessment of biological potency and molecular characteristics of different innovator and non-innovator Interferon-beta products. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 31, 383-392, 2011
30. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney International*, 80, 88–92, 2011
31. Mohammad Amir S, Behrouz V, Shiva S et al. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients on weekly intramuscular Avonex and biosimilar interferon beta-1^a (CinnoVvex): comparing results of measurements in two different laboratories. *J Imm Met.* 388: 46-48, 2013

32. EMA. Assessment report Remsima EPAR. EMA/CHMP/589317/2013
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf
33. Beck A, Sanglier-Cianférani S et al. Biosimilar, biobetter, and next generation antibody characterization by mass spectrometry. *Anal Chem*, 84:4637-46, 2012
34. Iida S, Kuni-Kamochi R, Mori K, Misaka H, Inoue M, Okazaki A, Shitara K, Satoh M. Two mechanisms of the enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) efficacy of non-fucosylated therapeutic antibodies in human blood. *BMC Cancer*. doi: 10.1186/1471-2407-9-58. 2009
35. EMA. Eporatio EPAR summary for the public. EMEA/540882/2009
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001033/WC500043301.pdf
36. EMA. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision) EMEA/CHMP/BMW P/301636/2008 Corr. 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf
37. Sociedad Española de farmacia Hospitalaria
http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf
38. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 129 : 736-45, 2007
39. Font I, López E. Guía para el intercambio terapéutico; Hospital La Fe. Marzo 2006. (http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/PIT_H_LaFeValenciaMar2006.pdf)
40. British Society of Gastroenterology (2016) BSG Guidance on the Use of Biosimilar Infliximab CT-P13 in IBD. Available: <http://www.bsg.org.uk/clinical/news/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html>



**EL MARCO REGULATORIO DE LOS
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES
EN ESPAÑA: REALIDAD ACTUAL,
PROPUESTAS Y PERSPECTIVAS.**

Alberto Dorrego de Carlos



ALBERTO DORREGO DE CARLOS

Abogado. Socio de EVERSHEDES SUTHERLAND. Director del Área de Derecho Público y miembro del Departamento de Ciencias de la Salud. Letrado de las Cortes Generales (en excedencia). Vocal Permanente de la Comisión General de Codificación del Ministerio de Justicia. Presidente de la Sección de Derecho Administrativo del Colegio de Abogados de Madrid. Académico Correspondiente de la Real Academia de Jurisprudencia y legislación. Autor de numerosas monografías y artículos en revistas especializadas en materia de Derecho Administrativo, contratación pública y Derecho Farmacéutico.

I. INTRODUCCIÓN: EL ÁMBITO COMPETENCIAL DEL REGULADOR ESPAÑOL.

Los medicamentos biológicos constituyen en la actualidad la *punta de lanza* de la industria farmacéutica mundial. Forman parte determinante, ya a día de hoy, del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de enfermedades graves y patologías crónicas, realizando una considerable aportación de valor en términos de eficacia y calidad respecto a los medicamentos de síntesis química. Esta tendencia avanza, además, con ritmo imparable en la investigación de nuevos medicamentos y actúa como motor primario de la innovación científica en este campo.

A pesar de ello, el acceso universal a los tratamientos basados en medicamentos biológicos, al igual que sucede -en general- con otros recursos clínicos innovadores, se enfrenta al grave problema de su elevado coste y a su difícil asunción por unos sistemas públicos de salud europeos, fuertemente protectores pero con una sostenibilidad financiera cada vez más incierta y comprometida.

Es en este punto donde el debate en torno a los medicamentos biosimilares cobra pleno significado; tanto en sus aspectos científicos, como en las cuestiones jurídico-regulatorias. Los gestores públicos de los sistemas universales de salud europeos contemplan (esperanzados) los biosimilares como un factor determinante para garantizar, de forma sostenible, el acceso del conjunto de la población a los nuevos tratamientos basados en medicamentos biológicos y desterrar posibles focos de inequidad en el mismo, sociales o territoriales, como los que ya comienzan a advertirse.

Esta dimensión estratégica de los medicamentos biosimilares, de la que es plenamente consciente toda la industria farmacéutica, exige construir un modelo de desarrollo y penetración progresiva de los mismos en los sistemas nacionales de salud (esto es; un modelo regulatorio) sensato y racional que sea capaz de combinar como ejes vertebrales (a) la sostenibilidad presupuestaria en el medio-largo plazo, garantizando ahorros de costes sustanciales y la consiguiente accesibilidad universal a los tratamientos, y (b) el incentivo permanente a la innovación científica, permitiendo a la industria la viabilidad económica de los

proyectos y la atracción de nueva inversión a los mismos.

Ello exige desterrar inútiles apriorismos y basar el análisis regulatorio en las nuevas premisas que derivan de las características de esta industria. Los medicamentos biosimilares en absoluto son equiparables a los medicamentos genéricos ni su regulación es trasladable a aquellos *mutatis mutandis*, como en cierto modo parece haber pretendido el legislador español, con escaso rigor técnico, en la primera (y muy escasa) normativa producida sobre biosimilares, que tantas insuficiencias presenta.

Antes al contrario, los medicamentos biosimilares se diferencian de los genéricos, en el terreno de sus implicaciones regulatorias, en dos elementos esenciales:

(i) En primer lugar, en todo lo relativo a su **proceso de puesta en el mercado**.

Es decir, lo concerniente a su largo, complejo y costoso proceso de desarrollo industrial y al no menos largo, complejo y costoso proceso de autorización de comercialización por la Autoridad farmacéutica (en el caso europeo, a través del procedimiento centralizado ante la Agencia Europea del Medicamento -EMA-).

Ello significa que los medicamentos biosimilares tienen un periodo de desarrollo y de permanencia en el *pipeline* autorizador, es decir, de *puesta en el mercado*, (entre 6 a 8 años) mucho más extenso que los genéricos (entre 2-3 años aproximadamente). Y -sobre todo- un coste exponencialmente más elevado. Mientras el desarrollo de un medicamento genérico presenta una horquilla de costes entre 1 y 3 millones de euros, el desarrollo integral de un medicamento biosimilar, con su proceso de investigación, ensayos clínicos y demás fases del *iter autorizador*, implica unos costes entre 100 y 300 millones de euros, según diversos estudios publicados al respecto. En realidad, unas cifras que asemejan más el proceso al que es propio de los *medicamentos innovadores*.

(ii) En segundo término, en lo concerniente a su **utilización en el ámbito terapéutico**.

Los medicamentos biológicos, por sus especiales características farmacológicas, exigen una valoración facultativa particularmente individualizada. Ello implica, según es generalmente aceptado por la comunidad clínica, que tanto la prescripción de un biosimilar para un tratamiento nuevo, como el *cambio* del medicamento biológico de referencia por un biosimilar en tratamientos en curso requieren un análisis y una *decisión facultativa singularizada*. Y, ello resulta difícilmente compatible con los mecanismos de *sustitución automática* característicos de los medicamentos genéricos, en torno a los cuales se ha construido su estructura regulatoria.

Estos dos grandes elementos diferenciales entre biosimilares y genéricos resultan determinantes a efectos regulatorios. En realidad, la industria de los medicamentos biosimilares se configura más bien como una suerte de *tertium genus* entre la industria farmacéutica innovadora tradicional y las empresas de medicamentos genéricos. Buena prueba de ello son las potentes divisiones de medicamentos biosimilares con las que cuentan los grandes laboratorios y las empresas multinacionales del sector, en las que se explicita el carácter claramente *híbrido* de esta rama industrial, en la que siempre existe un elevado componente de innovación científica. También el hecho de que la principal organización empresarial del sector de los medicamentos biosimilares, la asociación BIOSIM, cuente entre sus miembros de pleno derecho con algunas de las más importantes empresas farmacéuticas del mundo, tradicionalmente encuadradas como industria innovadora, compartiendo propuestas regulatorias y planteamientos *lege ferenda* con laboratorios de medicamentos genéricos. Una clara manifestación, enormemente visual, de la profunda evolución que está experimentando esta industria en los últimos años.

Las circunstancias expuestas explican que la regulación normativa de los medicamentos biosimilares tenga una marcada impronta europea. Se trata de un fenómeno científico e industrial relativamente nuevo (los primeros biosimilares no se autorizan en la UE hasta mediados de la primera década del siglo XXI), especialmente complejo desde un punto de vista técnico y con importantes implicaciones sobre el mercado farmacéutico mundial, al que es preciso dar respuestas a escala europea. Sobre todo en un momento en el que la construcción de un verdadero mercado interior del medicamento, con una potente Autoridad Farmacéutica común, ha dado ya pasos decisivos e irreversibles.

La Unión Europea ha tenido un papel especialmente relevante en el contexto internacional para el desarrollo de los medicamentos biosimilares. De hecho la UE, con la EMA al frente, ha ejercido un liderazgo mundial en este punto que resulta digno de reconocimiento y un motivo de satisfacción para todos los ciudadanos europeos.

La denominada “**secuencia regulatoria para biosimilares**” (esto es, la larga sucesión de normas jurídicas, guías, protocolos e instrumentos técnicos adoptados por las Instituciones de la UE y EMA en materia de biosimilares) se inauguró tempranamente con la Directiva 2004/27/CE, de 31 de marzo de 2004, que modifica el Código Comunitario sobre Medicamentos de Uso Humano (Directiva 2001/83/CE), norma de cabecera del Derecho farmacéutico de la UE¹.

Por su parte, el Reglamento (CE) 726/2004 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 EMA, incluyó expresamente estos medicamentos entre los que son objeto de procedimiento centralizado europeo de autorización de comercialización², estableciendo, por tanto, una reserva competencial en favor de las Instituciones de la UE.

Conforme a esta nueva regulación, pionera en el mundo, el 12 de abril de 2006 se produjo la primera autorización de comercialización de un medicamento biosimilar, que fue OMNITROPE® (Somatropina) de SANDOZ, a la que han seguido hasta cuarenta autorizaciones de comercialización hasta el día de hoy, de las cuales se encuentran en situación de alta un total de 35 autorizaciones. Estas se corresponden a doce principios activos, como puede examinarse en la detallada información pública de la EMA al respecto³. En EE.UU., la FDA no autorizaría su primer biosimilar ZARZIO® (Filgrastim) hasta 2015.

La regulación de la UE, con todo el conjunto de normas (la Directiva 2001/83, con sus sucesivas modificaciones, y el Reglamento 726/2004 principalmente), protocolos y guías técnicas de desarrollo ha sido un patrón y referencia clarísima para el resto de la comunidad internacional en materia de biosimilares y para la FDA norteamericana muy en particular. También para otros muchos países punteros en investigación y desarrollo como Japón, Canadá, Suiza y Australia. La propia O.M.S. ha seguido en sus guías y protocolos las orienta-

ciones y criterios de la EMA sobre biosimilares y sus estándares de calidad, seguridad y eficacia, como puede advertirse en sus documentos oficiales⁴.

Partiendo de este esquema general, la presente exposición acerca del régimen jurídico de los medicamentos biosimilares en España hace necesario indagar en primer lugar, precisamente, sobre cuál es el ámbito en el que puede proyectarse la regulación nacional. O dicho de otro modo; cómo opera la distribución de competencias entre el regulador nacional y el europeo en materia de medicamentos biosimilares.

1. El Expositivo n.º 15 de la Directiva 2004/27, explicando el cambio que introduce en el artículo 10.4 del Código Comunitario señala lo siguiente: “Los medicamentos biológicos similares a un medicamento de referencia generalmente no reúnen todas las condiciones para ser considerados medicamentos genéricos debido principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica. Cuando un medicamento biológico no reúna todas las condiciones para ser considerado un medicamento genérico deben facilitarse los resultados de las pruebas adecuadas para satisfacer las condiciones relacionadas con la seguridad (pruebas preclínicas) o la eficacia (pruebas clínicas), o estos dos ámbitos”.

2. El Anexo del Reglamento en el que se detallan los medicamentos objeto de este procedimiento incorpora en su apartado 1 los “Medicamentos de uso humano desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos: técnica del ADN recombinante, expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluidas las células de mamífero transformadas, (y) métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal”. El artículo 3.1 del Reglamento señala que “...No podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento...” generando, por tanto, una reserva competencial directa en favor de las Instituciones de la UE.

3. Vease el website de la EMA: <http://www.ema.europa.eu/>, y, en particular: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?status=Authorised&alreadyLoaded=true&searchTab=searchByAuthType&searchType=name&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&mid=WC0b01ac058001d124&pageNo=2.

4. En un reciente statement oficial, de 4 de mayo de 2017 ha afirmado expresamente, como declaración de principios, lo siguiente: “Reglamentar apropiadamente los productos biosimilares es fundamental para la calidad, seguridad y eficacia de los tratamientos. Dado que proceden de fuentes biológicas, o vivas, los productos pueden sufrir cambios durante su fabricación, y ningún producto bioterapéutico es exactamente igual a otro de la misma categoría. Por consiguiente, es más difícil realizar comparaciones entre los productos biosimilares y sus originarios que entre los ingredientes activos químicamente idénticos de los medicamentos de síntesis. Por esa razón, la OMS tiene que acompañar las **políticas mundiales de ampliación del acceso** a los biosimilares con **rigurosas orientaciones** sobre el modo de garantizar la calidad de esos medicamentos antes de que entren en el mercado.” Vid. www.who.int/biologicals, donde se contiene una extensa exposición de los documentos oficiales, guías y demás documentación técnica en materia de biosimilares de la OMS.

En términos generales, corresponden a las Instituciones de la Unión Europea :

(i) En primer lugar, **la regulación sobre la puesta en el mercado** de los medicamentos biosimilares.

Ello incluye la legislación sustantiva sobre el proceso de autorización de estos medicamentos y sobre el ejercicio de la comparación exhaustiva de las características estructurales y funcionales entre el biosimilar y el biológico de referencia. Es decir, la regulación de todos los **aspectos científico-técnicos de los medicamentos biosimilares**.

Esta legislación se encuentra hoy contenida (i) en el Código Comunitario sobre Medicamentos para Uso Humano (CCM), aprobado por la Directiva 2001/83, con todas sus sucesivas modificaciones, (ii) en el Reglamento 726/2004, de la misma fecha, por el que se regulan los procedimientos de autorización europeos, y (iii) en toda la amplia panoplia de disposiciones técnicas de desarrollo adoptadas por la EMA; principalmente la guía científica general sobre biosimilares (sobre procedimiento y criterios de comparación exhaustiva), la guía de calidad (sobre equivalencia de características moleculares y sobre el proceso de fabricación), la guía de estudios clínicos y las múltiples guías específicas sobre los distintos grupos terapéuticos. Todas ellas publicadas y debidamente actualizadas en el website oficial de la EMA.

(ii) En segundo término, **la competencia ejecutiva para la autorización** de los medicamentos biosimilares.

Así lo establece el artículo 3.1 y el apartado 1 del Anexo del Reglamento 726/2004, en el cual se regulan todos los trámites del procedimiento hasta el otorgamiento de la autorización de comercialización por la Comisión Europea.

Esta competencia es plena e implica la exclusión de la Autoridad farmacéutica española (AEMPS) del proceso, cuya intervención se reduce al acto meramente formal (sin contenido jurídico real) de la inscripción en el registro de medicamentos autorizados a efectos de publicidad material. Así lo establece con claridad el artículo 21.3 del Real Decreto 1345/2007,

de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, que indica lo siguiente: *“En el caso de los medicamentos relacionados en el Anexo del Reglamento (CE) 726/2004, la puesta en el mercado deberá ser comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión en el registro de medicamentos autorizados.”*

En virtud de ello, la competencia del Estado español en materia de medicamentos biosimilares (lo que podríamos denominar **el espacio regulatorio nacional**) se circunscribe a los aspectos relativos al acceso a los medicamentos biosimilares por los ciudadanos. Es decir; todo lo concerniente con las **cuestiones prestacionales y económicas** asociadas a estos medicamentos.

El párrafo segundo del artículo 1 del Reglamento UE 726/2004 lo establece con claridad:

“Las disposiciones del presente Reglamento no afectarán a las competencias de las autoridades de los Estados miembros en materia de fijación de los precios de los medicamentos, ni en lo relativo a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad o de los regímenes de seguridad social por motivos sanitarios, económicos y sociales. En particular, los Estados miembros podrán seleccionar, entre los elementos que figuren en la autorización de comercialización, las indicaciones terapéuticas y tamaños de envase que sus organismos de seguridad social vayan a cubrir.”

Esta competencia general del Estado español sobre la regulación de los biosimilares se concreta, a los efectos que aquí nos ocupan, en los siguientes ámbitos más concretos:

(i) En primer lugar, la regulación del régimen jurídico de la **sustitución e intercambiabilidad** de los medicamentos biosimilares.

Así lo ha expresado la EMA formalmente en sus guías oficiales publicadas, señalando que esta cuestión conecta directamente con la regulación

del acceso a los medicamentos biosimilares y a los aspectos prestacionales. Por este motivo, entiende que es competencia de las legislaciones nacionales, las cuales, de hecho, mantienen soluciones regulatorias divergentes en este punto dentro de la propia UE.

(ii) En segundo término, la intervención administrativa en la **fijación del precio** de los biosimilares y la decisión sobre su **financiación pública**. Esto es, la decisión sobre su inclusión en la Prestación Farmacéutica de la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y la participación en los diferentes **mecanismos de racionalización del gasto farmacéutico** (sistema de precios de referencia, agrupaciones homogéneas, precios seleccionados... etc.), cualesquiera que estos sean.

(iii) En tercer lugar, la regulación de la **compra pública de medicamentos biosimilares** por las Administraciones sanitarias españolas.

Se trata, en esencia, de la normativa sobre contratos del sector público. La cual, aunque se encuentra también fuertemente condicionada por el Derecho de la Unión Europea (Directivas de la UE sobre contratos públicos) tiene su propio espacio regulatorio en muy diversos ámbitos.

(iv) Finalmente, la regulación de las **medidas de fomento** e impulso de la penetración de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud. Es decir; acciones formativas y de difusión científica, acciones de estímulo a la prescripción, orientadas tanto a las instituciones hospitalarias como a los profesionales sanitarios, fijación de objetivos de penetración, establecimiento de cuotas o reservas,... etc.

Estos son los ámbitos en los que se desenvuelve el *espacio regulatorio* del Estado español en materia de medicamentos biosimilares, que seguidamente analizaremos. Se trata de ámbitos heterogéneos, en los cuales, según la naturaleza de las actuaciones y de la regulación, serán competentes el Estado o las Comunidades Autónomas, según corresponda con arreglo a la distribución constitucional y estatutaria de competencias en materia de salud y asistencia sanitaria.

2. LA SUSTITUIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: CUESTIONES JURÍDICAS.

La regulación normativa de la sustitución de los medicamentos biosimilares (y, en general, de todos los medicamentos) corresponde a los Estados miembros y no a las Instituciones de la UE. Como hemos indicado, la EMA entiende (muy razonablemente) que la sustitución de medicamentos constituye -principalmente- una herramienta técnica orientada a la racionalización del gasto farmacéutico público y al fomento de la penetración en el mercado de determinados medicamentos. Esto es; una cuestión fundamentalmente atinente al derecho de acceso de los ciudadanos a los fármacos. También se encuentra involucrada en esta regulación la ordenación de las profesiones sanitarias y la delimitación de las funciones de médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Es, en definitiva, una decisión regulatoria que compete a las Autoridades nacionales, y así se afirma con claridad en los *guidelines* oficiales publicados por la EMA sobre biosimilares⁵.

Sobre esta cuestión existe cierta confusión terminológica (nada neutral) derivada de la interacción de conceptos científico-técnicos con definiciones y conceptos jurídicos.

Con carácter general, se entiende por sustitución “...la dispensación por parte del farmacéutico de un medicamento distinto al prescrito por el médico sin previa consulta a éste...” (BIOSIM; “Decálogo del Medicamento Biosimilar, punto 7). En términos parecidos lo define FARMAINDUSTRIA, señalando que sustitución es la “... dispensación de un medicamento por otro intercambiable sin consultar al médico prescriptor...” (Posición sobre sustitución de medicamentos biológicos; febrero 2017).

Partiendo de este concepto, aceptado en general por la comunidad científica, puede afirmarse que en los Estados miembros de la UE las soluciones legislativas sobre esta cuestión no han sido unívocas. De hecho, difieren considerablemente entre sí. Encontramos legislaciones (a) (las más numerosas) en las que se prohíbe taxativamente la sustitución de medicamentos biológicos (Italia, Suecia, Países Bajos ... etc.), (b) otras en las que se permite, bajo ciertas condiciones limitativas la sustitución (paradigmáticamente Francia, y, en supuestos muy limitados, de biosimilares duplicados, Alemania y Dinamarca) , y (c) un tercer grupo, en el que

se agrupan aquellos Estados que carecen de una regulación clara en la materia y que operan fundamentalmente sobre la base de reglas consensuadas en la comunidad de los profesionales sanitarios y protocolos de esta índole.

No existen muchos precedentes jurisprudenciales relevantes en Europa. Uno de los más importantes, fuera de la UE, es el caso NEUPOGEN® que, en cierto modo fue *leading case* en el establecimiento de una clara línea de separación entre los medicamentos biosimilares y los genéricos en cuanto a su sustituibilidad⁶. Como es bien conocido (y citado), el 31 de marzo de 2011 el Tribunal de Distrito de Oslo dictó sentencia estimando el recurso presentado por el laboratorio AMGEN contra la decisión adoptada por la Agencia de Medicamentos de Noruega relativa a la inclusión de Neupogen®, Ratiogastrim® y Tevagastrim® en una lista de medicamentos sustituibles. El Tribunal falló que los medicamentos biosimilares no pueden ser considerados equivalentes a los efectos de su sustitución porque sus ingredientes activos **no son idénticos** al del medicamento biológico de referencia, frente a lo que es característico de los medicamentos genéricos respecto de los originales de síntesis química.

Por el contrario, la legislación francesa explícitamente se decanta por la posibilidad de sustitución por el farmacéutico de medicamentos biológicos de referencia por biosimilares.

En efecto, el *Code de la Santé Publique* de Francia (Artículo L5125-23-3), introducido por el artículo 47 de la Ley n.º2013-1203, de 23 diciembre de 2013, y posteriormente modificado por el artículo 96 la Ley 2016-1827, de 23 de diciembre de 2016, (objeto de gran debate jurídico, incluida una decisión del Consejo Constitucional) establece como regla general que el farmacéutico, en el acto de dispensación, puede sustituir el medicamento biológico prescrito por el médico por uno biosimilar (“...*le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire...*”) bajo ciertas condiciones. Las dos esenciales son las siguientes: (a) que se trate de un tratamiento de iniciación, o que la sustitución tenga lugar, precisamente, para permitir la continuidad de un tratamiento ya iniciado, y (b) que el prescriptor no haya excluido la posibilidad de sustitución (lo cual debe hacer de forma expresa y manuscrita)⁷.

Una vez ejecutada la sustitución el farmacéutico viene obligado a la anotación en un registro del medicamento sustituido y a informar al médico prescriptor acerca de la sustitución realizada.

Como hemos indicado, en Alemania y Dinamarca la posibilidad de sustitución por el farmacéutico se encuentra circunscrita a los llamados *biosimilares duplicados*, esto es, aquellos que están fabricados por el mismo laboratorio y amparados en el mismo dossier para la autorización de comercialización. No estamos, realmente, ante una legislación que permita la sustitución.

En la legislación española la cuestión se encuentra resuelta con *razonable* claridad, si bien no exenta también de ciertas *zonas grises*, como seguidamente veremos.

Corrigiendo un error inicial en este precepto, el artículo 89.5 del 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 (en adelante “**LM**”), inserto en el capítulo relativo a la racionalización del gasto en las oficinas de farmacia y relativo a la sustitución de medicamentos por el farmacéutico (en dicho ámbito), establece lo siguiente:

*“Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea, el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo de su agrupación homogénea. En el caso de los **medicamentos biosimilares**, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad.”*

La norma deja entrever que los medicamentos biosimilares tienen un régimen jurídico diferencial a estos efectos respecto a los genéricos, y que en el terreno de la sustitución e intercambiabilidad se rigen por su legislación específica (aunque no se concreta con claridad cuál es esa regulación singular).

El artículo 89.4 de la LM, también dedicado a la sustitución de medicamentos en las oficinas de farmacia, dispone expresamente lo siguiente:

“Quedarán exceptuados de esta posibilidad de sustitución aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.”

Esta habilitación reglamentaria se concreta en la importante Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante **“OSCO”**).

El apartado 1 del artículo Único de la OSCO, dictado expresamente en desarrollo del art. 86.4 de la Ley 29/2006, ahora equivalente al artículo 89.4 de la LM, establece con rotundidad lo siguiente:

*“De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, **no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor** los siguientes medicamentos:*

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).…”

Esta regulación ciertamente es clara y viene a alinear a España con la mayoría de los Estados miembros de la UE, en los que se ha optado legislativamente por no permitir o restringir prácticamente en su totalidad la posibilidad de sustitución de medicamentos biológicos.

Sin embargo, a pesar de la aparente contundencia de esta disposición reglamentaria, es forzoso reconocer que mantiene un punto bajo cierta inseguridad jurídica. Algo que deriva de la creciente (y alarmante) falta de rigor técnico-jurídico de nuestro Derecho farmacéutico, de las constantes reformas superpuestas que experimenta sin la debida reflexión y de la inexplicable indefinición de muchos conceptos.

En efecto, dado que la prohibición de sustitución de los medicamentos biológicos contenida en la OSCO deriva del artículo 89.4 de la LM, y que este precepto se en-

cuentra encuadrado en la regulación de las medidas de racionalización del gasto en las oficinas de farmacia, se plantea la razonable duda jurídica sobre si esta prohibición de sustitución alcanza también al ámbito de la farmacia hospitalaria⁸. Una pregunta de gran trascendencia, pues en la actualidad la mayor parte del mercado de los medicamentos biosimilares en España se desenvuelve en el entorno hospitalario.

La cuestión es muy compleja desde un punto de vista jurídico. La sustitución de medicamentos (en general) se regula en nuestro Derecho como una herramienta técnica de racionalización del gasto en el ámbito de la farmacia de calle, porque es precisamente en este ámbito donde despliega sus efectos como mecanismo de racionalización.

5. EMA; “Guideline on good pharmacovigilance practices” (GVP); 4 de agosto de 2016. *Product or Population Specific Considerations II*.

6. Sobre el tema vid. J. FAUS, “Sustitución y selección de medicamentos biológicos; a propósito de la sentencia del Tribunal de Distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011 en el caso Neupogen®”; en Cuadernos de Derecho Farmacéutico, N.º 40; CEFI (Enero-Marzo 2012). Explica J. FAUS que “El Tribunal de Distrito de Oslo inicia su análisis reconociendo que la Pharmacy Act no incluye definición alguna de qué debe entenderse por “generically equivalent medicinal products”. En esta situación el Tribunal recurre a los antecedentes de la norma, incluyendo un repaso de su debate parlamentario, para concluir que dos productos sólo pueden considerarse equivalentes a los efectos de su sustitución si su ingrediente activo es idéntico. El Tribunal añade que el término genérico no es válido para designar a los medicamentos biosimilares, y que aunque se concluya que el ingrediente activo de Neupogen®, Ratiogastrim® y Tevagastrim® sea el mismo (filgrastim) ello no es suficiente para que dichos productos puedan considerarse como “generically equivalent medicinal products” porque el ingrediente activo de cada uno de ellos no es idéntico. Al mismo tiempo, el Tribunal añade que la administración sanitaria noruega no debería hacer una interpretación amplia del término “generically equivalent medicinal products” por cuanto de ello podrían derivarse riesgos para la salud de los pacientes, y en este sentido admite las alegaciones realizadas por los expertos designados por Amgen frente a las expuestas por la administración” (pag. 7).

7. El artículo L5125-23-2 del mismo Código de la Salud Pública establece a este respecto lo siguiente: “Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ou un médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire”.

8. Sobre esta cuestión véase el interesante y polémico estudio de V. LOMAS HERNANDEZ; “El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia”; en *Gabilex*, n.º 6, junio 2016. En este artículo se hace un repaso extenso de los casos suscitados en esta materia y de los pronunciamientos de los Tribunales administrativos de recursos contractuales y de la jurisprudencia de los Tribunales de Justicia, que resultan poco concluyentes como para permitir fijar una doctrina clara en la cuestión.

La sustitución es una técnica que facilita el cambio automático en el medicamento a dispensar cuando el medicamento sustituido y el sustituto forman parte de una agrupación homogénea. Esto es un grupo de medicamentos en el que se integran “... las presentaciones de los medicamentos financiadas con el/los mismo/s principio/s activo/s en cuanto a dosis, contenido, forma farmacéutica o agrupación de forma farmacéutica, y vía de administración, que puedan ser objeto de intercambio en su dispensación...” (art. 8.1 del Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud). Esta técnica permite, de forma automática, dispensar siempre el medicamento de precio más bajo de los integrados en la agrupación homogénea.

Esta técnica racionalizadora del gasto (agrupaciones homogéneas) solo opera, lógicamente, en las oficinas de farmacia, y por ello la sustitución (entendida como el cambio *automático* del medicamento que dispensa el farmacéutico) se regula expresamente en la LM tan solo en dicho contexto normativo. Por su parte, el art. 7.2 del RD 177/2014 señala que “...el sistema de agrupaciones homogéneas de medicamentos requiere la integración de las presentaciones de medicamentos, incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que sean dispensables mediante receta u orden de dispensación oficiales en **oficina de farmacia** en una agrupación homogénea siempre que reúnan los requisitos establecidos en el artículo 8.”. Es decir, reitera que se trata de sustitución en la farmacia ambulatoria.

En el ámbito hospitalario, los mecanismos de racionalización del gasto son distintos⁹. En el ámbito hospitalario la Administración sanitaria lo que realiza es una compra pública. Esto es; un contrato de suministro de medicamentos. Algo diferente a financiar, o cofinanciar los medicamentos prescritos que adquieren los usuarios del Sistema Nacional de Salud (en oficina de farmacia). Los mecanismos de ahorro en la compra pública se encuentran, principalmente, regulados en la legislación de contratos del sector público (a la que luego haremos referencia)¹⁰. No en la legislación del medicamento.

En nuestra opinión, no es correcto forzar un debate jurídico sobre si la prohibición de sustitución del artículo 89.4 de la LM y de su norma de desarrollo, la OSCO, resultan de aplicación fuera del ámbito de la oficina de farmacia. La sustitución automática por el farmacéutico (que es la única regulada expresamente en nues-

tra legislación) es una técnica propia de la farmacia ambulatoria, y en nuestra Ley, a diferencia de lo que sucede en Francia, se encuentra clara y formalmente prohibida. En un plano estrictamente técnico-jurídico, el artículo 89.4 de la LM, y su norma reglamentaria de desarrollo, se refiere a esta *forma* de sustitución.

Ello no quiere decir, ni mucho menos (como se ha pretendido por algún autor), que en el ámbito hospitalario pueda llevarse a cabo el *cambio* de un medicamento biológico de referencia por un biosimilar sin intervención del facultativo prescriptor. En absoluto.

Los mismos criterios científicos y clínicos que sirven al Estado para establecer categóricamente en la OSCO la prohibición de *sustituir* (en oficinas de farmacia) los medicamentos biológicos, resultan también de aplicación en el ámbito hospitalario. Si el regulador nacional exige, en interés del paciente, que cualquier *modificación* o *cambio* del medicamento biológico utilizado sea objeto de una **decisión individualizada del médico**, este principio ha de regir (y rige) igualmente sea cual sea el entorno en el que se produce tal decisión facultativa. También, por tanto, en el ámbito hospitalario. Del mismo modo que no cabe, en los medicamentos de síntesis química, desplazar al médico en la decisión de utilizar un medicamento por otro con diferente principio activo (por entender que se trata de un equivalente terapéutico), tampoco cabe realizar el *cambio* de medicamentos biológicos de referencia por biosimilares. Es en este punto donde se encuentra, por motivos científicos (asumidos por el legislador español) la gran diferencia entre los medicamentos biosimilares y los genéricos (lo cuales, sí pueden ser *sustituidos*, en oficina de farmacia y *cambiados*, en el entorno hospitalario, sin una decisión facultativa individualizada).

Esta tesis es la generalmente compartida por las sociedades científicas, por los expertos, por la industria farmacéutica y por el propio regulador español¹¹.

Cuestión distinta a lo anterior es que en el entorno hospitalario los artículos 83 y 84 de la LM regulan otros mecanismos de racionalización del gasto, que, como hemos indicado, se conjugan con los mecanismos contenidos en la legislación de contratos del sector público.

En el ámbito hospitalario la cuestión ha estado siempre mucho peor regulada jurídicamente y, de hecho, es fuente de constantes conflictos jurídicos entre la Ad-

ministración y la industria farmacéutica. Estos conflictos han tenido lugar (i) con ocasión de licitaciones públicas (en las que se someten a concurrencia en lote único los medicamentos biosimilares y los biológicos de referencia), y también (ii) al hilo de actuaciones de la Administración sanitaria, de muy diverso tipo y grado de compulsividad, orientadas a condicionar la prescripción de los facultativos o a limitar su capacidad de decisión, o, en supuestos más extremos, a realizar programas generalizados de cambio de prescripciones. Las soluciones jurisprudenciales a estos conflictos jurídicos distan mucho de ser claras y definitivas.

9. El mecanismo de racionalización del gasto de los Conjuntos de Referencia, regulado igualmente en el RD 177/2014, también se extiende al ámbito hospitalario. De hecho, los medicamentos de uso hospitalario forman un conjunto separado (art.3.3.a.). Si bien, los Conjuntos de Referencia operan en este ámbito (en las Instituciones hospitalarias públicas) en conexión directa con la legislación de contratos del sector público, actuando como un instrumento para la determinación del precio máximo de adquisición.

10. Sobre esta cuestión véase nuestro estudio, A. DORREGO DE CARLOS; “La selección competitiva de medicamentos en las oficinas de farmacia y la sentencia 210/2016 del Tribunal Constitucional: un modelo regulatorio en crisis”; en Cuadernos de Derecho Farmacéutico, nº 61, CEFI, Abril-Junio 2017; págs. 6-23.

11. El Gobierno de la Nación en respuesta oficial a una pregunta escrita formulada en el Congreso de los Diputados por la Diputada TAURELLA TOMAS en 2014 sobre la conveniencia de adoptar una legislación específica sobre sustitución e intercambiabilidad de biosimilares afirmó con toda rotundidad lo siguiente: “Los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos y como tal no son sustituibles o intercambiables en la dispensación sin el conocimiento del médico prescriptor”. Y añadió: “ Cuando un medicamento biosimilar ha sido autorizado para una indicación determinada del medicamento biológico innovador, ello quiere decir que los resultados clínicos y el riesgo esperable son iguales a los del medicamento innovador y que, por tanto, es igualmente elegible para el inicio de un nuevo tratamiento. En segundo lugar, no todas las situaciones clínicas en las que puede ser aplicable un tratamiento biosimilar como alternativa a un innovador biológico son iguales en cuanto a cronicidad de la enfermedad y del tratamiento o repercusión clínica de una hipotética inmunogenicidad. Actualmente se lleva a cabo la autorización de los primeros biosimilares de moléculas biológicas realmente grandes, el grado de conocimiento sobre la hipotética repercusión clínica de una u otra política de intercambio se incrementará notablemente en los próximos años. Las actuales políticas de medicamentos biológicos recogidas en la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, de no sustitución son suficientes para garantizar que se cumple con los dos objetivos que se plantean: garantizar la introducción de medicamentos biosimilares para primeros tratamientos como elemento de competencia y sostenibilidad del sistema al tiempo que se garantiza la seguridad de los mismos” (vid. X Legislatura; BOCG. Congreso de los Diputados Núm. D-472 de 05/06/2014 Pág.: 345).

En el ámbito hospitalario los procedimientos de adopción de decisiones terapéuticas sobre pacientes individuales son diferentes y es habitual (además de razonable y deseable) la fijación de criterios clínicos de alcance más amplio con participación de facultativos y responsables de la farmacia hospitalaria. Se trata -esencialmente- de una **cuestión de límites**. Cabe, sin duda, establecer criterios generales, guías, protocolos, mecanismos de apoyo a la prescripción, etc., siempre y cuando no se traspase la barrera de la libertad de prescripción del facultativo y, sobre todo, el derecho del paciente a acceder a todos los medicamentos incluidos en la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud cuando el facultativo decida prescribirlo, sobre la base de criterios clínicos.

En todo caso, este no es un debate que afecte únicamente (ni principalmente) a los medicamentos biosimilares. Es general. Viene referido a toda clase de medicamentos. Y cada vez resulta más acuciante en España realizar una clarificación legislativa de esta cuestión, tras un debate serio entre los diversos *stakeholders*.

3. PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.

Cuestión estrechamente vinculada a la anterior es la concerniente a la prescripción por denominación comercial, y no por principio activo, de los medicamentos biosimilares. Una clara diferencia regulatoria también respecto a los medicamentos genéricos.

El artículo 87.2 de la LM, configurado como uno de los pilares del modelo regulatorio español, establece como regla general que “...*las prescripciones de medicamentos incluidos en el sistema de precios de referencia o de agrupaciones homogéneas...*” (lo cual exige que exista, al menos, un genérico o un biosimilar, conforme al art. 3.2 del RD 177/2014) se realizarán por principio activo.

Sin embargo, el art. 87.3 de la LM establece, por excepción, lo siguiente:

*“No obstante, la prescripción por denominación comercial de medicamentos será posible siempre y cuando se respete el principio de mayor eficiencia para el sistema y en el caso de los medicamentos considerados como **no sustituibles**”.*

Ello nos remite inmediatamente a la OSCO, en la cual los medicamentos biológicos se encuentran calificados jurídicamente, como hemos visto, como **no-sustituibles**.

En el Derecho de la UE la cuestión se halla tangencialmente regulada al hilo de la normativa sobre reconocimiento transfronterizo de recetas médicas.

En efecto, la Directiva de Ejecución 2012/52/UE de la Comisión, de 20 de diciembre de 2012, por la que se establecen medidas para facilitar el reconocimiento de las recetas médicas expedidas en otro Estado miembro, por la que se desarrolla en este punto (accesorio) la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza, establece en su Anexo la “...*lista no exhaustiva de los elementos que deben figurar en las recetas médicas...*”.

Entre estos “...*elementos...*” esta Directiva indica que deberá figurar la “...*marca comercial...*”;

*“... si se trata de un **medicamento biológico**, tal como se define en el anexo I, parte I, punto 3.2.1.1., letra b), de la Directiva 2001/83/CE; ...”*

En el Derecho español, el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación, modificado en este punto por la disposición final 1.1 del Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, establece en el artículo 3.2 una serie de datos que “...*el prescriptor deberá consignar en la receta y en la hoja de información para el paciente...*” con carácter obligatorio, y que serán “...*imprescindibles para la validez de la receta médica...*”. Por excepción a la denominación por principio activo, indica en el apartado 2.b) 2º que deberá figurar lo siguiente:

*“Denominación del medicamento si se trata de un **medicamento biológico** o el profesional sanitario prescriptor lo considera necesario desde un punto de vista médico, siempre de conformidad con lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En tal caso, en la receta se justificará brevemente el uso del nombre comercial”.*

En cuanto a la dispensación por el farmacéutico, ya hemos explicado en el apartado anterior la exclusión de los biosimilares de la regla de la sustitución en sede de oficina de farmacia, conforme al art. 89.4 de la LM y la OSCO.

4. FINANCIACIÓN PÚBLICA E INSERCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN LOS MECANISMOS JURÍDICOS DE RACIONALIZACIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO: CONJUNTOS DE REFERENCIA.

La decisión sobre la inclusión de los medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea en la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y, como consecuencia de ello, la determinación formal de su precio máximo de financiación pública, corresponde a las Autoridades nacionales españolas. De hecho, es una de las competencias más relevantes que retiene la Administración General del Estado (AGE) y el MSSSI en materia de salud en un contexto de fuerte descentralización territorial de la gestión de la asistencia sanitaria. Estas dos decisiones (inclusión en la Prestación Farmacéutica y fijación del precio máximo de financiación), que se adoptan normalmente de forma conjunta, y el procedimiento administrativo previo a su adopción, forman parte del *espacio regulatorio propio* del legislador nacional.

Esta regulación, contenida en lo esencial en el Título VIII (arts. 91 y ss.) de la LM y en las escasas normas reglamentarias complementarias a dichos preceptos (algunas de ellas abiertamente en desuso administrativo como el RD 271/1990, de 23 de febrero) no presenta singularidades relevantes respecto a los medicamentos biosimilares. Los criterios para la inclusión de los medicamentos biosimilares en la Prestación Farmacéutica y para la fijación del precio de financiación, así como la *metodología* para realizarla por parte de los organismos competentes de la AGE (en esencia, el procedimiento de *negociación directa* de precios, hoy generalizado) no difieren en lo esencial de los aplicables al resto de medicamentos¹².

Cuestión distinta es la relativa a los mecanismos jurídico-administrativos de racionalización del gasto farmacéutico, en cuya regulación sí se contemplan expresamente los medicamentos biosimilares.

En efecto, durante la profunda crisis económica padecida en España entre 2008 y 2014 los poderes públicos se vieron obligados a introducir fuertes medidas de racionalización del gasto farmacéutico. Una partida que representa un porcentaje muy relevante del gasto sanitario total de España (en torno a un 20%), y un capítulo fundamental en los presupuestos generales del conjunto de nuestras Administraciones públicas territoriales y del PIB nacional (aproximadamente el 1.3 %).

El proceso de racionalización del gasto farmacéutico realizado en estos años de crisis económica, que hemos tenido la ocasión exponer en otros estudios publicados¹³, se ha realizado a través de diversas actuaciones del Estado y de las CC.AA. que, en términos generales, han resultado exitosas. Entre los años 2010 y 2013 (los años de mayor intensidad de las medidas de racionalización) el gasto público farmacéutico global en España descendió un 17% aproximadamente. En oficinas de farmacia (donde estuvieron preferentemente centradas las medidas racionalizadoras) la reducción del gasto en ese mismo periodo (2010-2013) fue cercana al 30%.

En el ámbito del Estado, las medidas de racionalización del gasto se articularon en varios Decretos-Ley de urgencia. Principalmente el RDL 4/2010; el RDL 8/2010; el RDL 9/2011; el RDL 16/2012 o en la Ley 10/2013, así como sus normas reglamentarias de desarrollo, cuyo objetivo principal fue muy claro: incrementar la dispensación de medicamentos a precio de genérico en el mercado español. Esto es; (i) bien incrementar la cuota de penetración de los medicamentos genéricos, (ii) bien incrementar la dispensación de medicamentos de marca con el precio reducido a valores equivalentes a los medicamentos genéricos.

Este objetivo se ha ido alcanzando a lo largo de los últimos años con la incorporación de dos medidas regulatorias fundamentales en la LM: (i) la obligación generalizada de realizar la prescripción facultativa por principio activo, salvo las excepciones legalmente establecidas (art. 87 de la LM), cuestión a la que acabamos de referirnos en el epígrafe anterior, señalando que no es de aplicación a los medicamentos biosimilares; y (ii) la articulación del mecanismo de los conjuntos de referencia ("CR") y agrupaciones homogéneas ("AH") para el supuesto de que concurren en el mercado, junto con los medicamentos originales o de referencia, medicamentos genéricos o medicamentos biosimilares.

La regulación de los CR y las AH en las sucesivas reformas de la LM ha sido muy confusa y en ocasiones contradictoria (como lo demuestra, por ejemplo, la modificación del artículo 87.4, clave en esta materia, mediante la Ley 48/2015, de 29 de octubre, muy pocos meses después de aprobarse el RD Legislativo 1/2015). No obstante, resulta razonablemente clara y rigurosa técnicamente la regulación reglamentaria contenida en el Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, relativo a los CR y AH.

El RD 177/2014 traza la línea divisoria de los CR y las AH en la posibilidad de sustitución (en oficina de farmacia) de los medicamentos. En el caso de las AH, el farmacéutico ha de dispensar el fármaco de menor precio de la Agrupación (art. 87.4 de la LM), regla ésta que fuerza a la reducción del precio continuada de todos los medicamentos incluidos en aquella. Las AH se fundamentan en la sustituibilidad de los medicamentos en la oficina de farmacia, por lo que esta técnica no resulta aplicable para los medicamentos biosimilares. Por razón de su *no-sustituibilidad*.

En el caso de los CR, es la Administración la que reduce el precio, asignando a todos los medicamentos incluidos en el Conjunto un *Precio de Referencia* (“PR”).

El artículo 3.1 del RD 177/2014 señala que “...en cada conjunto de referencia de medicamentos se integrarán todas las presentaciones de medicamentos incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración...”, partiendo de la premisa, antes indicada, de que “...en cada conjunto de referencia deberá existir, al menos, una presentación de medicamento **genérico o biosimilar**...” (art. 3.2). Dicho de otro modo; una vez se produce la puesta en el mercado de un medicamento biosimilar, tiene lugar el nacimiento de un conjunto de referencia.

Para la formación de conjuntos de referencia, se tienen en cuenta las presentaciones de medicamentos a partir de la fecha de efectividad de su inclusión en la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (art. 3.4 del RD 177/2014), momento este que se precisa exactamente en la Disposición Adicional Sexta del referido Real Decreto.

En la regulación vigente, la determinación del PR de los conjuntos (CR) creados a consecuencia de la puesta en el mercado de un biosimilar carece de especialidades respecto al régimen general regulado en la LM y en el RD 177/2014. Lo cual no resulta adecuado a los requerimientos, costes y tiempos de puesta en el mercado que son característicos de los medicamentos biosimilares.

Como es sabido, el apartado 3 del artículo 98 de la LM en su redacción vigente establece que “...el precio de referencia de cada conjunto se calculará en base al **coste/tratamiento/día menor** de las presentaciones de medicamentos en él agrupadas y, en todo caso, deberá garantizarse el abastecimiento a las oficinas

de farmacia para los medicamentos de precio menor. Los medicamentos no podrán superar el precio de referencia del conjunto al que pertenezcan.”.

Esta redacción legal procede del Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud, que modificó sustancialmente la regulación del Sistema de Precios de Referencia (SPR) que conforme la legislación anterior (Ley 29/2006) se fijaba con arreglo a “... **la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día menores** de las presentaciones de medicamentos en él agrupadas por cada vía de administración, calculados según la dosis diaria definida...” (art. 93.2 Ley 29/2006 derogado).

Por tanto, en la regulación vigente del SPR (que en la actualidad es un mero sistema de precios máximos de financiación pública de los medicamentos incluidos en el mismo, conforme al art. 98.1 de la LM) el criterio determinante y general para la fijación del precio del conjunto es el **CTD menor**.

Este criterio legal general aparece lógicamente reflejado en la normativa reglamentaria de desarrollo legal del art. 98.3 de la LM. Dispone, en efecto, el artículo 4.1 del RD 177/2014 que “...*el precio de referencia de cada conjunto de referencia de medicamentos se calculará tomando como base el coste/tratamiento/día (CTD) de las presentaciones de medicamentos en él integradas, lo que permitirá determinar el coste/tratamiento/día menor que será el precio de referencia del conjunto. A estos efectos, el coste/tratamiento/día de cada presentación de medicamento será el resultado de dividir el precio industrial al que se estuviera comercializando (PVL com) entre el número de dosis diarias definidas (DDD) que contiene, conforme a la siguiente fórmula: $CTD = PVL\ com / n.\text{º} DDD$ de la presentación”.*

Sin embargo, el hecho de que se trate del criterio legal general para la fijación del PR no impide que el propio Real Decreto 177/2014 establezca un método distinto, conocido como **Precio de Referencia Ponderado**, regulado en el apartado 4.4 del Real Decreto.

Indica este precepto (art. 4.4 del RD 177/2014) que “...*con carácter excepcional...(se establecerá)... un precio industrial de referencia ponderado (PVLRP), calculado en función del coste/tratamiento/día (CTD) y en base a los datos agregados de facturación del Sistema Nacional de Salud de los últimos 12 meses dis-*

ponibles en el momento de iniciar la tramitación de la correspondiente orden por la que se proceda a la actualización anual del sistema de precios de referencia, de acuerdo a la siguiente fórmula: $PVLRP = [\sum (CTD \times n.º \text{ envases facturados de cada presentación}) \times n.º \text{ DDD de la presentación}] / n.º \text{ de envases facturados totales del conjunto}$ ”.

El método ponderado del artículo 4.4. se aplica, según establece dicho precepto, para las presentaciones de medicamentos (a) con dosificaciones especiales de principio activo, (b) de utilidad en enfermedades graves, y (c) cuyos precios hayan sido revisados por falta de rentabilidad por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos en los dos años inmediatamente anteriores al día 1 del mes de abril en que se inicie la tramitación de la correspondiente orden por la que se proceda a la actualización anual del SPR, y que por aplicación del sistema general del cálculo de precio de referencia especificado en el apartado 2 les corresponda un precio industrial que no garantice su viabilidad económica.

Asimismo, el método ponderado del artículo 4.4 se aplica en los supuestos previstos en la Disposición Transitoria Primera de este mismo Real Decreto (DT Primera, apartado 2). Esto es, en las presentaciones de medicamentos de ámbito hospitalario, cuando pasen a estar disponibles los datos agregados del Sistema Nacional de Salud.

El método ponderado para la fijación del PR (en el que se toma en consideración el grado de penetración real de cada medicamento en el mercado) no es contrario al artículo 98.3 de la LM (método del CTD menor), sino complementario a aquel. Porque cuando se dictó el Real Decreto 177/2014 ya estaba en vigor el criterio legal del CTD menor incorporado por el RDL 4/2010.

Así lo señaló expresamente el Consejo de Estado en su Dictamen 167/2014 de 27 de febrero de 2014, relativo al proyecto de Real Decreto sobre Conjuntos de Referencia y Agrupaciones Homogéneas¹⁴. El método ponderado (que es excepcional) es conforme a Derecho según el Consejo de Estado en todos aquellos casos en que **“...el precio que resultaría de aplicar la fórmula ordinaria de cálculo no sea económicamente viable...”**.

Esto es en buena medida lo que sucede con los medicamentos biosimilares y lo que justifica que, con unas u otras formulaciones técnicas, desde la industria

farmacéutica y las organizaciones empresariales del sector se proponga la utilización del **método ponderado** del art. 4.4 del RD 177/2014 para la fijación del precio de los CR derivados de la aparición de biosimilares. La entrada en el mercado de los medicamentos biosimilares se produce muy lentamente por las singularidades de estos medicamentos y el principio de no sustituibilidad. Por ello, la debida penetración de los biosimilares (que a medio plazo será un factor esencial de sostenibilidad del sistema en su conjunto) exige que se garantice la competencia en precio con los medicamentos biológicos de referencia y ello se alcanzaría más eficientemente fijando un PR que partiera del grado de penetración real en el mercado de cada uno, ponderando esta circunstancia. Respecto a los medicamentos biosimilares de uso hospitalario, hasta tanto no sea factible contar con los datos agregados a que se refiere la Disposición Transitoria Primera, resultaría conveniente, por su parte, buscar mecanismos de información transparentes y objetivos (como sería el número real de unidades adquiridas a su correspondiente precio de financiación pública) al objeto de facilitar la aplicación del mecanismo ponderado que prevé la propia Disposición Transitoria.

12. *En los distintos borradores preliminares que se han elaborado por el MSSSI de un futuro Real Decreto de financiación pública y fijación de precios de medicamentos, publicados en diversos medios de comunicación social, sí se contiene -lógicamente- una mención expresa a los medicamentos biosimilares. El debate regulatorio se centra fundamentalmente en la extensión, o no, a los biosimilares de los procedimientos administrativos simplificados (fast track) para la inclusión en la Prestación Farmacéutica y fijación de precios aplicables a los medicamentos genéricos. Un planteamiento que -en general- no comparten la industria farmacéutica y las organizaciones empresariales representativas del sector.*

13. A. DORREGO DE CARLOS, "Las medidas de racionalización del gasto farmacéutico adoptadas por las Comunidades Autónomas: los programas de sustitución generalizada de prescripciones y su control jurisdiccional. Novedades jurisprudenciales"; Cuadernos de Derecho Farmacéutico, CEFI, nº 57; págs. 11-23. Y, A. DORREGO DE CARLOS "Racionalización del gasto farmacéutico y alternativas terapéuticas equivalentes; cuestiones jurídicas"; en "Problemas prácticos y actualidad del Derecho Administrativo: Anuario 2015", Dir. M.A. RECUERDA; Capítulo 13; págs. 353 y siguientes; Civitas, Thomson Reuters; Madrid; 2015.

14. Dice el Consejo de Estado en este Dictamen lo siguiente: "- Lo segundo -que se innova en el proyectado reglamento en la medida en que las normas hasta ahora existentes no lo contemplaban- es la posibilidad de establecer precios de referencia ponderados (artículo 4.4), que serán superiores a los que serían precios de referencia ordinarios y que operarán excepcionalmente cuando el precio que resultaría de aplicar la fórmula ordinaria de cálculo no sea económicamente viable. Se trata de impedir que se pueda afectar negativamente al sistema a base de bajar el precio de referencia del conjunto mediante la oferta de medicamentos de precio muy bajo por parte de quienes no sean capaces de abastecer el mercado con ellos...".

5. LA COMPRA PÚBLICA DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.

Un último aspecto relativo al régimen jurídico de los medicamentos biosimilares en España, objeto de notable controversia (y de diversos conflictos ante los Tribunales de Justicia promovidos por la industria farmacéutica) es el referente a los procedimientos de compra pública de estos medicamentos.

Una característica muy singular del mercado farmacéutico (español y europeo, en general) es que los poderes públicos (las Administraciones sanitarias), además de contar con una extraordinaria capacidad jurídica de intervención administrativa y regulación de aquel, son también los principales agentes del mercado. Son, al mismo tiempo, el Regulador y el principal *cliente* de la industria farmacéutica. Conviviendo en una singular posición económica y jurídica.

El gasto público farmacéutico, que en la actualidad es soportado en su práctica totalidad por las Administraciones sanitarias de las CC.AA., se genera a través de dos vías, claramente diferenciadas:

Por un lado, se encuentra el gasto derivado de la farmacia ambulatoria. Esto es; el gasto derivado de la parte de aportación pública en la dispensación de medicamentos en la oficina o servicio de farmacia. En sentido estricto, estos medicamentos son adquiridos por el usuario del Sistema Nacional de Salud tras la prescripción facultativa correspondiente (ambulatoria u hospitalaria) y dispensados en las oficinas o servicios de farmacia. El usuario concurre junto a la Administración al pago en los porcentajes regulados en el artículo 102 de la LM (incorporado por el RDL 16/2012); mediante el llamado copago de los medicamentos en función de la renta del usuario y de otras circunstancias concurrentes definidas en la norma legal.

Por otro lado, se encuentra el gasto derivado de la farmacia hospitalaria. Esto es; la compra pública de medicamentos que realizan los servicios de salud de las Comunidades Autónomas o las instituciones vinculadas o dependientes de los mismos.

Esta segunda vía de gasto se articula jurídicamente mediante procesos de contratación pública, esto es, contratos de suministro de medicamentos, sometidos a la legislación de contratos del sector público, nacional y de la Unión Europea.

En particular al Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público (“LCSP”) y sus normas de desarrollo reglamentario. Una legislación que se aplica, en general, en el ámbito del medicamento (y de los medicamentos biosimilares) sin especialidades relevantes, como en cualquier otro proceso de compra pública.

En el momento de escribirse estas líneas (septiembre 2017) se encuentra ultimando su tramitación parlamentaria en las Cortes Generales el Proyecto de Ley de Contratos del Sector Público (PLCSP), por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo, 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014, que sustituye íntegramente al anterior RDL 3/2011, al cual ajustamos ya nuestra exposición en este punto por la inminencia de su aprobación¹⁵.

En la adjudicación de contratos de suministro de medicamentos es muy frecuente la utilización de procedimientos negociados *no concurrentiales*, por exclusividad, cuando los medicamentos a adquirir están protegidos por derechos de propiedad industrial (patentes farmacéuticas en vigor) conforme al art. 168.a) 2º del PLCSP. Pero también es muy frecuente la apertura de procesos concurrentiales, abiertos, restringidos o negociados, cuando existen en el mercado varios medicamentos con el mismo principio activo, cuando existen varios medicamentos intercambiables entre sí, o, en general, cuando existen varios medicamentos *idóneos* para satisfacer las necesidades de la Administración sanitaria. La casuística en este punto es grande.

Nada obsta para la utilización en los suministros de medicamentos de los instrumentos legales de agregación de la demanda, como son los *Acuerdos Marco*, estando previsto específicamente su uso en el apartado segundo de la Disposición Adicional 28ª de la LCSP al regular la posibilidad de celebrar *Acuerdos Marco interadministrativos*, convocados por la AGE y extensibles a una pluralidad de Administraciones autonómicas. También la posibilidad de utilización de técnicas como la adquisición centralizada (Disposición Adicional 28.1 de la LCSP).

A diferencia de lo que sucede con el gasto en la farmacia ambulatoria, en la compra pública hospitalaria -tanto si se utilizan procedimientos administrativos *concurrentiales* como *no-concurrentiales* (principalmente en el supuesto de medicamentos innovadores protegidos por derechos de patente)- la Administra-

ción adquirente siempre tiene una amplia capacidad para reducir el precio del medicamento respecto del precio de financiación pública fijado al incluirlo en la Prestación Farmacéutica; (i) bien por la vía de las ofertas a la baja de los licitadores (cuyo máximo es el tipo de licitación, que no puede superar el precio de financiación pública fijado por el MSSSI), si el suministro se realiza mediante procesos concursionales, (ii) bien a través de la negociación directa con el laboratorio si se trata de procedimientos no concursionales (procedimientos negociados).

Pues bien; en este contexto regulatorio la problemática que presentan los medicamentos biosimilares es considerable.

El principal problema jurídico que se plantea es si la Administración adquirente de medicamentos biosimilares debe realizar un *proceso concursal efectivo* entre el biosimilar (o biosimilares) y el biológico de referencia, integrando estos medicamentos en la misma *unidad funcional* (en otros términos; en el *mismo lote*).

La cuestión guarda conexión con el debate jurídico en torno a la *no-sustituibilidad* de los medicamentos biosimilares, y, sobre todo, con la controversia relativa a la extensión de la prohibición de sustitución del art. 89.4 de la LM y su norma de desarrollo, la OSCO, al ámbito hospitalario. En el apartado II de este estudio ya expusimos nuestra posición sobre esta compleja cuestión.

Se argumenta, así, lo siguiente; dado que los medicamentos biosimilares no pueden ser *cambiados* en el ámbito hospitalario ***sin una previa decisión individualizada del médico prescriptor***, los hospitales deben tener siempre a disposición de éste el biológico de referencia junto con los biosimilares, al objeto de que pueda adoptar con libertad la decisión terapéutica individualizada que considere oportuno. Lo contrario cercenaría la libertad de prescripción del facultativo, pero sobre todo, podría implicar una indebida limitación del derecho del paciente a acceder a todos los medicamentos que se encuentran incluidos en la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Entendido éste como el derecho a que le sea prescrito el medicamento (cualquiera que esté incluido en la Prestación Farmacéutica y que no haya sido excluido de la misma) que el facultativo considere más idóneo para su tratamiento. Un derecho de acceso del que son titulares todos los ciudadanos, y que han de poder ejercer en razonables condi-

ciones de igualdad en todo el territorio nacional al margen de cuál sea la Comunidad Autónoma o institución hospitalaria de que se trate.

Este deber de la farmacia hospitalaria de tener a disposición de los prescriptores todos los medicamentos incluidos en la Prestación Farmacéutica que no sean susceptibles de ser *cambiados* sin una *decisión individualizada* del médico vendría a impedir procesos de compra pública (contratos de suministro de medicamentos) en los que se someta a competencia el biológico de referencia y el biosimilar, de modo que el medicamento que resulte adjudicatario del contrato sea el (único) utilizado por la Administración o Institución hospitalaria adquirente.

Por parte de la industria farmacéutica se han formulado varios recursos, tanto ante los Tribunales administrativos de recursos contractuales como ante la jurisdicción contencioso-administrativa, sosteniendo esta tesis. Su resultado ha sido desigual y, como antes indicábamos, no cabe extraer de estas resoluciones una doctrina jurídica clara de alcance general¹⁶.

En general, los Tribunales administrativos y los órganos jurisdiccionales vienen a desvincular el principio (científico y clínico) de no-sustituibilidad de los medicamentos biológicos del proceso de compra pública.

En términos generales estas resoluciones vienen a aceptar la validez de la decisión administrativa de licitar como parte de una misma unidad funcional (un lote) el biológico de referencia y el biosimilar, sometiéndolos a competencia efectiva, por tratarse de medicamentos con el mismo principio activo y unas mismas indicaciones terapéuticas. En general (aunque hay decisiones muy distintas de los Tribunales administrativos) se acepta el principio de la *discrecionalidad técnica* de la Administración gestora para apreciar en qué supuestos dos (o más) medicamentos son comparablemente aptos y adecuados para subvenir las necesidades de la Administración. Y, por tanto, para ser sometidos a concurrencia.

Cuestión distinta a lo anterior (según lo entienden normalmente los Tribunales) es la sustituibilidad o la posibilidad de realizar cambios en la dispensación sin intervención (sin decisión individualizada previa) del facultativo. La Administración (o la Institución hospitalaria en cuestión), aun cuando se lleve a cabo un proceso de licitación concurrencial ha de garantizar tanto el derecho de acceso del paciente al biológico de referencia y al biosimilar, como la libertad de prescripción

del facultativo. En este terreno, siempre muy delicado, se trata esencialmente de una cuestión de límites.

Por parte de la industria farmacéutica y de las organizaciones representativas del sector se viene planteando que la mejor forma de acomodar la no-sustituibilidad de los medicamentos biosimilares con la obtención por la Administración adquirente de los beneficios económicos inherentes a los procedimientos concurrenciales es la utilización de técnicas como los Acuerdos Marco (aunque también otras análogas) de ámbito territorial y funcional amplio (incluso Acuerdos Marco interadministrativos) para la *homologación conjunta* de los biológicos de referencia y los biosimilares. Esta técnica, muy ensayada en Estados de la UE de nuestro entorno y en algunas CC.AA., permite generar ahorros muy relevantes a la Administración pero sin alterar el núcleo del principio de no sustitución de los medicamentos biosimilares.

15. El último texto disponible del PLCSP se encuentra en el BOCG, Senado, XII Legislatura, n.º 149, de 22 de septiembre de 2017 (Informe de la Ponencia). Accesible en www.senado.es. La entrada en vigor de la nueva Ley, cuando se produzca su aprobación definitiva por las Cortes Generales, tendrá lugar a los cuatro meses de su publicación en el BOE.

16. De hecho, en el momento de escribirse estas líneas existe alguna impugnación relevante de procesos de licitación en la que se agrupan en un mismo lote medicamentos biosimilares y biológico de referencia. Nos referimos al procedimiento de licitación publicado en el Perfil del Contratante del Gobierno de Canarias, que se tramita a través del expediente de contratación n.º 23/S/16/SU/DG/A/AT012, relativo al "Procedimiento para la adopción de tipo de medicamentos de Uso Humano (Tipo I) mediante la suscripción de Acuerdo Marco, en el ámbito del Servicio Canario de la Salud". El objeto de dicho procedimiento, tal y como consta en la cláusula 1 del Pliego de Cláusulas Administrativas ("PCAP") es "el suministro y adquisición de medicamentos fabricados industrialmente, detallados en el Anexo IV del Pliego de Cláusulas Administrativas Particulares (PCAP) que rige la presente contratación, entre los que se incluyen genéricos, biosimilares y determinadas alternativas terapéuticas equivalentes, para la cobertura de las necesidades de los centros del Servicio Canario de la Salud". Ha sido objeto de numerosas informaciones en medios de comunicación; por todas vid. <http://www.gacetamedica.com/politica/canarias-inicia-una-compra-centralizada-de-biologicos-YY1054247>.

BIBLIOGRAFIA

1. J. FAUS "Sustitución y selección de medicamentos biológicos; a propósito de la sentencia del Tribunal de Distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011 en el caso Neupogen®"; en Cuadernos de Derecho Farmacéutico, nº 40; CEFI (enero-marzo 2012).
2. V. LOMAS HERNANDEZ; "El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia"; en Gabilex, nº 6, junio 2016.
3. A. DORREGO DE CARLOS; "La selección competitiva de medicamentos en las oficinas de farmacia y la sentencia 210/2016 del Tribunal Constitucional: un modelo regulatorio en crisis"; en Cuadernos de Derecho Farmacéutico, nº 61, CEFI, abril-junio 2017; págs. 6-23.
4. A. DORREGO DE CARLOS, "Las medidas de racionalización del gasto farmacéutico adoptadas por las Comunidades Autónomas: los programas de sustitución generalizada de prescripciones y su control jurisdiccional. Novedades jurisprudenciales"; en Cuadernos de Derecho Farmacéutico, nº 57, CEFI; págs. 11-23.
5. A. DORREGO DE CARLOS, "Racionalización del gasto farmacéutico y alternativas terapéuticas equivalentes; cuestiones jurídicas" en "Problemas prácticos y actualidad del Derecho Administrativo: Anuario 2015", Dir. M.A. RECUERDA; Capítulo 13; págs. 353 y siguientes; Civitas, Thomson Reuters; Madrid; 2015.
6. F. LOBO, "La intervención de precios de los medicamentos en España: Panorama de la regulación y los estudios empíricos", Cátedra de Economía de los Medicamentos, Universidad Carlos III de Madrid-ABBVIE; Springer SBM Spain SAU, Madrid 2013.
7. "Informe sobre el Mercado de Biológicos en España", QuintilesIMS, Julio 2017.
8. "Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares". Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el ámbito de las farmacéuticas. Acceso a los medicamentos en Europa. Documento informativo de consenso.
9. ALLEN & OVERY, "Biosimilar Substitution in France: No Way Back", 8 January 2014.

10. J. IGNACIO OCHOAVÍAS COLÁS, "*Los medicamentos biosimilares ante el espejo: ¿Una solución en clave de equidad y de costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos?*"; Volumen 25. Extraordinario XXIV Congreso 2015, Innovación y desarrollo tecnológico en el ámbito de la salud, Comunicaciones, Derecho y Salud.

11. B. LARRÁYOZ, "*Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización*", Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, volumen 23, nº 3, año 2015.



SUSTITUCIÓN E INTERCAMBIABILIDAD: MITOS Y REALIDADES

César Hernández García



CÉSAR HERNÁNDEZ GARCÍA

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid (1987). Doctor en Medicina por la misma Universidad (1996). Médico especialista en Reumatología en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (1988-1991). Actividad laboral en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid realizando labores de asistencia, docencia e investigación en el área de reumatología. Durante tres años (2002-2005), Subdirector Médico en este Centro. Desde 2009, Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

1. INTRODUCCIÓN

Una buena parte de las discusiones sobre los medicamentos biosimilares terminan reconociendo que no estamos ante un problema regulatorio y que, por encima de estos aspectos, los temas de discusión son otros que se sitúan más allá de la autorización. Entre ellos, sobre todo, los aspectos relacionados con sustitución e intercambiabilidad de medicamentos originales por medicamentos biosimilares y, por qué no, de biosimilares entre sí o de medicamentos biosimilares a medicamentos originales.

Atendiendo a mi dedicación previa como médico reumatólogo y a mi posición actual como Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, me ha parecido inútil tratar de esquivar el tema. Ha querido el editor, sin embargo, titular este capítulo con las dos palabras que generan cierta polémica pero seguidas de dos puntos que vienen a indicar que lo que sigue (mitos y realidades) es una consecuencia o conclusión de lo que antecede (sustitución e intercambiabilidad).

Así que es a esto, a los mitos y las realidades, a lo que me voy a acoger para tratar de desarrollar este capítulo. Muy parecido fue el título de un artículo breve que me publicaron en 2014 (1), solo que entonces hablaba de «biosimilares, mitos y realidades» y hoy esos mitos y realidades han quedado más circunscritos, más allá de la autorización, al tema de la sustitución e intercambiabilidad. Algo hemos avanzado.

2. ¿DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE SUSTITUCIÓN E INTERCAMBIABILIDAD?

La realidad de los medicamentos biosimilares es que son medicamentos que tienen una base legal específica que permite apoyar parte de su desarrollo en estudios llevados a cabo por el medicamento original una vez agotado su periodo de patente y de protección de datos. Durante este periodo el medicamento innovador ha tenido tiempo suficiente para no solo recuperar la inversión, sino

también para generar un beneficio a la compañía. Agotado este tiempo otros operadores pueden aprovechar su desarrollo y, desde desarrollos más sencillos, optar a la comercialización de medicamentos que pueden competir a un precio menor que el del original con un perfil de calidad, seguridad y eficacia similar. En este punto se pueden generar precios más bajos no porque el medicamento sea de menor calidad sino porque apoya parte de su desarrollo en otro ya autorizado.

Asumamos una hipótesis en la que es autorizado un medicamento biosimilar de un medicamento original a un precio inferior (asumiremos un $x\%$ de reducción de precio sobre el original). Para simplificar llamaremos producto A al medicamento original y producto B al medicamento biosimilar.

Imaginemos un primer escenario en el que, aun a un precio un $x\%$ inferior, por el motivo que sea, no se produce ningún deslizamiento hacia el producto B y la totalidad de los pacientes continúan con el producto A. Evidentemente, este primer escenario –asumamos por ahora ausencia de cualquier otro problema relacionado con eficacia o seguridad– generaría tensiones entre quienes tienen que pagar (y tienen un producto un $x\%$ más barato) y quienes prescriben (y siguen prescribiendo un producto más caro). No sería descabellado pensar que, en este escenario tan enrocado, se terminarían generando estrategias por una parte para tratar de dar un vuelco a la situación y por otra para mantenerla. No parece un escenario realista, pero no está de más describirlo para dibujar una situación extrema.

Un sub-escenario del anterior sería aquél en el que, tras bajar el producto B un $x\%$, el producto A se igualara a aquél en el precio (con cierto margen por encima o por debajo de esta bajada). En esta situación podría no producirse tampoco ningún deslizamiento del consumo hacia el producto B. En este caso no se generarían tensiones a priori entre quienes tienen que pagar (no tendrían que pagar más, podrían incluso pagar menos) y quienes prescriben (su decisión no tendría impacto sobre el presupuesto). Sin embargo, el titular del producto B (y de otros productos B_1, B_2, B_n) sí podría cuestionarse qué sentido tiene haber llevado este producto hasta la autorización si lo único que se ha conseguido es que el producto A bajara un $x\%$ el precio y mantuviera su cuota de mercado intacta. Uno podría cuestionarse incluso si el producto A no podría haber anticipado esa bajada en los años previos a la pérdida de patente y de protección de datos. En

todo caso, la pregunta es ¿seguiría el producto A bajando el precio aun en ausencia del producto B? Y si la respuesta, como parece probable, es que no, ¿quiere ello decir que ni B_1 , ni B_2 , ni B_n serían nunca autorizados y, por lo tanto, A_1 , A_2 , y A_n nunca reducirían su precio un $x\%$ como ha hecho el producto A? Parece probable que fuera así.

Movámonos ahora al escenario opuesto: desde el día en que llega de forma efectiva al mercado, el 100% de los pacientes que estaban con el producto A siguen ahora el tratamiento con el producto B. Ello genera automáticamente un ahorro de un $x\%$ que se traduce en fondos para tratar más pacientes (125, 142 ó 200 pacientes donde antes solo trataba a 100 si x es igual a 20%, 30% ó 50%, respectivamente) o la posibilidad de dedicarlos a otros productos innovadores como A_1 , A_2 , y A_n que aun están bajo patente y/o protección de datos. El límite inferior es más probable si solo hay un biosimilar, pero los límites superiores no son descabellados si se indujera mayor competencia en precios, por ejemplo, por competencia con el producto A o por la entrada de sucesivos biosimilares B_1 , B_2 , B_n en el mercado.

Antes de profundizar en las consecuencias de este escenario para los diferentes actores, me gustaría comentar dos posibles externalidades. En la primera, y por diferentes motivos, el medicamento original queda expulsado del mercado y no hay suficientes incentivos para que otros productos biosimilares entren. En este caso, cierto que a un precio un $x\%$ más barato, volveríamos a tener ausencia de competencia en el mercado por lo que es probable que este precio no se moviera más a la baja (y que la presión de la llegada de medicamentos A_1 , A_2 , y A_n hiciera que el resultado fuera alcista para el conjunto). La segunda externalidad sería una bajada tan extrema por la competencia en precios que pudiera poner en riesgo la viabilidad del producto. El resultado no deseado en este caso, aunque relacionado con la ausencia de competencia en el mercado, no sería tanto por el aspecto económico (recordemos que es consecuencia de una bajada extrema) sino por la posibilidad de desabastecimientos o problemas relacionados con la calidad del producto.

Este escenario es el más atractivo a corto plazo desde el punto de vista de la gestión del sistema sanitario porque es el que inicialmente maximiza la capacidad de generar ahorro con el que tratar más pacientes o dedicarlo a otro medicamento o tecnología. Es cierto que habría que cuidarse de las dos posibles ex-

ternalidades comentadas anteriormente pero, por lo demás, ofrece ventajas indudables al sistema (recordemos que aun no hablamos de seguridad, eficacia o inmunogenicidad). Es, con seguridad, la decisión que tomaríamos cualquiera de nosotros si en nuestra vida personal se nos ofreciera cualquier posibilidad de ejercer una compra a un precio un $x\%$ menor y con los mismos resultados. Ciertamente requiere que el resto de los intervinientes, notablemente pacientes y prescriptores, consensuen esta acción entre ellos y con sus gestores, que las agencias reguladoras sean extremadamente firmes en su defensa, y del compromiso de la industria de los biosimilares para evitar cualquier externalidad negativa. Probablemente solo la compañía del producto A se pueda sentir incómoda en esta situación, pero hay que recordar que ya han pasado por su periodo de patente y de protección de datos y que es probable que ya tenga algún producto A_1 , A_2 , u A_n , incluso mejorando A ya que, al fin y al cabo, es su principal área de negocio.

Por no parecer que dibujo un escenario idílico, hay que decir que, tanto más en cuanto esta opción no sea una totalmente consensuada, se producirán de nuevo tensiones entre quienes tienen que pagar (y tenderían a imponer un determinado producto) y quienes prescriben (que sentirían amenazada su libertad y probablemente reaccionarían tratando de imponer otro). Al igual que en el primer escenario, se generarían estrategias por una parte para tratar de mantener la situación y por otra para tratar de superarla. Ello abriría paso a un juego de alianzas que, para ser sincero, no parece que haya sido satisfactorio para nadie o para casi nadie.

Obviamente, entre los escenarios extremos se abren un sinnúmero de escenarios intermedios que son más fáciles de entender una vez marcados los primeros. Habría escenarios más tímidos que consensuaran (o impusieran) solamente la prescripción del producto B en pacientes naïve que iniciaran un tratamiento. O, además, en aquellos pacientes no naïve que fueran a cambiar de tratamiento por ineficacia, intolerancia o cualquier otro motivo clínico después de haber suspendido un tratamiento biológico anterior. O, además, en aquellos pacientes que estando en tratamiento con el producto A cumplieran una serie de criterios clínicos.

Nos manejaríamos por tanto entre escenarios intermedios, algunos más cercanos a la hipótesis «nadie cambia de tratamiento» y otros más cercanos a la hipótesis «todo el mundo cambia de tratamiento». Las ventajas, riesgos y posibles exter-

nalidades se moverían entre los extremos descritos anteriormente. Por ejemplo, tratar solo los inicios de tratamiento con el producto B, dependiendo de la patología, podría genera una dinámica tan lenta de introducción del producto B que de facto supusiera el primer escenario en el que, aun a un precio un x% inferior, la práctica totalidad de los pacientes continúan con el producto A.

En el otro extremo, fijar los inicios de tratamiento con el producto B, utilizar el producto B en los cambios de tratamiento y planificar que un porcentaje variable de aquellos pacientes que estando en tratamiento con el producto A y cumplieran una serie de criterios clínicos fueran tratados con el producto B, nos acercaría al escenario en el que, si no el 100% de los pacientes, sí una buena parte de los pacientes que hubieran recibido o recibían el producto A ahora reciben tratamiento con el producto B (o el B₁, B₂, B_n).

Y ahora sí, tratare de dar respuesta a la pregunta con la que abría esta sección. ¿De qué hablamos cuando hablamos de sustitución e intercambiabilidad? Pues hablamos, con algún matiz añadido que ahora veremos, esencialmente de esto. Hablamos de en qué escenario nos vamos a mover y con qué herramientas nos vamos a mover. Aunque, sustitución e intercambiabilidad tienen sus propias definiciones, que ahora veremos, lo que subyace detrás es este escenario con sus extremos y sus posiciones intermedias.

3. LAS DEFINICIONES

Hay que hacer notar que los conceptos de sustitución e intercambiabilidad tienen un hondo anclaje en la introducción de los medicamentos genéricos. Tales conceptos no formaban parte natural del lenguaje clínico no porque no se produjera sustitución de medicamentos o porque los médicos no intercambiaran medicamentos, sino porque ello se hacía como parte de la práctica clínica. No recuerdo, por ejemplo, que antes del año 1997 hubiera en los hospitales grandes disputas porque un determinado medicamento que se administraba a los pacientes hospitalizados fuera uno u otro (y recuerdo que uno y otro, probablemente, no eran más que copias sin ningún estudio de bioequivalencia con ningún innovador, mucho menos entre sí).

Por otro lado, los médicos hemos intercambiado medicamentos dentro de una misma clase sin que ello nos generara mayor preocupación que la propia preocupación por la situación clínica del paciente. En ocasiones, ni siquiera hemos usado la palabra en español y hemos llamado a esto «*switching*» arrastrados la terminología empleada en las publicaciones científicas en inglés sin que nunca hubiéramos observado en ella la connotación negativa con la que, sin embargo, se tiende a asociar las palabras sustitución e intercambiabilidad. También hemos considerado diferentes opciones de tratamiento (por ejemplo, diferentes anti-inflamatorios) ante una misma situación clínica o incluso ante un mismo paciente. A veces hemos dado a elegir al paciente entre dos opciones sin atrevernos a decir si una es mejor que otra. Pero a esto nunca lo hemos llamado intercambiabilidad ni equivalencia terapéutica. Eran, insisto, situaciones que acontecían de manera natural en la práctica clínica.

La necesidad de nombrar de una determinada manera hechos que suceden de manera natural en la práctica clínica está más relacionada con las implicaciones que se derivan de una u otra. De esta manera, se ha venido utilizando la palabra intercambiabilidad cuando hablamos del cambio entre medicamentos que pueden tener un mismo efecto clínico, y las diferentes definiciones, salvo alguna notable excepción, ponen el acento en que el cambio de tratamiento se produce con la participación del médico prescriptor.

Por otro lado, el concepto de sustitución –aun más pegado a la definición de genérico– englobaría situaciones de cambio entre medicamentos con la misma composición cuali-cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica y modo de administración, habiendo demostrado la bioequivalencia con el producto de referencia. En un paso más allá, hablaríamos de sustitución automática cuando el farmacéutico, cubierto por las normas nacionales o locales, puede dispensar un medicamento que no es el prescrito por el médico sin el conocimiento de éste.

Además, podríamos hablar de que una u otra se pueden producir de manera primaria (el paciente no está recibiendo ningún tratamiento y recibe por primera vez un medicamento original o un biosimilar) o secundaria (se produce un cambio de un tratamiento previo a otro sin que medie una motivación clínica). Hay quien diferencia también entre cambio o «switch» para referirse al hecho puntual de paso de un tratamiento original al biosimilar, de un biosimilar al original, o de un

biosimilar a otro biosimilar (hablaríamos, sobre todo, de cambios sin una motivación clínica), y alternancia para referirse a los cambios que van más allá de un hecho puntual para ir alternando a lo largo del tiempo entre unos y otros en función de la disponibilidad (de nuevo, para centrar el tema en la parte que es objeto de discusión, sin una motivación clínica).

La cuestión se puede enmarañar más si metemos conceptos no bien definidos pero muy intuitivos como el término de “equivalencia terapéutica” o si buscamos interpretar literalmente o libremente una u otra norma. Repito que, en mi opinión, utilizamos un lenguaje que se desarrolla fundamentalmente para medicamentos genéricos (bioequivalencia, mayoritariamente –pero no solo– en un entorno de farmacia comunitaria), pero tratamos de aplicarlo a un entorno diferente como es el de los biosimilares (comparabilidad, mayoritariamente –pero no solo– en un entorno de farmacia hospitalaria). Llegan algunos productos llamados «complejos no biológicos» que reclaman reglas de sustitución e intercambiabilidad similares a las de los productos biológicos mientras que cambian las reglas de autorización de algunos productos biológicos simples para acercarlos más a las de los genéricos.

La realidad es que de lo que hablamos es de en qué medida, sobre todo de una manera segura, nos podemos mover entre los escenarios extremos descritos anteriormente y, también «sobre todo», de quién puede o debe tomar esa decisión y en qué entorno. La discusión de la primera parte requiere despejar algunos mitos y contrastarlos con algunas realidades en torno a los biosimilares. La segunda requiere de la superación de una situación de facto que solo puede basarse en el consenso por parte de todos los actores implicados.

4. LA MITOLOGÍA EN TORNO AL BIOSIMILAR

Reconozcamos de entrada que, efectivamente, biosimilar no es lo mismo que genérico, que la estructura molecular de un anticuerpo monoclonal es mucho más compleja que la de la insulina o el ácido acetilsalicílico, que en los medicamentos biológicos el proceso es el producto, y que por su propia naturaleza pequeños cambios en un producto biológico podrían ocasionar efectos no esperados. Todo esto es cierto.

Digamos claramente que la farmacovigilancia es una actividad de salud pública de extraordinaria importancia y que asegurar la trazabilidad de los medicamentos es igualmente importante. Impulsemos la notificación espontánea de sospechas de efectos adversos relacionadas con los medicamentos. Rompamos una lanza en favor de la seguridad y militemos en contra de los errores de medicación. Trabajemos por la correcta identificación de los medicamentos. Demos entre todos la información más completa al paciente para que pueda ser parte activa de las decisiones que le afectan. Eso sí, seamos conscientes de que todo ello cabe en cualquiera de los escenarios descritos anteriormente y que no es característico de ninguno de ellos. Enfrentemos por lo tanto algunos mitos con su realidad.

Biosimilar como una base legal para autorizar medicamentos

El concepto de biosimilar no hace referencia más que a una base legal por la que se pueden autorizar medicamentos biológicos que basan parte de su desarrollo en otro medicamento biológico que ya está autorizado. Lógicamente, este procedimiento regulador puede ser discutido, como cualquier otro, pero no forma parte de la discusión actual si los medicamentos biosimilares están bien o mal autorizados. Por lo general, se acepta que sí, que están bien autorizados (o al menos tan bien como los innovadores), que son autorizados por los mismos técnicos que autorizan los medicamentos innovadores, con criterios similares aunque adaptados lógicamente a la base legal, y tomándose un tiempo suficiente como para estar razonablemente seguro de que no se está dando un paso en falso (2).

La experiencia dice que desde 2006 que fue autorizado el primer biosimilar en la Unión Europea no hemos afrontado grandes problemas por este lado. Son ya 35 los medicamentos biosimilares que han sido autorizados en la Unión Europea y ninguno de ellos han sido retirados o suspendidos por razones de eficacia o seguridad. Tampoco se ha detectado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, gravedad o frecuencia de efectos adversos entre biosimilares y medicamento de referencia

Cierto que los biosimilares que reabren la discusión ahora son más complejos estructuralmente pero, de nuevo, ello no está directamente relacionado con la adopción de uno u otro escenario, todo lo más con la velocidad de adopción por un principio de prudencia (principio que, en todo caso, no debería afectar más a los biosimilares –recordemos que nos apoyamos en un producto que ya tiene un re-

corrido largo– que a un innovador que representa un «first in class»). Adoptadores rápidos o lentos de nuevas tecnologías no deberían cambiar su tendencia solo basándose en la base legal de un medicamento.

Nomenclatura de los biosimilares

Un elemento muy discutido es el tema de la nomenclatura de los medicamentos biosimilares. ¿Tienen que tener la misma o distinta denominación común internacional (DCI)? Vaya por delante que el hecho de que dos medicamentos compartan DCI no los convierte en sustituibles. Por eso, probablemente, cuando dos medicamentos con un desarrollo completo han tenido la misma DCI (ribavirina) y diferente marca comercial (Rebetol® y Copegus®), nadie se ha armado un lío. Lo mismo podríamos decir de la epoetina beta con dos marcas comerciales (Neorecormon® y Mircera®). Sin embargo, y por no salir de las epoetinas, sí que parece algo más confuso que un biosimilar y su medicamento de referencia (Retacrit® y Eprex®) no compartan principio activo (epoetina dseta [zeta] y epoetina alfa, respectivamente). O que otro biosimilar de epoetina alfa (Binocrit®) sí comparta la misma DCI con su medicamento de referencia. ¿Ayuda esto más a los principios fundamentales enunciados más arriba o, por el contrario, ayudaría más que todos los medicamentos que comparten un mismo principio activo tengan la misma DCI aunque distinta marca comercial?

Por otro lado, si se mantienen reglas claras de prescripción y dispensación –y esto tampoco tendría nada que ver con ninguno de los escenarios descritos aunque sí puede ser utilizado como una estrategia en los casos en los que el sistema se tense como consecuencia de la falta de consenso– tampoco tendría por qué haber ningún problema trazabilidad, sea cual sea la opción elegida en cada caso.

La matrícula biológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto, en línea con la identificación de los productos biológicos, un código de identificación único denominado «Biological Qualifier» (BQ), adicional e independiente de la DCI que sirviera para identificar de manera única todos los biológicos en un intento de ayudar a la prescripción y dispensación de medicamentos, la farmacovigilancia y la transferencia global de prescripciones. El BQ es un código alfabético de cuatro letras asignado al azar a una sustancia activa biológica fabricada en un lugar

específico. El procedimiento es voluntario para los titulares de los medicamentos.

Lo cierto es que desde la Unión Europea, tanto la Comisión Europea, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los Estados miembros, nunca se ha visto la necesidad de este sistema por cuanto el valor que ofrece en entornos bien regulados como el nuestro es escaso y, además, podría ser mal utilizado (no sería la primera vez que una iniciativa de la OMS diseñada para algo es utilizada con otros fines).

Por otro lado, desde febrero de 2019, todos los medicamentos puestos en el mercado y que sean de prescripción médica llevarán su propio identificador único que contendrá el código de producto (que identificará un determinado formato), la fecha de caducidad, el número de lote y un número de serie (que identificará cada unidad que haya sido puesta en el mercado). Aunque este sistema está inicialmente diseñado para evitar la puesta en el mercado de falsificaciones, es evidente que servirá para muchas otras cosas como actividades de farmacovigilancia y farmacoepidemiología.

Detrás de esta propuesta está la idea ya mencionada de que, en los medicamentos biológicos, el proceso es el producto y que, por tanto, identificar ambos es importante. Quienes quieren magnificar las diferencias entre innovadores y biosimilares se aferran a este concepto. Quienes quieren minimizar este aspecto apuntan que el propio producto original sufre cambios a lo largo de su vida que lo convertirían con el paso del tiempo en un biosimilar de sí mismo. Hay quien no ve problemas inicialmente en la comparabilidad (o sí) pero augura (además) que un biosimilar y un original divergirán irremediablemente a lo largo de su ciclo de vida.

La realidad es que los medicamentos biológicos tienen una variabilidad intrínseca pero que ésta es por lo general menor y se encuentra dentro de un margen que permite asegurar la consistencia de la seguridad y la eficacia. Además de aplicar estrictos controles para asegurar que esta variabilidad no tiene impacto sobre la relación beneficio/riesgo, cualquier cambio que potencialmente pudiera afectar esta relación (por ejemplo, un escalado de la producción) debería ser adecuadamente justificado con un ejercicio de comparabilidad como el que se usa para autorizar biosimilares. En este contexto, original y biosimilar no divergirían al infinito sino que mantendrían un camino paralelo que permitiría asegurar la simili-

tud. De nuevo, cualquier cambio debería ser aprobado y justificado desde el punto de vista del mantenimiento de esta condición de similaridad. La hipótesis de la divergencia al infinito no parece plausible desde el punto de vista práctico.

En todo caso, aceptemos las reglas reguladoras y dejemos que sean los técnicos que se encargan del control de calidad de los medicamentos quienes nos presten esta garantía. Aceptemos que si algo está en el mercado con el marchamo de la biosimilitud es porque lo es, del mismo modo que no nos preocupa la variabilidad intra-lote ni entre lotes de un original porque asumimos que esto ya lo ha evaluado quien lo tenía que evaluar. De nuevo, es un planteamiento que no debería tener un enorme peso en las decisiones que se tomen sobre en qué escenario movernos.

Garantizar la farmacovigilancia

Nos quedaría, antes de entrar de lleno en las realidades, tocar el tema de la farmacovigilancia. Aunque es cierto que los medicamentos biológicos son, en general, más complejos que los medicamentos de síntesis química, no existe una farmacovigilancia diferencial que se base solo en la base legal del medicamento. Es cierto que la mayor complejidad de los medicamentos biológicos hace que tengan una farmacovigilancia adaptada a este nivel de complejidad. Los medicamentos biosimilares, en tanto que medicamentos biológicos, también.

Por ejemplo, es verdad que a los medicamentos genéricos no se les pide un plan de gestión de riesgos tan específico –salvo contadas ocasiones– y a los medicamentos biosimilares sí. Pero está en la naturaleza biológica del medicamento, no en el hecho de ser un biosimilar. Por otro lado, el plan de gestión de riesgos de un biosimilar se basa en la experiencia ganada con el medicamento de referencia. Igualmente, cuando hay materiales adicionales para el medicamento de referencia, lo mismo se suele aplicar al medicamento biosimilar. Por lo tanto, es cierto que no es el plan de gestión de riesgos de un medicamento genérico, pero tampoco es el de un medicamento original.

Por lo mismo, el triángulo negro invertido que están obligados a llevar los medicamentos biosimilares, y no los genéricos, obedece a la naturaleza biológica del medicamento o a la necesidad de estudios post-autorización, no a que sea un nuevo principio activo o que tenga una autorización condicionada o en circuns-

tancias excepcionales. Este símbolo indica que el medicamento está sujeto a monitorización adicional durante los primeros cinco años después de la autorización. La monitorización adicional anima a pacientes y profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Un triángulo negro invertido en un medicamento no significa necesariamente que ese medicamento esté marcado por un peor perfil de seguridad ni que existan preocupaciones o dudas de seguridad adicionales a las que se expresan en la ficha técnica del medicamento.

El perfil de reacciones adversas de un biosimilar, inmunogenicidad aparte, está muy relacionado con su acción farmacológica y, por lo tanto, es muy similar entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia. Todo ello se recoge en los materiales (ficha técnica y prospecto) que son autorizados con el medicamento y que se encuentran en continua revisión si aparecen datos que lo justifique. La información de los medicamentos, de todos, biosimilares y de referencia, se beneficia de que se cumpla con las obligaciones de la farmacovigilancia. Invocar la necesidad y bondades de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas solo cuando hablamos de biosimilares podría llevar a creer que se trata de medicamentos más peligrosos que los medicamentos de referencia, lo cual no es cierto.

Se hace mucho hincapié en la conexión entre farmacovigilancia y trazabilidad. Vaya por delante que cualquier notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos biológicos (biosimilares o no) debe hacerse incluyendo el nombre comercial y el número de lote. Pero es que además, esta práctica debe verse extendida a cualquier otra operación con el medicamento. Los profesionales sanitarios deben registrar nombre comercial y número de lote del medicamento en todas sus actividades (incluyendo dispensación y administración). Si el medicamento se dispensa en una farmacia comunitaria, deben proporcionar al paciente el nombre comercial y el número de lote del medicamento biológico. Si un paciente pasa de un medicamento biológico a otro con el mismo principio activo, hay registrar el nombre comercial y el número de lote de cada uno de los medicamentos (2,3). Todo ello, se verá enormemente facilitado en el futuro con el datamatrix que incluirán los medicamentos de prescripción y del que se podrá hacer una lectura automatizada (sin que desaparezca la misma información legible en el cartonaje). Si la cadena cumple con estos principios básicos la trazabilidad estará garantizada y las actividades de farmacovigilancia, también.

Finalmente, puede entenderse que existan dudas sobre en qué medida pueden verse afectadas algunas actividades de farmacovigilancia por el hecho de que existan políticas de intercambiabilidad de biológicos de referencia y biosimilares más o menos agresivas. Por ejemplo, si una compañía tiene que hacer un estudio post-autorización sobre su riesgo de generar anticuerpos como parte de un plan de gestión de riesgos, es posible que su capacidad de generar datos sólidos se vea afectada por una tasa de intercambio alta. Sin embargo, no creo que eso deba automáticamente eliminar una determinada política de intercambio que se haya consensuado en un determinado centro. De entrada, suponer que eso es así, es suponer que los pacientes que inicien tratamiento con un biosimilar tienen una alta probabilidad de ser cambiados, por ejemplo, a otro biosimilar o al medicamento de referencia, lo cual puede no ocurrir. Por otro lado, siempre sería posible acotar un grupo de pacientes que no hayan sufrido ningún intercambio (podría complicar el estudio, pero no hacerlo imposible). Y por último, atribuir efectos adversos a un determinado medicamento es más fácil en entornos controlados y de corto plazo. Sin embargo, pensemos en uno o dos intercambios entre medicamentos biológicos originales a lo largo de uno o dos años de tratamiento. Imaginemos un efecto adverso no característico ocurrido a los 18 meses de tratamiento. Pensemos en comorbilidades y otros tratamientos concomitantes. Sería difícil atribuir el efecto adverso a uno u otro medicamento, ¿verdad? ¿Cuál es el motivo de que vivamos tranquilos en esta situación y, sin embargo, nos ponga tan nervioso que uno o dos de esos medicamentos sea biosimilar?

El medicamento en la época de la demostración técnica de su biosmilitud

Hay algo de contradictorio entre el pensamiento que abraza al mismo tiempo la posibilidad de personalizar la medicina, desarrollar medicamentos de terapia avanzada, descifrar el genoma humano o generar inteligencia artificial y, sin embargo, desconfía de la posibilidad técnica de generar no ya medicamentos biosimilares complejos que sean sustituibles sino incluso un simple genérico. Esto probablemente tiene que ver con el «aura» que rodea la cualquier experiencia original y que se pierde, de alguna manera, cuando hablamos de experiencias sucesivas. Sin embargo, esta capacidad de demostración técnica de la biosmilitud con un determinado medicamento original, salvado el impacto que ello tiene en pacientes, profesionales sanitarios y gestores, tiene en sí mismo un carácter amplificador que posibilitaría –por ejemplo– mayor acceso a los tratamientos. Cabría preguntarse, ¿hay algo de lo que sabemos hasta ahora que tenga que in-

fluir negativamente en este carácter amplificador que ofrece la posibilidad de demostrar técnicamente la biosimilitud de un medicamento con otro?

5. LOS HECHOS

A efectos de lo que se discute en este capítulo tienen especial relevancia aquellos estudios en los que ha existido intercambio entre medicamento de referencia y biosimilar. Por no hacer un ejercicio exhaustivo, me voy a ceñir a los biosimilares nuevos de anticuerpos monoclonales porque es la discusión relevante hoy en día.

Como veremos, la mayor parte de los datos disponibles se refieren al primer biosimilar de infliximab. Tanto el estudio PLANETRA (4) como el estudio PLANETAS (5) incluyeron una extensión abierta en la que los pacientes con artritis reumatoide (n=144) o espondilitis anquilosante (n=86), respectivamente, que habían recibido Remicade® en la parte cerrada del estudio, fueron cambiados al biosimilar CT-P13 (Remsima®, Inflectra®) y seguidos durante un año adicional. Excepto por una desproporción en las cifras de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso emergente con el tratamiento entre el grupo de mantenimiento y el grupo de cambio de tratamiento (48.9% vs. 71.4%, respectivamente) durante el estudio de extensión del PLANETAS (5), la eficacia y seguridad se mantuvo de forma similar en los pacientes que hicieron el cambio y los que ya habían empezado con CT-P13.

Los resultados preliminares disponibles para etanercept (SB4, Benepali®) en un periodo de extensión de hasta dos años sugieren igualmente que el cambio del medicamento de referencia al biosimilar no tiene efectos sobre la eficacia, el perfil de efectos adversos o la inmunogenicidad (6). Los resultados para otros biosimilares irán siendo publicados conforme se vayan generando los datos, lo cual irá sucediendo conforme lleguen de forma efectiva al mercado o se lleven a cabo estudios de seguimiento o intercambio en la práctica clínica. .

Uno de los aspectos que más preocupan a nivel teórico es la formación de anticuerpos neutralizantes con el uso de medicamentos biológicos (7). El intercambio sucesivo que se pueda producir entre unos y otros es un elemento de duda que se invoca con frecuencia. Hay que decir a este respecto que, hoy por hoy,

no hay evidencia de que los sucesivos cambios induzcan por sí mismos inmunogenicidad (8). Es más, se puede decir que, hoy por hoy, la inmunogenicidad tampoco supone en sí misma un problema de seguridad (2).

Las reacciones adversas graves relacionadas con la inmunogenicidad son poco frecuentes. Además, la inmunogenicidad no solo es consecuencia del medicamento, sino que puede verse influida también por factores relacionados con la vía o periodicidad de la administración, factores relacionados con el paciente y factores relacionados con la propia enfermedad. Con todo, el riesgo de inmunogenicidad es bajo (9,10) y hay que decir que existe variabilidad en función de la técnica diagnóstica elegida.

Recientemente se ha publicado el estudio NOR-SWITCH (11). Este estudio, promovido por el Ministerio de Sanidad noruego, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración con un diseño de no inferioridad en el que se incluyeron 482 pacientes tratados con el infliximab de referencia (Remicade®) estables durante al menos 6 meses. La mitad de ellos fueron aleatorizados a seguir con el mismo producto y la otra mitad fueron cambiados a CT-P13, un infliximab biosimilar, a la misma dosis.

Los pacientes del estudio representaban todo el rango de indicaciones de infliximab (32% enfermedad de Crohn, 19% colitis ulcerosa, 19% espondiloartritis, 16% artritis reumatoide, 6% artritis psoriásica, y 7% psoriasis en placas crónica) aunque el diseño del estudio no permitió analizar un subgrupo concreto de las mismas por separado. Los resultados del estudio mostraron que la opción de cambio a infliximab biosimilar no fue peor que la opción de continuar con el infliximab original ni en eficacia (empeoramiento en el 26% de pacientes con el original vs. 30% de pacientes con el biosimilar; diferencia ajustada por tratamiento -4,4%, IC 95% -12,7 a 3,9) ni en seguridad (para efectos adversos graves, 24 [10%] para el original vs. 21 [9%] para el biosimilar; para la tasa global de efectos adversos, 168 [70%] vs. 164 [68%], respectivamente; y para los efectos adversos que supusieron la suspensión del tratamiento, 9 [4%] vs. 8 [3%], respectivamente). Tampoco se observaron diferencias en la inmunogenicidad entre ambos grupos a lo largo del estudio.

Es cierto que no se pueden que extrapolar estos resultados a cualquier otro biosimilar. También que ha habido otros estudios que han arrojado alguna duda

sobre el cambio al tratamiento biosimilar (5,12), aunque hay que decir que son dudas menores. Sin embargo, el estudio NOR-SWITCH parece confirmar lo que una gran mayoría de estudios observacionales habían encontrado previamente, que el cambio de infliximab original a un biosimilar no se asocia a ninguna preocupación de seguridad (13-16).

Tomados en conjunto, los resultados disponibles de las experiencias de intercambio de un medicamento original a su biosimilar son tranquilizadores y apuntan a que la mayor parte de preocupaciones esgrimidas son más teóricas que reales. A día de hoy, los estudios publicados de mayor calidad no han sido capaces de mostrar un impacto negativo en la intercambiabilidad y los artículos que sí se muestran preocupados por ello son mayoritariamente artículos teóricos que hasta la fecha no han podido ser confirmados.

Hay que hacer notar, eso sí, que estas experiencias se basan en el cambio de un medicamento original a un biosimilar y que, por ejemplo, no existen datos que hayan valorado verdadera alternancia con múltiples cambios de uno a otro biosimilar (aunque sí entre anticuerpos monoclonales innovadores). Por otro lado, será necesario que los estudios con otros biosimilares de infliximab, así como con los biosimilares de etanercept, adalimumab, rituximab o trastuzumab que ya han sido autorizados o que van a ir siendo autorizados en los próximos meses vayan confirmando lo que hasta ahora hemos ido sabiendo tanto por la experiencia acumulada en los últimos once años con otros biosimilares como por la experiencia acumulada en los últimos dos o tres años con los biosimilares de anticuerpos monoclonales.

6. ¿DE QUÉ HABLAMOS FINALMENTE?

Los medicamentos biosimilares llevan algo más de 10 años en el panorama de la Unión Europea. Sin embargo, la discusión sobre su uso se ha reabierto a raíz de la autorización de los primeros biosimilares de anticuerpos monoclonales. Ahora no se discute, mayoritariamente, si están bien o mal autorizados y el debate se ha trasladado a aspectos como la sustitución e intercambiabilidad.

Los datos sugieren que existe un doble plano de discusión, uno más teórico y otro más práctico. El teórico sigue viendo mucha incertidumbre y ello se ha visto

reflejado en el posicionamiento de muchas sociedades científicas a lo largo de la última década y, especialmente, de los últimos dos o tres años. Sin embargo, y en paralelo, estas mismas sociedades científicas han generado una buena cantidad de acciones formativas sobre los conceptos de biosimilitud, sus reglas de autorización, etcétera, que han venido a cubrir potenciales lagunas entre los profesionales (17).

En el plano práctico, el uso de los biosimilares ha ido creciendo y los estudios publicados han ido despejando dudas sobre los mitos y las realidades del intercambio. El número de estudios será creciente por tres motivos: en primer lugar, por la llegada de nuevos biosimilares; en segundo lugar, porque ya hay muchos pacientes tratados con biosimilares, porque habrá cada vez más y porque, con total seguridad, sus médicos estarán recogiendo datos sobre su uso; y en tercer lugar, por el propio interés que supone para el sistema sanitario en su conjunto (el estudio NOR-SWITCH es un buen ejemplo) y para la industria de los biosimilares que generarán los estudios que sean necesarios para vencer las resistencias existentes.

No me resisto a llamar la atención del lector sobre un hecho que, además, puede ser muy relevante para entender el rumbo que seguimos. Según datos de IMS, doce medicamentos biológicos con unas ventas globales de 78.000 millones de euros en 2014 habrán perdido su exclusividad en la UE en 2020 (18). Cuando hablamos de la industria de los biosimilares no estamos hablando de empresas marginales, hablamos en muchos casos de la misma industria que ha desarrollado los medicamentos originales.

La autorización de los biosimilares sigue una pirámide diferente a la de los medicamentos originales en la que los ensayos clínicos juegan un papel menor en comparación con el exhaustivo ejercicio de comparabilidad. Ello ha generado cierta resistencia entre los clínicos que tradicionalmente se siente más cómodos con evidencia clínica que sin ella. Generar los estudios que sean necesarios para producir la evidencia clínica no será un problema para la industria de los biosimilares. Podrá encarecer su desarrollo y reducir su capacidad de ofrecer precios menores, pero si son necesarios esos datos para vencer resistencias, no me cabe duda de que estarán ahí. Unas veces generados por las compañías, otras veces generados por el propio sistema sanitario, pero estarán ahí, a disposición de la comunidad científica.

La cuestión es qué hacer mientras tanto, cómo movernos en los escenarios que se describieron al principio del este capítulo y, sobre todo, cómo hacerlo. Uno podría buscar la respuesta a esta pregunta lejos de su ámbito de actuación. Por ejemplo, se vuelve la vista hacia la EMA que sigue manteniendo su postura de que la intercambiabilidad es una cuestión de los estados miembros (2). Por otro lado, cada vez son más los países donde se permite en entornos controlados como es la prescripción y dispensación hospitalaria (19).

La situación en España no es muy diferente a la del resto de los países. Está claro que la sustitución automática no está permitida en el ámbito de la farmacia comunitaria por la llamada Orden de no sustitución (20). Sin embargo, la mayor parte de los biosimilares de los que hablamos se dispensan (y muchos se administran) en hospitales por lo que el ámbito de esta discusión debe desplazarse ahí, al ámbito hospitalario. Y en este ámbito, deben ser los profesionales sanitarios y gestores quienes se pongan de acuerdo para ofrecer una política de intercambio basada, como no puede ser de otro modo, en la evidencia científica pero que ofrezca por otro lado todas las ventajas que la introducción de los biosimilares puede conllevar. Contar con los pacientes y explicarles los mitos y las realidades de los medicamentos biosimilares puede generar también la confianza necesaria para que su intercambio no sea visto como una medida economicista sino como una medida lógica en la gestión del sistema sanitario.

En mi opinión, estamos abocados a resolver un debate que es más semántico que práctico. Como he desarrollado en este capítulo, desde mi punto de vista los términos sustitución e intercambiabilidad deben quedar superados por un pacto entre todas las partes implicadas, un pacto entre profesionales y pacientes, entre profesionales entre sí, entre profesionales y gestores. Un pacto que no se quede enganchado en palabras que fueron diseñadas y usadas para una situación y un momento que ya no es actual. Algo que solo puede basarse en el consenso por parte de todos los actores implicados.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernández-García C. Biosimilares, mitos y realidades. *Reumatol Clin.* 2014;10:351-2.
2. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
Último acceso: Junio-2017
3. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>.
Último acceso: Junio-2017
4. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:355-363.
5. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:346-354.
6. Burness CB, Duggan ST. Etanercept (SB4): A Review in Autoimmune Inflammatory Diseases. *BioDrugs.* 2016;30:371-8.
7. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
Último acceso: Junio-2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
9. Ungar B, Chowars Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63:1258-54.

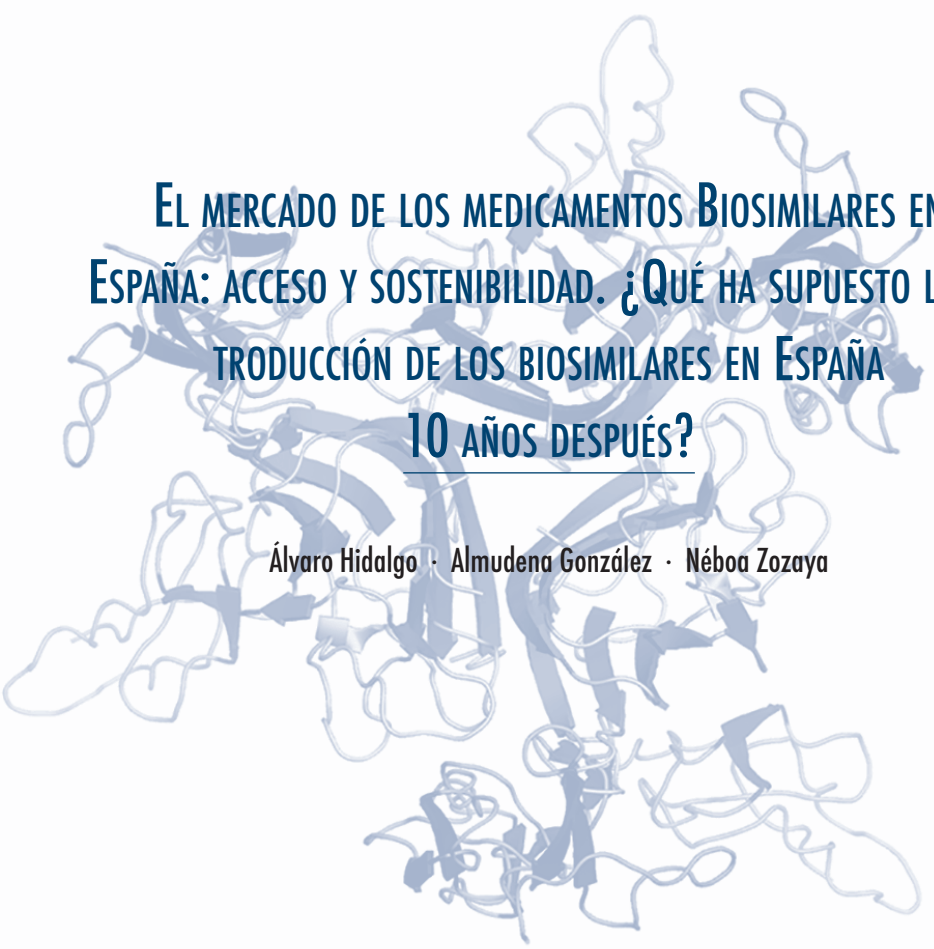
10. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460-8.
11. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 May 11. pii: S0140-6736(17)30068-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. [Epub ahead of print]
12. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 4. pii: annrheumdis-2016-210742. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742. [Epub ahead of print]
13. Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11:297-304
14. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, et al. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1287-1293.
15. Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quaglino P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:736-9
16. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, et al. Infliximab Biosimilar (Remsima™) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. *Dig Dis*. 2017;35:91-100.
17. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis* 2014;8:1548-1550.
18. IMS Midas 2015. Disponible en https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%202015/Global_Use_of_Medicines_Report2015.pdf

19. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44:257-66.

20. ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en:

<https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>.

Último acceso: Junio-2107.



**EL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN
ESPAÑA: ACCESO Y SOSTENIBILIDAD. ¿QUÉ HA SUPUESTO LA IN-
TRODUCCIÓN DE LOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA
10 AÑOS DESPUÉS?**

Álvaro Hidalgo · Almudena González · Néboa Zozaya



ÁLVARO HIDALGO VEGA

Álvaro Hidalgo, Doctor en Ciencias económicas y empresariales por la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM) (1997), Licenciado en Ciencias Económicas por la Universidad Complutense de Madrid (1993) y por la Université Paris-X-Nanterre (1992) en la especialidad de economía cuantitativa. Profesor de Teoría Económica en la UCLM y responsable del Área de Fundamentos del Análisis Económico de la UCLM en el Campus de Toledo.

En la actualidad dirige un equipo de investigadores en el Seminario de Investigación en Economía y Salud (SIES) de la UCLM y es presidente de la Fundación Weber. Teniendo como principales líneas de investigación la economía de la salud, la evaluación de tecnologías sanitarias, la economía del medicamento, los sistemas de información sanitaria y los estudios de discriminación por género.

Como investigador principal ha obtenido proyectos financiados por la Comisión Europea, el IMSERSO, el Instituto de la Mujer, el Ministerio de Sanidad y Consumo y numerosas fundaciones de empresas farmacéuticas multinacionales. Editor jefe de Global and Regional Health Technology Assessments (GRHTA) Spanish Journal, director de la Revista Española de Economía de la Salud y editor asociado de Cost Effectiveness and Resource Allocation. Ha publicado numerosos artículos y libros sobre economía de la salud y farmacoeconomía. En el ámbito de la evaluación de las tecnologías sanitarias es evaluador del Ministerio de Sanidad Español, realizando evaluaciones dentro de la red de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de España.



ALMUDENA GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ

Diplomada en Estadística y graduada en Estadística Aplicada por la Universidad Complutense de Madrid. Máster en Evaluación de Intervenciones Sanitarias, por la Universidad Castilla La Mancha. Actualmente es Directora del Departamento de Farmacoeconomía y acceso al mercado de Weber. Modelizadora con más 6 años de experiencia. Autora de numerosas publicaciones nacionales e internacionales sobre economía de la salud y farmacoeconomía.



NÉBOA ZOZAYA GONZÁLEZ

Licenciada en Economía por la Universidad Carlos III de Madrid. Máster en Economía Industrial, con especialización en Economía del Sector Farmacéutico, por la Universidad Carlos III de Madrid. Actualmente es Directora del Departamento de Economía de la Salud de Weber. Profesora de Economía de la Salud del Máster en Dirección y Gestión de Servicios de Salud de la Organización Iberoamericana de Seguridad Social. Investigadora en el proyecto europeo Mid-Frail. Ha publicado numerosos artículos, informes y libros sobre economía de la salud y farmacoeconomía.

1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la salud poblacional de los países desarrollados ha experimentado una mejora sin precedentes, y cada vez vivimos más años y con una mejor calidad de vida. Los avances se han producido en gran medida gracias a las innovaciones biofarmacéuticas, que han revolucionado el manejo de las enfermedades más difíciles de tratar. Sin embargo, estos productos biofarmacéuticos son relativamente costosos, redundando en desafíos financieros para el sistema sanitario.

Los biosimilares son medicamentos biológicos similares a otros de origen biológico que ya han sido autorizados por los reguladores y cuya patente ha caducado(1). Por ello, los medicamentos biosimilares se ofrecerán a un precio inferior a los biológicos de referencia. El diferencial de precios concreto varía de país a país y entre moléculas, oscilando entre el 5 % y el 35 %. En España, a los biosimilares generalmente se les aplica un descuento promedio del 30 %(2).

Figura 1. Oportunidades que brindan los medicamentos biosimilares al sistema sanitario

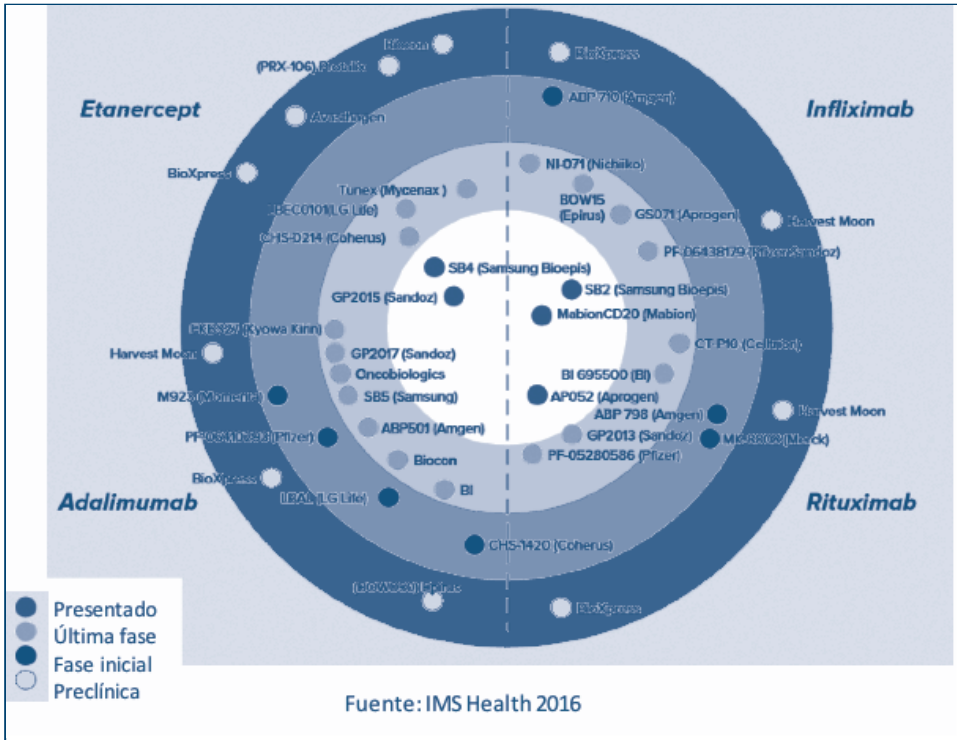


Fuente: Elaboración propia a partir de GfK Market Access (2014)(3) y Catsalut (2016)(4)

En este sentido, los biosimilares ofrecen una gran oportunidad para ayudar a controlar el coste y la disponibilidad de medicamentos biológicos, contribuyendo así a la sostenibilidad y eficiencia de los sistemas sanitarios, y permitiendo al mismo tiempo que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de los tratamientos, o de una manera más temprana (Figura 1)(3). Los ahorros también pueden emplearse para facilitar el acceso a los medicamentos más novedosos, potenciando así el círculo virtuoso de la innovación farmacéutica (5).

A lo largo de la última década se han comercializado unas 80 moléculas biológicas a nivel mundial, y se estima que hasta 2020 se comercializarán otras 60-70 (6). Esto es una muestra del extenso futuro mercado potencial que se abrirá a los biosimilares cuando caduquen las patentes de sus biológicos de referencia. Sólo en España, el valor acumulado de mercado de los 8 biosimilares que perderán su exclusividad entre 2016 y 2020 es de unos 5.000 millones de euros(6). El número de biosimilares en fase de desarrollo también es un indicativo del auge previsto en este mercado (Figura 2).

Figura 2. Biosimilares en desarrollo



El impacto económico de los biosimilares sobre el sistema sanitario se produce a través de dos vías. Por un lado, pueden generar un ahorro directo de recursos por el hecho de venderse a un precio inferior a los biológicos de referencia. Pero, además, los biosimilares introducen competencia en el mercado, y a menudo acaban induciendo una bajada de precios entre sus competidores (el producto original). La bajada de precios puede producirse de una manera natural (a través de decisiones libres de las empresas derivadas de la competencia en precios) o normativa, a través de normas que obliguen a igualar los precios. Esto último es lo que ocurre actualmente en España, donde según el RD-Ley 16/2012, el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea (7). Otras normas relevantes son el RD 177/2014 o el RD-Ley 1/2015, entre otras (8,9).

Sin embargo, no existen estimaciones recientes sobre el impacto que ha tenido la introducción de los biosimilares en España. Por ello, el objetivo de este capítulo es describir de una manera sintética la situación de los medicamentos biosimilares en España, estimar cuál ha sido su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud español y aproximar la contribución futura que supondrá la incorporación de nuevos medicamentos biosimilares entre 2017 y 2020. Previamente, empezaremos el capítulo con una descripción del marco normativo de los biosimilares en el entorno de la OCDE, así como de las políticas de evaluación, financiación y fomento que se están aplicando actualmente en los principales países de la OCDE, para tenerlas como referencia para España.

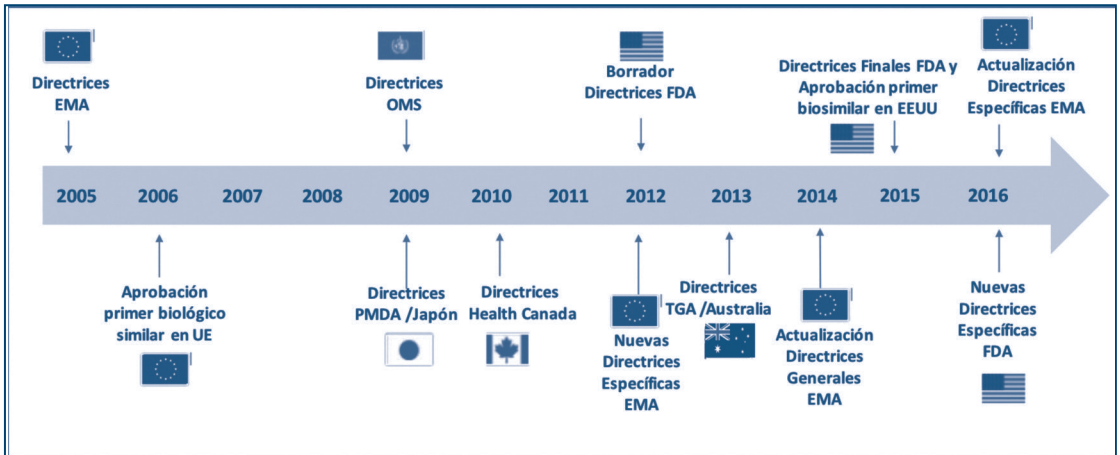
La información presentada en este capítulo es la síntesis de dos informes realizados por Weber para Biosim (10)(11), en los que se puede encontrar un mayor detalle sobre los aspectos metodológicos y los resultados obtenidos.

2. Los medicamentos biosimilares, una visión comparada

Dado que los primeros medicamentos biológicos se aprobaron en la década de los 80, muchos de ellos ya han visto expirar sus derechos de exclusividad, y otros muchos lo harán a lo largo de la próxima década. Coincidiendo con la expiración de estos derechos de exclusividad, el desarrollo regulador de los medicamentos biosimilares iniciado primeramente en Europa se ha extendido ya a otros países del mundo.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) fue la primera agencia reguladora que aplicó unas directrices específicas para los medicamentos biosimilares, convirtiéndose, junto con la OMS, en un marco de referencia para otros muchos países, que comenzaron a publicar sus propias normas sobre biosimilares a partir de 2009 (Figura 3). Así, países como Estados Unidos, Australia, Canadá, Japón, Suiza, Turquía, Croacia, Malasia, Corea del Sur o Israel han seguido los principios de la EMA en el desarrollo de su propio marco regulatorio. Otros, como Brasil, Cuba y diversos países africanos, eligieron las directrices de la OMS. Actualmente están en desarrollo regulaciones en otros países de Asia, Medio Oriente y América Latin

Figura 3. Hitos importantes de los principales entes reguladores de biosimilares



Fuente: Elaboración propia a partir de las directrices de las distintas Agencias Regulatorias.

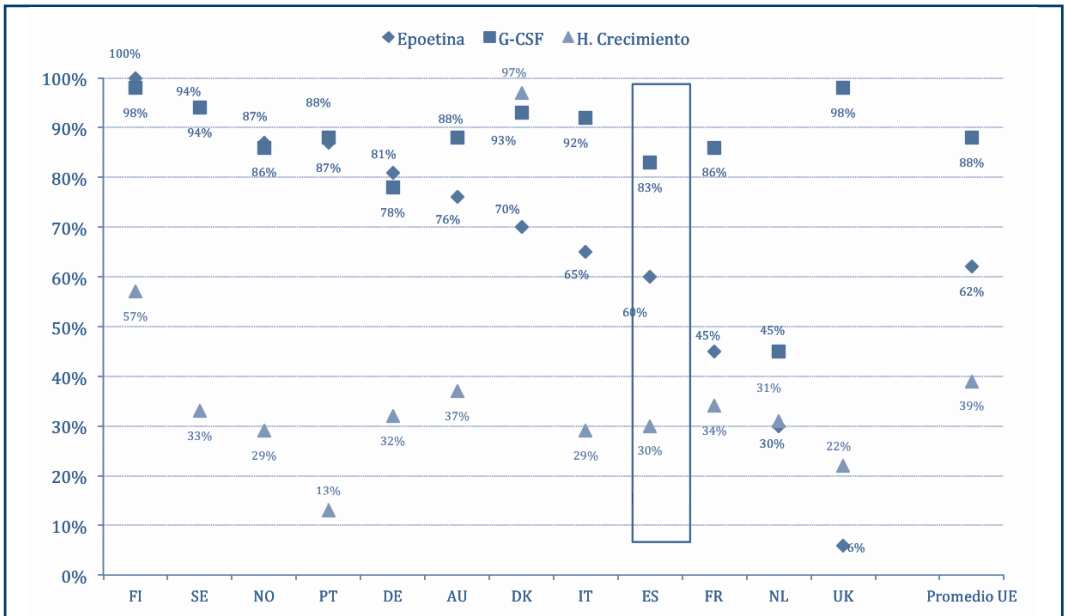
Por tanto, la UE fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares, lo cual se refleja en el número de biosimilares que se han autorizado en la región. Actualmente, la UE sigue siendo la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados (29 desde 2006, correspondientes a doce principios activos, tal y como muestra la Tabla 1(12). En los primeros seis meses de 2017, la EMA ha autorizado la comercialización de siete nuevos biosimilares. Esto contrasta con la situación en Estados Unidos, donde hasta la fecha sólo se han comercializado 5 biosimilares, el primero de ellos en 2015(13).

Nombre comercial	Principio activo	Fecha de autorización	Indicación
Abseamed	epoetina alfa	2007	Anemia
Binocrit*	epoetina alfa	2007	
Retacrit*	epoetina zeta	2007	
Silapo	epoetina zeta	2007	
Epoetin Alfa Hexal	epoetina alfa	2009	
Inflectra*	infliximab	2013	Artritis Reumatoide
Remsima*	infliximab	2013	
Flixabi*	infliximab	2016	
Benepali*	etanercept	2016	
Erelzi	etanercept	2017	
Abasaglar*	insulina glargina	2014	Diabetes mellitus
Lusduna	insulina glargine	2017	
Amgevita	adalimumab	2017	Enfermedades inflamatorias (varios)
Solymbic	adalimumab	2017	
Truxima*	rituximab	2017	Linfoma
Ratiograstim*	filgrastim	2008	Neutropenia
Tevagrastim	filgrastim	2008	
Filgrastim Hexal	filgrastim	2009	
Zarzio*	filgrastim	2009	
Nivestim*	filgrastim	2010	
Grastofil	filgrastim	2013	
Accofil*	filgrastim	2014	
Movymia	teriparatida	2017	
Terrosa	teriparatida	2017	
Omnitrope*	somatropina	2006	Trastorno del crecimiento
Inhixa	enoxaparina sódica	2016	Trombosis
Thorinane	enoxaparina sódica	2016	
Ovaleap*	follitropina alfa	2013	Fertilidad
Bemfola*	folitropina alfa	2014	

Nota: autorizados por la EMA hasta el 1 de julio de 2017. *Biosimilares comercializados en España.
Fuente: EMA(12)

Sin embargo, dentro de Europa, el ritmo de penetración de los biosimilares ha sido desigual entre países, influido por distintos factores. Las cuotas de mercado no solo difieren entre países, sino también por tipo de moléculas. Por ejemplo, según datos de IMS, en los países nórdicos, los biosimilares de la epoetina suponen la mayor parte de la cuota de mercado de los biológicos, mientras que en el Reino Unido no llega al 10% y en Francia, Italia y España se mantiene en el 40-60%. En el ámbito del G-CSF y de la hormona del crecimiento, las diferencias entre países son menores, con la salvedad de Dinamarca (Figura 4)(14).

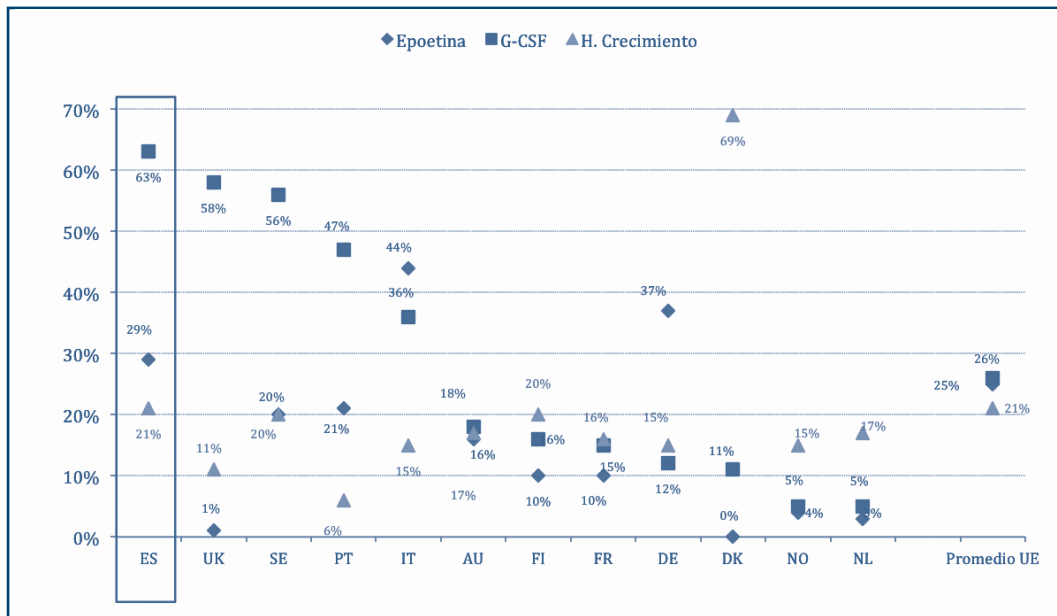
Figura 4. Cuotas de mercado de los biosimilares frente a sus biológicos dereferencia, por tipo de molécula. UE 2015



CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. Fuente: IMS (2017)

También existen diferencias entre países en cuanto a la cuota de los biosimilares con respecto a su mercado total (incluyendo biológicos y no biológicos), especialmente en el caso del G-CSF, donde España se sitúa como el país con mayor penetración de biosimilares, con el 63% frente al 26% promedio de la UE (Figura 5).

Figura 5. Cuotas de mercado de los biosimilares con respecto a su mercado total, por tipo de molécula. UE 2015



G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. Fuente: IMS (2017)

Estas diferencias en utilización pueden deberse a los procesos de precio y reembolso, así como a las políticas de fomento de los medicamentos biosimilares. En la UE, los biosimilares son autorizados de manera centralizada por la EMA. Posteriormente, son los Estados miembro quienes se encargan de decidir su proceso de financiación (fijación de precio y reembolso), así como las políticas de fomento de estos productos biofarmacéuticos, que pueden producirse a nivel nacional, pero también regional o incluso local.

Generalmente, para decidir la financiación pública de los medicamentos, éstos son evaluados. Los biosimilares no son una excepción, y normalmente se enfrentan a las mismas pautas de evaluación económica que el resto de productos biológicos. Es decir, en aquellos países donde se evalúan económicamente los medicamentos, también a los biosimilares se les somete al proceso, aunque sea en una versión simplificada.

En este sentido, hay unos países con mayor tradición en evaluación económica que otros. El Reino Unido, Suecia y Australia son considerados ejemplos, en tanto que desde hace muchos años usan sistemáticamente la evaluación farmacoeconómica en el proceso de reembolso de los nuevos medicamentos(15). Otros muchos países, como Francia, Italia, Dinamarca, Portugal, Bélgica, Noruega o Japón, también realizan, en alguna medida, evaluación económica de los nuevos medicamentos(16).

En la mitad de los países europeos (15 de 31), los biológicos son incluidos en los sistemas de precios de referencia internos (Figura 6). Algunos países, como Francia o Alemania, aplican los sistemas de referencia terapéutica (donde se compara entre grupos terapéuticos ATC 4), mientras que en otros, como España, lo que prima es el sistema de precios de referencia genéricos (que compara por sustancia activa o ATC 5). Asimismo, otros países como Reino Unido, Dinamarca o Portugal no aplican sistemas de referencia interna(16).

Figura 6. Sistemas nacionales de precios de referencia para los biológicos, Europa



Fuente: European Biopharmaceutical Enterprises (2015)(16)

Los biosimilares permiten ahorrar recursos, en tanto que su precio suele ser inferior al de los biológicos de referencia. Se estima que en Europa los biosimilares se están financiando a unos precios promedio entre un 25% y un 30% por debajo de los productos de referencia, aunque pueden llegar al 50% o más en algunos casos, en contraste con la reducción de precio del 80% que alcanzan los genéricos frente a sus comparadores(17). En la mayor parte de los casos también se les aplican descuentos sobre las compras, que en países como Dinamarca pueden llegar hasta el 70%. Además, los precios por tratamiento diario se han reducido en todos los segmentos (entre un 8% y un 81%), debido al mayor grado de competencia que introducen los biosimilares(18).

Por otro lado, la política de acceso a los biosimilares difiere de país a país, en función básicamente de los procesos de entrada fijados y de las normas dictadas sobre sustitución y/o intercambiabilidad.

En la mayor parte de los países europeos, los biológicos acceden al mercado a través de concursos públicos. En países como España, Francia o Italia, éstos se realizan a nivel hospitalario, mientras que en el Reino Unido y Dinamarca se realizan tanto a nivel hospitalario como extra-hospitalario. En cambio, en Alemania se introducen tanto a través de licitaciones públicas como de contratos privados con los hospitales(16). La evidencia sugiere que basar la compra de biosimilares en concursos públicos podría, en función del número de participantes, reducir precios y generar ahorros(19). Sin embargo, también podría suponer una barrera que desincentive la entrada al mercado, especialmente si en el concurso el ganador se lo lleva todo. Asimismo, en estos casos se corre el riesgo de un posible desabastecimiento del mercado.

Los reguladores sanitarios vienen aplicando distintas medidas de fomento del uso de los biosimilares, que son aplicables a nivel tanto nacional como regional. La experiencia global sugiere que las condiciones más importantes para una exitosa incorporación de los biosimilares al mercado pasan por medidas tales como campañas de información dirigidas a los prescriptores, la creación de incentivos orientados a aumentar la prescripción (guías clínicas que fomenten la utilización de los biológicos más coste-efectivos, o cuotas específicas de prescripción) y la divulgación de datos de ahorro y acceso a pacientes logrados con los biosimilares(20).

En este sentido, cada vez es más común el establecimiento de cuotas de prescripción de biosimilares a nivel hospitalario como medida de ahorro de recursos. Por ejemplo, Alemania cuenta con cuotas variables entre regiones, que oscilan entre el 10% y el 50% y Portugal ha fijado recientemente una cuota mínima del 20% para cada uno de los hospitales públicos del país.

Los incentivos aplicados para lograr los objetivos de prescripción marcados pueden ser de estímulo o de castigo. Entre el primer grupo se encuentra por ejemplo Italia, donde en algunas regiones el 50% de los ahorros generados gracias a los biosimilares se destinan a aumentar el presupuesto para medicamentos innovadores(6). En cambio, Alemania aplica sanciones en función de la diferencia entre el presupuesto logrado y el mercado. En la tabla 2 se detallan las pautas de evaluación, financiación y fomento de los biosimilares que se están llevando a cabo en diez de los principales países de la OCDE.

Tabla 2. Resumen de las políticas nacionales de evaluación, financiación y fomento de los biosimilares en los países de la OCDE

PAÍS	INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN		EVALUACIÓN ECONÓMICA BIOSIMILARES	PROCESO DE FINANCIACIÓN Y REEMBOLSO DE BIOSIMILARES			POLÍTICAS DE FOMENTO DE BIOSIMILARES
	Intercambiabilidad (por parte del prescriptor)	Sustitución (por parte del farmacéutico)		Tipo de proceso	Precios de referencia	Descuentos de precio	
España	Permitida, bajo conocimiento y autorización expresa	No permitida por ley sin una autorización expresa del prescriptor	No	Estándar	Sí	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - Indicaciones de prescripción - Beneficios financieros - Sesiones de formación - Cuotas mínimas del 20% para cada hospital público
Portugal	Permitida y fomentada	Sin regulación específica	Sí	Estándar	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - Cuotas variables por regiones (10-50%) - Objetivos de presupuesto regional - Monitorización de pautas prescripción - Canales de comunicación - Sanciones sobre la diferencia entre el presupuesto objetivo y el logrado
Alemania	Normalmente no recomendada, excepto para algunos grupos específicos de biosimilares	No permitida	No	Abreviado	Sí (individuales y confidenciales)	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - Los biosimilares no son sometidos a evaluación de su beneficio por parte del G-BA. - Los biosimilares y sus originales pueden ser incluidos en el mismo grupo de precios de referencia de nivel 1.
Reino Unido	Permitida, si asegura la seguridad del paciente y su adecuada monitorización	No permitida	Sí	Estándar	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - * Biosimilares sometidos al <i>Multiple Technology Appraisal Programme</i> del NICE (Inglaterra) - * Se aceptan modelos de minimización de costes
Franca	Principio de continuación del tratamiento	Se permite para pacientes naive de determinados grupos terapéuticos, si no hay oposición clínica, pero no una vez comenzado el tratamiento	Sí	Estándar	Sí (obligatorios)	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - * Son analizados individualmente por la Comisión de Transparencia, en base a su valor terapéutico añadido y gravedad de la enfermedad - * Diferencial de precio con los originales del 30%, frente al 60% de los genéricos
Italia	Permitida. Recomendada para pacientes naive, pero se deja a criterio del médico	No permitida en la mayor parte de regiones	Sí	Estándar o abreviado	Sí (al menos -20%)	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - * Acceso rápido si se le aplica un descuento pre-especificado en función de sus ventas. En caso contrario, negociaciones completas de P&R. - * Su precio debe ser al menos un 20% inferior al del biológico de referencia
Dinamarca	Permitida y recomendada, a no ser que haya razones clínicas en contra	No permitida, salvo para biológicos duplicados	Sí, pero no obligatoriamente	Estándar	No	Sí (hasta -70%)	<ul style="list-style-type: none"> - * Cursos públicos hospitalarios, con grandes descuentos de precio - * Grupos multidisciplinarios emiten directrices de uso por patologías.
EEUU	Permitida, si la FDA lo declara intercambiable	Distintas normas regionales. Normalmente sí permitida, a no ser que el clínico especifique lo contrario	No	Abreviado	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - * Legislación específica contenida en la reforma sanitaria de 2010, con procedimiento abreviado - * Medicaid reembolsa el precio del biosimilar más el 6% del precio del original
Australia	Permitida, bajo conocimiento y autorización expresa	No permitida sin la autorización expresa del prescriptor	Sí	Estándar	Sí	Sí	<ul style="list-style-type: none"> - * Regulación específica de 2008, actualizada en 2013 - * En promedio, el precio del biosimilar está un 16% por debajo del precio del original
Japón	Se recomienda no cambiar el tratamiento una vez que ha comenzado	No permitida	Sí	Estándar	Sí	Sí (progresivos anuales)	<ul style="list-style-type: none"> - * Reforma regulatoria de 2009 - * Diferencial de precio del 20-30% con respecto al biológico de referencia

Fuentes: Foom (2015)(21), Dyhet (2012)(22), Eur. Biopharmaceutical Enterprises (2015)(16), IMS (2014)(24), EvaluatePharma (2015)(25), WHO (2016)(26), IMS (2016)(6), Eur. Lawyer's Conference (2016)(27), Rowira (2011)(28), Informed(29)

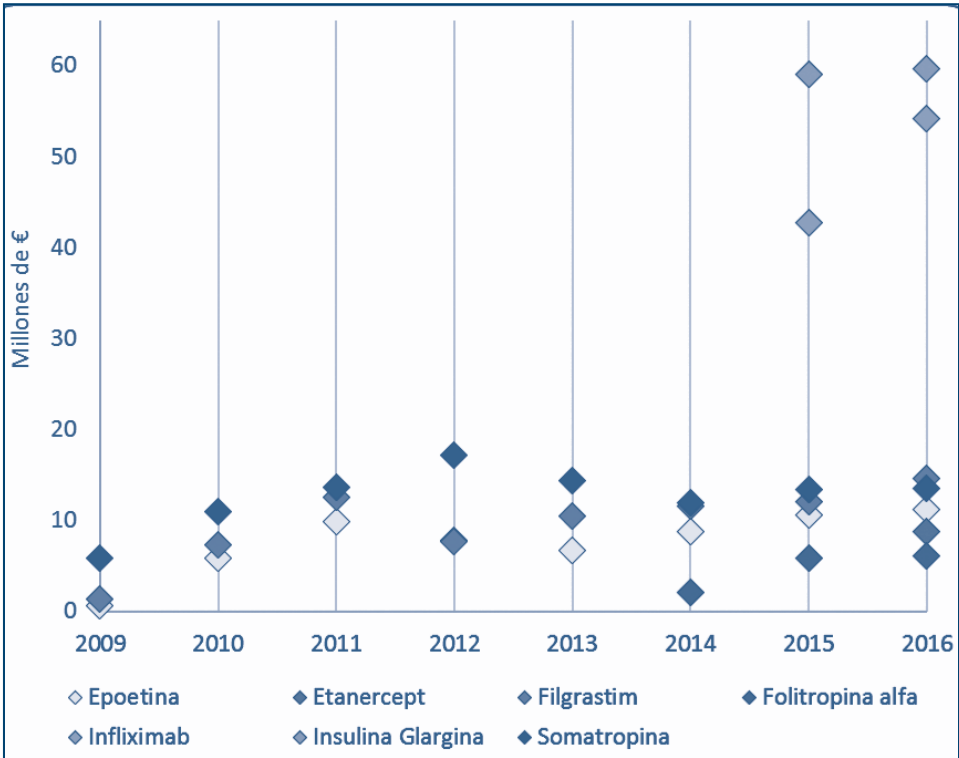
3. CONTRIBUCIÓN DE LOS BIOSIMILARES A LA SOSTENIBILIDAD DEL SNS

En este apartado recogemos las principales conclusiones de un modelo de estimación sobre la contribución presente y futura de los biosimilares a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Para ello, se realizó un modelo en Excel en el que se estimó el ahorro total generado como consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS español, a partir de un análisis retrospectivo que incluyó el período comprendido entre 2009 y 2016 y de un análisis prospectivo, que estima el potencial impacto que tendrán los biosimilares que se comercializarán en España entre 2017 y 2020.

La estimación del ahorro se realizó no solo considerando el ahorro que supone la reducción de precio del biosimilar, sino también la bajada de precio que su introducción provoca sobre los medicamentos de referencia, al existir el biosimilar. Desde 2013, los biológicos de referencia tuvieron que bajar su precio por ley, debido a la entrada en vigor del RDL 16/2012 (7,8). Para estimar los ahorros se utilizó el precio de venta del laboratorio (PVL) o precio industrial con la nueva terminología. Esto implica que los ahorros reales serán mayores que los estimados, en tanto que normalmente existen descuentos por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Se estima que el ahorro generado en el SNS español por la introducción de los biosimilares en el período 2009-2016 ascendió a 478 millones de euros. Los resultados del análisis retrospectivo desagregados por principio activo se presentan en la figura 7. La mayor parte del ahorro total producido en el periodo 2009-2016 se debió a la introducción del biosimilar de la insulina glargina (25 %), seguido del de somatropina (21 %), infliximab (20 %), filgrastim (16 %) y epoetina (13 %).

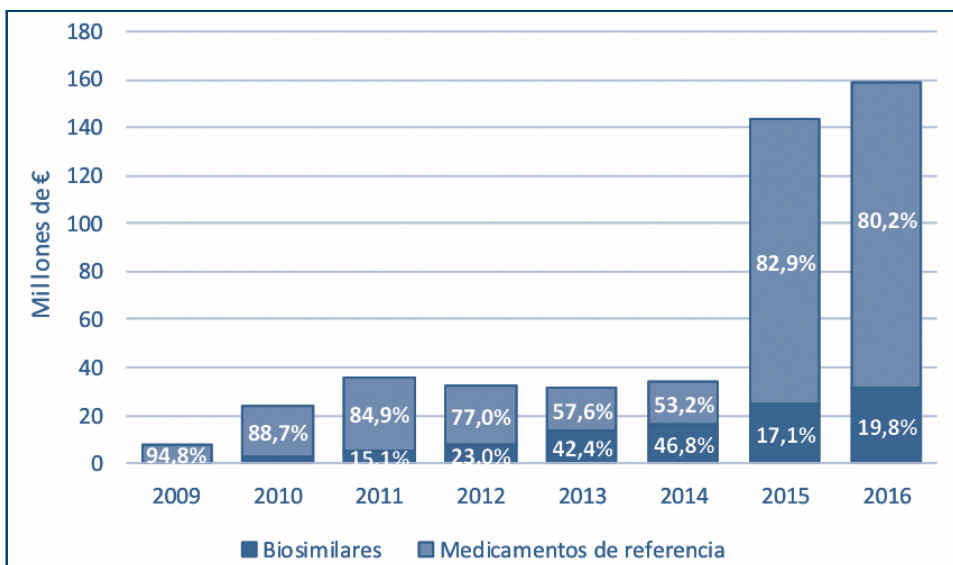
Figura 7. Ahorro anual producido por la introducción de los biosimilares entre 2009 y 2016, por principio activo



La mayor parte (un 65 %) del ahorro retrospectivo total se produjo en los años 2015 y 2016, gracias a la comercialización de los biosimilares de infliximab (Inflixtra® y Remsima®, que entraron en el SNS en 2015) y de la insulina glargina. El impacto económico de estos dos principios activos fue considerable, llegando a los 114 M€ en 2016, equivalentes al 68 % del ahorro estimado en dicho año. A partir del segundo año tras su introducción y hasta el año 2016, el resto de biosimilares presentaron un ahorro sin grandes variaciones.

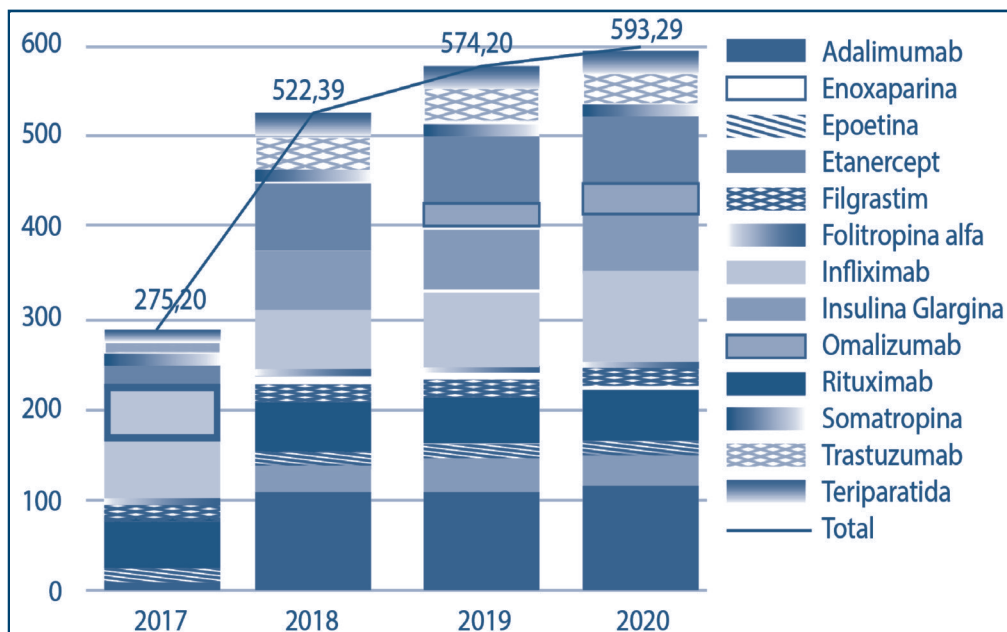
El 78 % del ahorro estimado entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los biológicos originales (368 M€), mientras que sólo el 22 % (102 M€) se debe a la compra directa de biosimilares. El porcentaje de ahorro de los medicamentos de referencia tiene una tendencia decreciente hasta 2014. En 2015 este porcentaje sufre un incremento sustancial, al introducirse los biosimilares de infliximab e insulina glargina (Figura 8).

Figura 8. Distribución del ahorro anual retrospectivo entre los biosimilares y sus medicamentos de referencia



Por su parte, se ha estimado que el ahorro que se generaría para el SNS español gracias a la introducción de los biosimilares en el período 2017-2020 ascendería a 1.965 millones de euros (Figura 9). Este ahorro se produciría como consecuencia principalmente de los siguientes dos factores: el elevado coste farmacológico de los anticuerpos monoclonales que se utilizan en enfermedades como la psoriasis y la artritis reumatoide y la alta prevalencia de enfermedades tales como el cáncer o la diabetes.

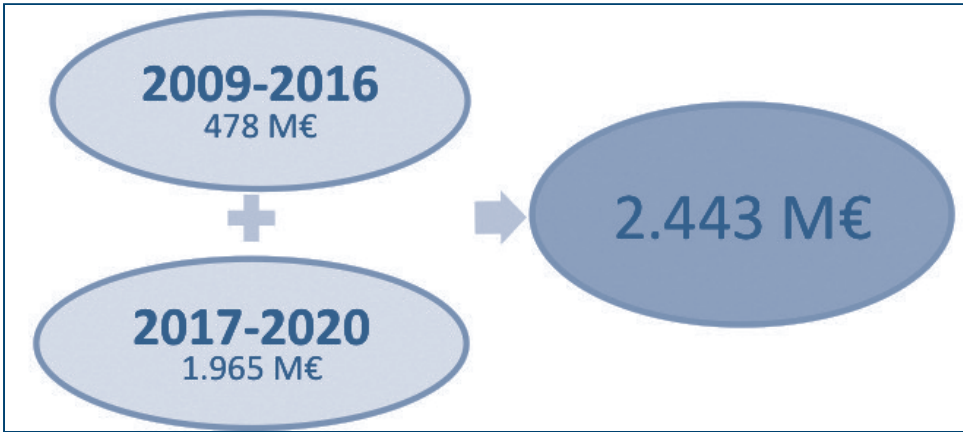
Figura 9. Evolución del ahorro prospectivo estimado tras la introducción de los biosimilares entre 2017 y 2020



En el año 2017 se ahorrarían 275 M€, siendo los biosimilares del infliximab y de insulina glargina los de mayor impacto económico. También etanercept comenzaría a sumar una gran parte del ahorro (54,1 M€). En el año 2018, con la potencial introducción de cinco nuevos biosimilares a finales del año anterior y de omalizumab a finales de éste, se alcanzaría un ahorro de 522 M€, siendo la mayor contribución la de adalimumab (un 20,4 % del ahorro total anual). En 2019, el ahorro aumentaría un 9,9 % respecto al año anterior hasta alcanzar los 574 M€, fundamentalmente debido al impacto de omalizumab. En 2020, la cifra de ahorro (593 M€) duplicaría la del año 2017. El 19,5 % del ahorro lo produciría adalimumab, generando un ahorro (116 M€) que equivale a tratar a unos 9.700 pacientes con adalimumab durante un año (30).

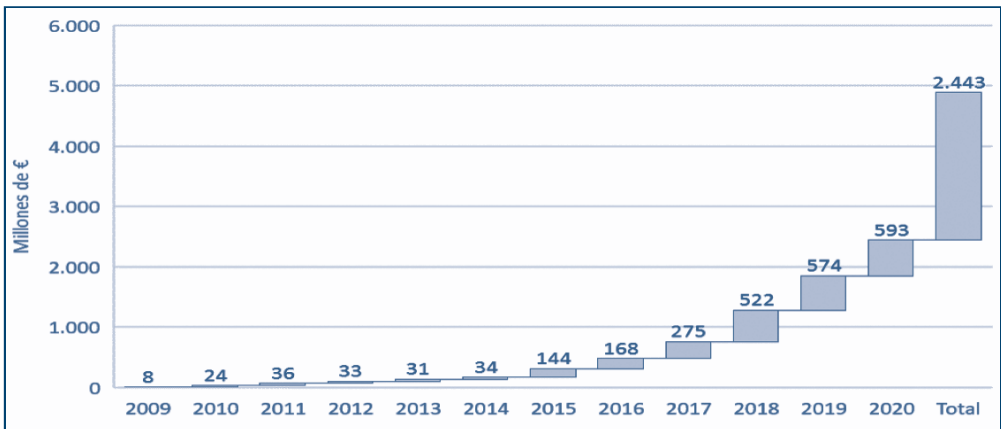
En resumen, en los primeros ocho años desde su introducción, los biosimilares ahorraron al SNS unos 478 M€. Se estima que este ahorro se cuadruplicaría en los próximos cuatro años (figura 10), totalizando un ahorro de 2.443 M€ entre 2009 y 2020. En términos relativos, este ahorro equivaldría al 1,3 % del gasto farmacéutico total del SNS durante dicho periodo, asumiendo una evolución del gasto similar a la de los últimos cuatro años (31,32).

Figura 10. Ahorro estimado desde 2009 a 2020 como consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS español



Los ahorros producidos anualmente por la entrada de los biosimilares supondrían una proporción creciente del gasto farmacéutico a lo largo del tiempo. Así, mientras que en 2009 los biosimilares ahorran al sistema una cantidad equivalente al 0,05 % del gasto farmacéutico total de dicho año, en 2016 los ahorros suponían el 1,04 %, y se espera que en 2020 alcancen el 2,98 % del gasto farmacéutico anual y el 6,49 % del gasto farmacéutico hospitalario anual. En la figura 11 se muestra la evolución del ahorro total estimado desde el año 2009 hasta el año 2020.

Figura 11. Evolución del ahorro producido como consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS (2009-2020)



Por tipos de biosimilares, los anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab, rituximab y trastuzumab) representarían la mayor proporción del ahorro generado en todo el periodo, con el 46 % del total. La introducción del biosimilar de infliximab es la que tiene un mayor impacto, permitiendo un ahorro acumulado de 427 M€ (un 17,5 % del ahorro total), seguido de la insulina glargina (364 M€, o 14,9 % del total) y de adalimumab (342 M€, o 14 % del ahorro total).

Hasta la fecha, muy pocos trabajos habían tratado de cuantificar el impacto de los biosimilares en España. Uno de los más destacados es el estudio de Hausteijn et al (2012), que estimó el impacto de tres grupos de biosimilares en ocho países europeos, entre ellos España. Este trabajo cifró el ahorro de dichos biosimilares en España en entre 300 y 2.800 M€ acumulados en el periodo 2007-2020, en función del escenario de penetración en el mercado, reducción de precios y lapso de tiempo desde la expiración de la patente (33).

Los datos aquí presentados superan a las estimaciones realizadas por la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), según las cuales el potencial de ahorro de los biosimilares en España rondaría los 1.500 M€ acumulados hasta 2020 (34). La ausencia de detalles metodológicos y resultados desagregados asociados a dicha cifra impiden una comparación más exhaustiva. Por otro lado, representantes del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad han afirmado públicamente que los biosimilares pueden contribuir a ahorrar entre 300 y 400 M€ en cinco años en España, afectando a un conjunto de productos que suponen un gasto de 1.500 M€ (35).

Otros dos trabajos internacionales también incluyeron a España en sus análisis, aunque en estos casos el ahorro se limitaba al uso del biosimilar de etanercept. El primero de ellos se ceñía a la indicación de la artritis reumatoide, para la que se estimó un ahorro potencial de entre 16 y 37 M€ en 2016-2020 en función del diferencial de precios con el biológico de referencia (10 % o 25 %)(36). El otro estudio, del mismo autor, aplicaba la misma metodología, pero considerando todas las indicaciones de etanercept, por lo que los ahorros para España se incrementaban hasta los 28 y 65 M€ en un periodo de 5 años (37). Nuestras estimaciones arrojan unas previsiones de ahorro muy superiores para etanercept (230 M€ entre 2016 y 2020).

Por otro lado, según estimaciones retrospectivas de la empresa Sandoz, los aho-

rros derivados del uso de los biosimilares de filgrastim entre 2009 y 2013 ascendieron a 318 M€ en los cinco principales países de la UE y a 41 M€ en España (38). Los resultados expuestos en nuestro análisis están alineados con esta cifra (39,2 M€ entre 2009-2013).

En el ámbito internacional, distintos estudios han tratado de aproximar cual ha sido o será el potencial impacto de los biosimilares sobre el consumo de recursos sanitarios. En la literatura se observa una elevada heterogeneidad en las estimaciones de ahorro generado. Los resultados dependen tanto de la modelización realizada como del tipo de hipótesis contempladas. Rovira et al (2011) confirma que la comparabilidad entre estudios es limitada por este motivo (2). Los factores que más inciden en las variaciones son los supuestos acerca del número de biosimilares considerados, el periodo de tiempo contemplado, el grado de penetración en el mercado y el diferencial de precios respecto a los biológicos de referencia.

En Europa, tal como se presenta en la tabla 3, distintos trabajos han tratado de aproximar el impacto presupuestario que supondrían los biosimilares en un determinado número de países. El estudio de Haustein et al. (2012) destaca por ser el que recoge un mayor número de países (ocho), tipos de compuestos (eritropoyetinas, G-CSF y anticuerpos monoclonales) y escenarios (18 en función de la evolución de las cuotas de mercado, los precios y el lapso de tiempo de entrada del biosimilar) (33). Según este trabajo, el potencial ahorro de los biosimilares en la UE se situaría entre los 11.800 y los 33.400 M€ acumulados en el periodo 2007-2020 en función de los distintos escenarios planteados. En este estudio, los anticuerpos monoclonales suponen un 61 % del ahorro máximo total estimado, mientras que en nuestro estudio suponen el 46 %.

Estos resultados van en la línea de un estudio reciente de IMS Health, según el cual el uso de los biosimilares en cinco países europeos implicaría un ahorro de unos 15.000 M€ entre 2015 y 2020 (6). Cuando se añade a EEUU, el impacto se incrementaría hasta los 49.000-98.000 M€ en el periodo.

El resto de estudios europeos revisados arrojan unas cifras de ahorro considerablemente inferiores, en tanto que se centran en determinadas indicaciones o tipos de moléculas. Así, para etanercept el ahorro estimado se sitúa entre 165 y 728 M€ en un periodo de cinco años (36,37), y el impacto del biosimilar de infliximab se sitúa entre 26 y 77 M€ anuales o entre 96 y 434 M€ en cinco años (39,40). Por su

parte, un estudio aplicado a los tres biosimilares indicados en artritis reumatoide sitúa en 475 M€ el ahorro anual para Alemania, Francia y el Reino Unido (41).

Otra gran parte de la literatura está centrada en EEUU (Tabla 4), donde el primer biosimilar se introdujo en 2015. Muchos de los estudios se publicaron varios años antes de esta fecha, y tratan de aproximar el impacto esperado de la nueva regulación sobre los biosimilares, por lo que se basan en fechas inciertas, datos hipotéticos y multitud de asunciones. Así, los resultados también son muy heterogéneos, con unos ahorros estimados de los follow-on biologics que oscilan entre los 3.600 y los 378.000 M\$ (42–48).

Los estudios norteamericanos se basan en distintas asunciones. Las cuotas esperadas de mercado de los biosimilares oscilan entre el 10 % y el 60 %, con unas reducciones de precio respecto a los productos de referencia de entre el 10 % y el 40 %. La mayor parte de los trabajos revisados contemplan un periodo temporal de 10 años, aunque también se han encontrado estimaciones a 1 año y a 20 años (42–49). Igualmente, en los análisis se emplean distintas perspectivas (gasto sanitario federal, público o total) y categorías terapéuticas.

Según la Oficina de Presupuestos del Congreso de EEUU, el impacto de los biosimilares a lo largo de la década 2009-2018 será de unos 25.000 M\$, equivalentes al 0,5 % del gasto farmacéutico nacional (44). Para un periodo similar (2010-2019), Shapiro obtiene unas estimaciones de entre 67.000 y 108.000 M\$ para las doce principales clases de biológicos (46), mientras que The Lewin Group concluye que el ahorro fluctuará entre los 1.000 y los 44.000 M\$ para las seis principales clases de productos (43). Otras estimaciones se sitúan en un ahorro de gasto federal de 3.600 M\$ entre 2008 y 2017, una reducción del gasto directo en biológicos de entre 13.000 y 66.000 M\$ entre 2014 y 2024 o un ahorro de 71.000 M\$ a finales de la década contemplada (42,45,47). La única estimación a 20 años arroja una cifra de ahorro de entre 236.000 y 378.000 M\$ (46).

Algunos trabajos ponen de manifiesto cómo las incertidumbres sobre el marco regulatorio reducen los ahorros esperados en el corto y medio plazo. Así, un retraso de 2 años en la aprobación del primer biosimilar se asocia en EEUU a una reducción del ahorro del 34 % (3.400 M\$ hasta 2019), mientras que un retraso de 5 años reduciría el ahorro generado hasta 2019 en 7.890 M\$, reduciéndose a un montante de unos 2.000 M\$ (43). En Europa, comercializar el biosimilar dos años después

de expirar la patente se asocia a una reducción de los ahorros potenciales de entre 1.900 y 8.500 M€ (33).

En Europa, la mayor parte de las estimaciones sobre el impacto de los biosimilares proceden de la industria farmacéutica, y se echan en falta más análisis independientes sobre los ahorros actuales y futuros relativos al uso de los biosimilares (50). Asimismo, la gran mayoría de trabajos están basados en asunciones y expectativas sobre el uso de los biosimilares, más que en una información basada en los biosimilares actualmente disponibles. Otros se basan en algunos supuestos que podrían ser poco robustos, al realizar extrapolaciones de un país a otro, o correr el riesgo de estar sobreestimando los resultados finales obtenidos (50).

Según algunos autores, la competencia es el principal motor del ahorro final en costes producidos por la entrada de los biosimilares al mercado. Estos productos no sólo se introducen a precios más bajos en el mercado, sino que también inducen una bajada de precios del producto original. La reducción final de precios está asociada con el número de competidores (45). El grado de competencia dependerá de elementos tales como los costes de entrada, los costes de fabricación, la experiencia científica, regulatoria y comercial de la empresa, la existencia de barreras de entrada o la incertidumbre regulatoria (45). Los datos presentados para España confirman la importancia de la competencia generada por los biosimilares. De hecho, el 78,3 % del ahorro estimado entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los biológicos originales, mientras que sólo el 21,7 % se debe a la compra directa de biosimilares.

Además, existen otros factores que pueden ser relevantes en la introducción de los biosimilares en el mercado, tales como la intercambialidad entre el biosimilar y el biológico original, las diferencias en descuentos aplicadas a ambos tipos de productos, las indicaciones para las que fueron aprobadas ambos productos, el grado de aceptación de los biosimilares por parte de médicos y pacientes, o los incentivos fijados por los reguladores y pagadores (49).

4. CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de los medicamentos biosimilares constituye una notable oportunidad de mejora de la eficiencia del SNS español. Su utilización desde 2009

hasta la fecha ya ha supuesto un ahorro de 478 M€ a nivel nacional, pero los mayores ahorros se producirían durante los próximos años. Según el estudio presentado, los ahorros derivados de los biosimilares entre 2017 y 2020 cuadruplicarían a los alcanzados durante los ocho años anteriores, gracias a la mayor penetración de los biosimilares, pero sobre todo debido a la expiración de las patentes en grandes nichos de mercado. Así, se estima que el uso de los biosimilares generaría unos ahorros totales superiores a los 2.400 M€ entre 2009 y 2020 en España.

Llevado a la práctica, la liberación de recursos que conlleva el uso de los biosimilares puede no trasladarse directamente a un ahorro en costes para el sistema, sino traducirse en un mayor acceso de los pacientes a los tratamientos, o en un acceso más temprano a los mismos. La liberación de recursos para su reasignación también puede considerarse una mejora de la eficiencia del sistema, si permite reducir listas de espera y/o dar acceso a tratamientos antes inasequibles, con el fin último de mejorar la salud poblacional.

Cabe señalar que los beneficios ligados a los biosimilares probablemente serán asimétricos entre regiones, y que dependerán, entre otros factores, de las políticas de adquisición y fomento de los biosimilares que apliquen las distintas Comunidades Autónomas (51–53). Asimismo, la evolución del mercado de los biosimilares dependerá en buena medida del marco legal y de la resolución de las incertidumbres existentes, entre las que destacan las reglas para sustituir o intercambiar los biológicos de referencia por sus biosimilares. Finalmente, la percepción que tengan los distintos agentes acerca de los biosimilares será clave (54). En este sentido, hay evidencia que sugiere que la percepción de los clínicos podría estar mejorando (55), y los resultados de los nuevos ensayos clínicos sobre la intercambiabilidad de los biosimilares podrían estar contribuyendo a ello (56,57).

En el futuro, sería deseable continuar realizando estimaciones sobre el impacto real de los biosimilares en el sistema sanitario español, actualizando los datos a partir de precios y cuotas de mercado reales y aportando resultados desagregados por grupos de biosimilares y regiones, de modo que sirvan a los decisores sanitarios como una herramienta más apoyo a la toma de decisiones.

Tabla 3. Resumen de las estimaciones de impacto económico de los biosimilares obtenidas por distintos estudios para Europa.

Fuente	Impacto total	Países UE	Período	Impacto España	Indicaciones/tipos	Cuota mercado	Reducción precio	Otros supuestos del modelo
Haustein (2012)(33)	11.800 M€ 33.400 M€	8 países: FR, DE, IT, PO, RO, ES, SW, UK	2007-2020	300 M€ 2.800 M€	Biosimilares eritropoyetinas, G-CSF y anticuerpos monoclonales	Máx. 21,5 % Máx. 50 % Máx. 98,3 %	Minima Intermedia Máxima	Dos escenarios según el lapso de tiempo de entrada tras expirar la patente (0 o 2 años). En total, 18 escenarios
IMS (2016)(16)	15.000 M€	5 países: DE, FR, IT, UK, ES	2015-2020	n.d.	Mercado de los 8 biológicos que perderán la patente hasta 2020	Sin especificar	30 %	Para UES + EEUU, ahorros acumulados de 49.000-98.000 M€ en el periodo (74.000 M€ bajo reducción precio 30 %)
Ruff (2015b)(37)	296 M€ 728 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	5 años (2016-2020)	28 M€ 65 M€	Biosimilar etanercept en Artritis Reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquil.	5 % en 2016 hasta llegar al 40 % en 2020	10 % 25 %	Se asume una reducción del precio de los anti-TFN del 5 % anual
Whitehouse (2013)(41)	475 M€	3 países: DE, UK, FR	1 año (2017)	n.d.	Biosimilares infliximab, etanercept y adalimumab en Artritis Reumatoide	50 % de los pacientes naive	30 %	Ahorros de 351 M€ en DE, 98 M€ en UK y 26 M€ en FR, con los que podrían tratarse el 36 %, 40 % y 39 % de los restantes pacientes naive con AR severa.
Ruff (2015a)(36)	165 M€ 412 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	5 años (2016-2020)	16 M€ 37 M€	Biosimilar etanercept en Artritis Reumatoide	5 % en 2016 hasta llegar al 40 % en 2020	10 % 25 %	Se asume una reducción del precio de los anti-TFN del 5 % anual
Kim (2014)(39)	96 M€ 233 M€ 434 M€	4 países: IT, FR, DE, UK	5 años	n.d.	Biosimilar infliximab Espondilitis, Artritis psoriásica, psoriasis, Artritis Reumatoide, colitis ulcerosa, Crohn	25 % al comienzo. Escenarios con distintas tasas de crecimiento	10 % 20 % 30 %	Suponen que el coste de infliximab no cambia tras la introducción del biosimilar
Abraham (2014)(58)	110 M€ 146 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	18 semanas	n.d.	Biosimilar eritropoyetina para la anemia derivada del tratamiento para el cáncer	10 % - 50 %	n.d.	Estimaciones para dosis fijas y dosis según el peso del paciente, en una cohorte de 100.000 pacientes
Jha (2015)(40)	25,8 M€ 51,6 M€ 77,4 M€	5 países: DE, UK, IT, NL, BE	1 año	n.d.	Biosimilar infliximab Espondilitis, Artritis psoriásica, psoriasis, Artritis Reumatoide, colitis ulcerosa, Crohn	50 % entre pacientes naive y 25 % en el resto	10 % 20 % 30 %	El ahorro se produce en Crohn (46 %). Alemania es el país con mayor impacto (44 %). Estiman los pacientes potenciales que podrían tratarse adicionalmente
Brodzky (2014)(59)	29,8 M€ 18,8 M€	6 países: BU, CZ, HU, PO, RO, SK	3 años	n.d.	Biosimilar infliximab en Artritis Reumatoide	n.d.	25 %	Intercambio permitido en el 80 % de los pacientes.

DE: Alemania; FR: Francia; ES: España; UK: Reino Unido; IT: Italia; PO: Polonia; SW: Suecia; RO: Rumania; NL: Holanda; BE: Bélgica; CZ: República Checa; BU: Bulgaria; HU: Hungría; SK: Eslovaquia.

Tabla 4. Resumen de las estimaciones de impacto económico de los biosimilares obtenidas por distintos estudios para EEUU.

Fuente	Impacto	Periodo	Información adicional	Biosimilares		Otros supuestos del modelo
				Cuota	Bajada precio	
Milliman (2015)(49)	635.000 \$	2019	Ahorros producidos por el primer biosimilar aprobado en USA para un empleador de 10.000 personas. Ahorro equivalente al 0,8 % del gasto sanitario.	30 %	30 %	Análisis de sensibilidad con distintos escenarios en función del precio, la penetración del biosimilar y la tasa de aceptación de los pacientes
Ahlstrom (2007)(42)	3.600 M\$	2008-2017	Ahorro en el gasto federal en biológicos	60 % a los 3 años	10 %-30 %	Se asume que el primer biosimilar entra en el mercado en 2013
Ryan (2015)(48)	5.100 – 37.800 M\$	2015-2024	Escenario bajo si la FDA exige ensayos de biosimilitud que elevan los costes fijos y hay bajo entusiasmo entre médicos y pacientes.	10 %-30 %	10 %-30 %	Contemplan los 12 biológicos que perderán la exclusividad hasta 2024
The Lewin Group (2009)(43)	9.970 M\$ (1.000-44.000 M\$ en el AS)	2009-2019	4.750 M\$ corresponden al sector público y 5.300 M\$ a pagadores privados. Ahorro de hasta 44.000 M\$ si se introduce una alta competitividad en los mercados y el precio baja un 40%. 6 principales clases de biológicos.	Hasta 54 %	12 %-20 % en función del producto (12 %-40 % en el AS)	Se asume que el primer biosimilar no entra al mercado hasta 2012. Un retraso de 2 años en la entrada en cada mercado reduce el ahorro en costes hasta los 6.530 M\$.
Congresional Budget Office (2008)(44)	25.000 M\$ (de los cuales 5.900 M\$ corresponden al gobierno federal)	2009-2018	Reducción del gasto total en biológicos derivados de la aprobación de la Ley \$1695 sobre biosimilares. Ahorros equivalentes al 0,5 % del gasto farmacéutico nacional	10 % el primer año, 35 % a partir del cuarto año	20-25 % el primer año, 40 % a partir del cuarto año	Se asume un crecimiento anual nominal del 7 % en el gasto realizado en biológicos potencialmente afectados por la legislación
Mulcahy (2014) (45)	44.200 M\$ (rango de 13.000 y 66.000 M\$)	2014-2024	Reducción del gasto directo en medicamentos biológicos. Equivalente al 4 % del gasto total en biológicos en el periodo. Los ant. monoclonales, anti-TFN y las insulinas suponen el 60 % del ahorro.	60 %	35 %	Crecimiento anual del 10 % en el mercado del original. Cuota de ventas del original expuestas al biosimilar del 10 % en el año 1 creciente hasta el 20 % en el año 10
Shapiro (2008)(46)	67.000 - 108.000 M\$ 236.000 - 378.000 M\$	2010-2019 2010-2029	12 principales clases de biológicos. Las eritropoyetinas y los anticuerpos mon. suponen la mayor parte del ahorro (40-43 % del total).	20 %	25 % y 35 %	Valor presente neto asumiendo tasa de descuento del 3,9 %
Miller (2007)(47)	71.000 M\$ en el año 10	Periodo de 10 años	Ahorros potenciales para el sistema si se aprueba la Ley. Ahorro de 3.508 M\$ en año 1 y 71.207 M\$ en año 10 (anual, no acumulado). El mayor ahorro en eritropoyetinas (56 % del total)	49 % para los equivalentes terapéuticos	25 %	Realizado para 4 categorías terapéuticas (DM, esclerosis, anemia y problemas del crecimiento).

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp
2. Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andalusian Sch Pub Health*. 2011;30:1–83.
3. GfK Market Access on behalf of the European Biosimilars Group. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market. Final Project Report 2014. Available from: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/GfK_Final_Report-_Factors_Supporting_a_Sustainable_European_Biosimilar_Medicines_Market.pdf
4. Catsalut. Medicamentos biosimilares y sostenibilidad del sistema. 2016; Jornada DiarioFarma Biosimilares. Available from: <http://www.diariofarma.com/wp-content/uploads/2016/03/04-Toni-Gilabert-CATSALUT.pdf>
5. Mestre, J. The Economics of Innovation and Incentives for Encouraging Medical R&D. 2014. Available from: <http://www.slideshare.net/OHENews/antibiotics-and-the-economics-of-innovation>
6. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. 2016. Available from: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
7. BOE Num 98. Real-Decreto ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
8. BOE Num 73. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-3189

9. MSSSI. 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. BOE Num 177. 2015 [cited 2016 Apr 6]; Available from:

<https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>

10. Zozaya N, Martínez L, Pérez-Camarero S, Alcalá B, Hidalgo-Vega A. Regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE. Fundación Weber. Madrid. 2017. http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/11/La_Regulacion_y_financiacion_de_los_biosimilares_en_la-OCDE_weber.pdf

11. González A, Ivanova Y, Zozaya N, Jiménez M, Hidalgo-Vega A. Introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud. Fundación Weber. Madrid. 2017

http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/11/La-introducción-de-los-biosimilares-en-España.-Estimación-del-ahorro-para-el-Sistema-Nacional-de-Salud_Fundación_Weber_2017.pdf

12. European Medicines Agency (EMA). Find a medicine. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit

13. US Food and Drug Administration. Press Announcements - FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. 2016. Available from:

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm494227.htm>

14. IMS Institute for Healthcare Informatics. The impact of biosimilar competition in Europe 2017. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/23102/attachments/1/translations/en/renditions/native>

15. OECD. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. 2008. Available from: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/8108041e.pdf?expires=1455179792&id=id&accname=ocid56028003&checksum=B66426EB55E36AF4A13E51A97FEA71A5>

16. European Biopharmaceutical Enterprises. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals? – Results from the EBE 2014 biological medicines policy survey. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2015 Apr;4(1):17–24.
17. Engelberg, A B, Kesselheim, A S, Avorn, J. Balancing Innovation, Access and Profits - Market Exclusivity for Biologics. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1917–9.
18. IMS Health. The Impact of Biosimilar Competition. 2015. Available from: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/14547/attachments/1/translations/en/renditions/native>
19. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *Pharmacoeconomics*. 2016;34:609–16.
20. Alerany, C, Armellini, A, Bosó, V, Calvo, G. Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: calidad sostenible. Fundación Gaspar Casal; 2014. Available from: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf
21. Foxon, G, Fox, G, Craddy, P. Are EU payers adapting biosimilar pricing and reimbursement approval processes to optimize healthcare savings?. (Poster presented at the ISPOR International Meeting, Philadelphia 2015). Available from: http://www.ispor.org/research_pdfs/49/pdffiles/PHP106.pdf
22. Dylst P. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2012 Aug 15;1(3–4):127–31.
23. Fuhr, J, Amitabh, C, Romley, J, Shih, T. Product naming, pricing, and market uptake of biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2015;4(2):64–71.
24. IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. 2014. Available from: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf
25. EvaluatePharma. Evaluate Biosimilar Analysis. 2015. Available from: http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/Evaluate_Biosimilar_Analysis_Infographic_2015.pdf

26. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2016. Special topic: pricing and reimbursement policies for biosimilars in Denmark. 2016. Available from: http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationPosters/DK_Poster_PPRI_Meeting_Lisbon_Apr2016.pdf
27. European Lawyer's Conference on Pharmaceutical and Health Care Affairs. Pricing and Reimbursement Questions. 2016. Available from: <http://www.arthurcox.com/wp-content/uploads/2015/06/Pricing-and-Reimbursement-Questions.pdf>
28. Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andalusian Sch Pub Health*. 2011;30:1–83.
29. Infarmed, PPRI, WHO. Portugal. Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2016. Special topic: pricing and reimbursement policies for biosimilars. Available from: http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationPosters/PT_Poster_PPRI_Meeting_Lisbon_Apr2016.pdf
30. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías. *Farmacia Hospitalaria*. 2013;37(3):192–197.
31. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Available from: <http://www.minhafp.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>
32. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Facturación de Recetas Médicas [cited 2017 Apr 27]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm>
33. Hausteil R, de Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012;1(3–4):120–6.
34. PHFarma. Los biosimilares generarán un ahorro en España de 1.500 millones hasta 2020. Available from: <http://www.pmfarma.es/noticias/18218-los-biosimilares-generaran-un-ahorro-en-espana-de-1.500-millones-hasta-2020.html>

35. Los biosimilares ahorrarán hasta 400 millones de euros en cinco años. Redacción Médica. [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/sanidad-preve-que-los-biosimilares-generaran-ahorros-de-hasta-500-millones-en-cinco-anos-89590>
36. Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, Gommers JW. Budget impact analysis of an etanercept bio-similar for the treatment of rheumatoid arthritis in Europe. *Value in Health*. 2015;18(7):A639.
37. Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, Gommers JW. Budget Impact Analysis of An Etanercept Bio-similar for The Treatment of All Licensed Etanercept Indications for Adults In Europe. *Value Health*. 2015;18(7):A639.
38. Walsh, K. Global Pricing & Market Access, Sandoz. An industry view on how payers need to drive biosimilar's utilization in Europe. Biosimilar Medicines 12th EGA International Sumposium; 2014 Apr; Holzkirchen, Germany. Available from: http://www.gpaconferences.com/presentations/bios14/5_Ken_Walsh.pdf
39. Kim J, Hong J, Kudrin A. 5-year budget impact analysis of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in UK, Italy, France and Germany. *Arthritis Rheumatol*. 2014;11(Suppl):S512.
40. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Advances in Therapy*. 2015;32(8):742–56.
41. Whitehouse J, Walsh K, Papandrikopoulou A, Hoad R. The cost saving potential of utilizing biosimilar medicines in biologic naive severe rheumatoid arthritis patients. *Value in Health*. 2013;16(7):A573.
42. Ahlstrom, A. Modeling Federal Cost Savings on Follow-on Biologics. Avalere; 2007. Available from: http://avalere.com/research/docs/Follow_on_Biologic_Modeling_Framework.pdf
43. The Lewin Group and i3 Innovus. Economic Analysis of Availability of Follow-on Protein Products. 2009. Available from: <https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/75886/report.pdf>

44. Congressional Budget Office. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007. Congressional Budget Office Cost Estimate. 2008. Available from: <https://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/94xx/doc9496/s1695.pdf>
45. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. Rand Corporation. 2014; Available from: https://130.154.3.8/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
46. Shapiro RJ. Generic Biological Treatments and the Associated Cost Savings. 2008; Available from: http://www.sonecon.com/docs/studies/0208_GenericBiologicsStudy.pdf
47. Miller, S, Houts, J. Potential Savings of Biogenerics in the United States. Express Scripts; 2007. Available from: <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=11620>
48. Ryan, C. The New Frontier of Pharmaceuticals: Biosimilars. American Action Forum (AAF) Research. Available from: <https://www.americanactionforum.org/research/the-new-frontier-of-pharmaceuticals-biosimilars/>
49. Milliman White Paper. Understanding biosimilars and projecting the cost savings to employers - update2015. Available from: <http://us.milliman.com/uploadedFiles/insight/2015/understanding-biosimilars.pdf>
50. Farfan-Portet M-I, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? Eur J Health Econ. 2014;15(3):223–8.
51. Valencia quiere una cuota del 25% para los biosimilares. Available from: http://www.elglobal.net/hemeroteca/valencia-quiere-una-cuota-del-25-para-los-biosimilares-NWEG_971378
52. Fòrum sobre medicaments biosimilars. CatSalut. Servei Català de la Salut. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/gestio-del-coneixement/jornades-farmacia/forum-sobre-medicament-biosimilars/>

53. Diarofarma acerca los biosimilares a los parlamentarios de la Sanidad | @diarofarma. diarofarma. 2016 [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://www.diarofarma.com/2016/03/16/diarofarma-acerca-los-biosimilares-a-los-parlamentarios-de-la-sanidad>
54. AMGEN. Trends in Biosimilars Report. Our next chapter in healthcare. 2016 [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.amgenbiosimilars.com/~/_/media/amgen/full/www-amgenbiosimilars-com/downloads/2016_trends_in_biosimilars_report.ashx?la=en
55. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Advances in Therapy*. 2017 Jan;33(12):2160–72.
56. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44(4):257–66.
57. Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;9(sup1):45–52.
58. Abraham I, Han L, Sun D, MacDonald K, Apro M. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries. *Future Oncology*. 2014;10(9):1599–609.
59. Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *The European Journal of Health Economics*. 2014;15(S1):65–71.



**MEDICAMENTOS BIOSIMILARES:
LA VISIÓN DEL REUMATÓLOGO CLÍNICO (ACTUALIZACIÓN)**

Miguel Ángel Abad Hernández



MIGUEL ANGEL ABAD HERNÁNDEZ

Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, realice la especialidad de Reumatología en el Hospital Universitario Gregorio Marañón (1994-1997). He trabajado como FEA de Reumatología en el Complejo Hospitalario de Ciudad Real, el Hospital General Universitario de Guadalajara y desde marzo de 2001 en el Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Actualmente soy Co-coordinador del grupo de Reumatología basada en la evidencia de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y he sido el Coordinador del documento de posicionamiento sobre biosimilares de la SER.

1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo no se pretende realizar una revisión de los estudios clínicos de los biosimilares (BS) utilizados en el ámbito de la Reumatología y otras enfermedades autoinmunes, ya que actualmente, no existe ninguna duda desde el punto de vista científico de que los BS presentan el mismo perfil de seguridad y eficacia que el de su fármaco de referencia (FR) y que su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está estrictamente regulada y sigue los mismos estándares que sus FR.

Todos los BS utilizados en reumatología han sido aprobados por la EMA después de haber realizado un amplio ejercicio de comparabilidad de su biosimilaridad, en el que se demuestra que las propiedades físico-químicas y la actividad son semejantes a las del FR. Asimismo, deben haber demostrado eficacia y seguridad similar al FR en ensayos clínicos de no inferioridad. Esto se demuestra en un reciente metaanálisis que incluye un total de 3291 pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA), que evalúa estos aspectos en 9 ensayos clínicos de BS (BS de infliximab, 2 de adalimumab, y 2 de etanercept (1)).

El objetivo principal de este capítulo es valorar cuáles son las actitudes de los clínicos ante los BS y revisar cómo ha evolucionado nuestro conocimiento y el uso que hacemos de ellos. Además, se pretende valorar si las incertidumbres iniciales respecto a temas como la extrapolación, la seguridad, la inmunogenicidad, la intercambiabilidad y la sustitución han progresado a la luz de la evidencia científica publicada desde la comercialización del primer BS de infliximab.

Los fármacos biológicos (FB) han cambiado el manejo y el tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas, y cuando son utilizados en una población adecuada presentan un buen perfil de riesgo/beneficio y coste/efectividad. Sin embargo, el alto precio de estos tratamientos limita su uso generalizado (2).

La EMA aprobó su primer BS en 2006, pero no fue hasta septiembre de 2013, cuando la EMA autorizó el primer BS con indicación para patologías reumáticas, con la autorización del primer BS de infliximab (Remsima® e Inflectra®), BS de

Remicade®. Posteriormente, la EMA ha aprobado otro BS de Remicade®, Flixabi®, así como BS de etanercept: Benepali®, todos ellos ya están comercializados. Así mismo, recientemente han sido aprobados por la EMA BS de rituximab (Truxima®, Rixathom® y Riximyo®), etanercept (Erelzi®), y adalimumab (Amgevita® y Solymbic®). En la actualidad hay cinco nuevas solicitudes pendientes de evaluación por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (3 de Rituximab y 2 de adalimumab (3)). A fecha de mayo de 2017 los BS aprobados en el campo de la Reumatología son 11 (tabla 1)

Los BS son considerados por los gestores de los sistemas de salud como una alternativa más económica a los FR y como una oportunidad de disminución de los costes. Las estimaciones de ahorro iniciales, estimadas entre un 15-30% respecto al FR, se han visto superadas en algunos países, siendo el ejemplo más llamativo el de Noruega donde el precio del BS de infliximab CTP-13 ha disminuido su precio un 69% (4). La bajada de precio de los BS de anti-TNF comercializados en la Unión Europea (UE) ha sido muy variable, oscilando entre 2%-39% (5). En España se han publicado datos globales que indican un descenso del precio del BS de infliximab (CTP-13), de un 18% respecto a su FR (6)

El acceso a la TB presenta una gran variabilidad en Europa, relacionándose de forma inversa con el PIB del país, como se ha demostrado en diversos estudios (7-9). En las recientes recomendaciones EULAR 2016 sobre el manejo de la AR, se indica que el alto coste del tratamiento es un factor importante en el acceso a los mismos, que debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir la estrategia de tratamiento. De hecho, en las recomendaciones no se hace distinciones entre FR y BS (10). Así, en una de las revisiones sistemáticas en las que se basan las recomendaciones, se indica que los BS han pasado todos los trámites reguladores que exige la EMA y que hasta el momento no hay ninguna evidencia científica de que sean diferentes a sus FR respecto a eficacia y seguridad, por lo que posiblemente las futuras guías deberían basar la prioridad en el coste, además de en argumentos científicos (11). En esta misma línea se orientan las recomendaciones ASAS-EULAR 2016 sobre el manejo de la espondiloartritis axial, que en su punto 9 no hace distinciones entre el FR y el BS, indicando que el precio debe ser tenido en cuenta al elegir un fármaco en particular. (12). Por todo esto, los clínicos deberíamos considerar los BS como una oportunidad para dar acceso a la TB a pacientes que actualmente no pueden optar a ella por su elevado coste.

FÁRMACO	SUSTANCIA ACTIVA	TITULAR AUTORIZACIÓN	AUTORIZACIÓN
Amgevita® ABP501	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Benepali® SB4	Etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Erelzi® GP2015	Etanercept	Sandoz GmbH	CHMP 21/04/2017
Flixabi® SB2	Infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
Inflectra® CTP-13	Infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima® CTP-13	Infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft	10/09/2013
Rixathon® GP2013	Rituximab	Sandoz GmbH	CHMP 21/04/2017
Riximyo® GP2013	Rituximab	Sandoz GmbH	CHMP 21/04/2017
Solymbic® ABP501	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Terrosa® RGB-10	Teriparatida	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Truxima® CTP-10	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary kft	17/02/2017

2. ¿QUÉ PIENSAN ACERCA DE LOS BS LOS CLÍNICOS Y LAS SOCIEDADES MÉDICAS?

Distintas sociedades médicas, nacionales e internacionales han publicado posicionamientos acerca de los BS (13). En general, todos están a favor de su uso en pacientes “naive”; sin embargo la mayoría muestra incertidumbre sobre aspectos como la extrapolación, la trazabilidad, la inmunogenicidad, la seguridad y la intercambiabilidad. Hay además, una oposición a la sustitución automática sólo por motivos económicos, y casi todas se decantan por la prescripción por marca comercial (14). Últimamente, ciertas dudas están siendo matizadas y al-

gunas sociedades médicas han actualizado sus posicionamientos, indicando que el cambio del FR por el BS es aceptable en pacientes estables (15-16).

La actitud de los clínicos y en particular la de los reumatólogos ante la llegada de los BS, ha sido evaluada en distintas encuestas, con la limitación inherente a este tipo de estudios. (17-20). En general, los médicos expresan las mismas desconfianzas que las sociedades médicas, aunque existe gran variabilidad en función del área geográfica. Los datos de estas encuestas indican que el conocimiento acerca de los BS es muy variable: solo un 20-50% de los clínicos están familiarizados con los BS y un 30-70% están dispuestos a prescribirlos. Muchos de estos estudios hacen énfasis en la necesidad de formación de los clínicos acerca de los BS. Un artículo reciente analiza el cambio de perspectiva producido entre los miembros de la Organización Europea de Crohn y Colitis Ulcerosa (ECCO), estableciendo que en comparación con el año 2013, aproximadamente el doble de los especialistas en gastroenterología estaba a favor de los BS y su preocupación acerca de su seguridad había disminuido de manera drástica. Los autores atribuyen dicho cambio de mentalidad al mayor conocimiento de la educación de posgrado y al hecho de que cada vez hay más evidencia publicada sobre su uso en práctica clínica (17).

En el año 2015 la cuota de mercado total en España del primer BS de infliximab comercializado, CTP13, llegó a un 13 % (7). Existen datos sobre utilización de CT-P13 en la Comunidad de Madrid: más de la mitad de los pacientes que iniciaron un tratamiento con infliximab en 2015 recibieron un BS (290 de 536 o 54,10%) y considerando todas las prescripciones de infliximab, el 12,83% (343 de un total de 2.673) fueron tratados con un BS (21). Estos datos reflejan que se ha producido un cambio importante en los clínicos tras la comercialización de los BS, y que posiblemente, en los próximos años estos porcentajes se vean aumentados de forma significativa.

En un informe reciente encargado por la Comisión Europea (CE) se reflejan cuáles han sido los efectos de los BS sobre el precio, el volumen y la cuota de mercado en el espacio económico europeo (22). Un dato llamativo es que la correlación entre el volumen del mercado de BS y la disminución de precio es débil, sin embargo eso no ocurre en el caso de los BS de anti-TNF, donde sí se observa dicha correlación. La cuota de mercado de los BS comercializados de anti-TNF (infliximab y etanercept) son muy variables y oscilan entre un 0%-60%.

Estas diferencias podrían estar reflejando una posición más receptiva ante la llegada de los BS, aunque también se deben tener en cuenta otros factores como las políticas y las leyes existentes sobre intercambiabilidad de los distintos países, estrategias de precios de fabricantes, etc.

3. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

En las guías EMA para el desarrollo de los BS se establece que la extrapolación de una indicación terapéutica a otra es posible, aunque no automática, y que debe basarse en un análisis exhaustivo de la totalidad de la evidencia y justificarse de forma científica. Su justificación depende de la experiencia clínica, datos bibliográficos disponibles, conocimiento del mecanismo de acción del principio activo y de los receptores involucrados en el mismo para cada indicación. Cuando se aprobó el primer BS de infliximab, la EMA aceptó la extrapolación de indicaciones, sin embargo, la Agencia Reguladora Canadiense, que disponía de los mismos datos, no las aprobó todas inicialmente (23). Las posiciones contradictorias de dos agencias reguladoras de reconocido prestigio intensificaron el debate sobre la extrapolación

Este debate ha quedado zanjado por un aluvión de datos de eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, donde el uso de infliximab está mucho más extendido, como se demuestra en distintos estudios y en dos revisiones sistemáticas recientemente publicadas, que concluyen que no existen diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto al FR (24-27).

4. INMUNOGENICIDAD

Este es uno de los aspectos en los que se ha centrado el debate sobre seguridad de los BS. La inmunogenicidad es la capacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular y humoral. Los factores que influyen en su desarrollo son muchos, algunos dependen del fármaco (proceso de fabricación, excipientes utilizados, almacenamiento, vía de administración y duración del tratamiento) y otros del paciente (factores genéticos, edad, uso de fármacos inmunosupresores asociados). Esta es una cualidad innata a los FB (tanto los FR como sus BS), que debe ser evaluada antes y después de la comercialización

de los mismos a través de planes de farmacovigilancia. La EMA ha desarrollado guías para evaluar la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas y anticuerpos monoclonales de todos los FB, ya sean originales o BS (28,29).

La inmunogenicidad puede afectar a la eficacia del fármaco (por la presencia de anticuerpos neutralizantes) y a la seguridad, por lo que la EMA lo considera un aspecto de especial relevancia y su valoración está recogida en los planes de evaluación de riesgos (PGR) de todos los FB, incluyendo los BS (30). Debemos recordar, sin embargo, que su desarrollo es poco frecuente y que además de su evaluación en la fase de desarrollo, se debe controlar con programas de farmacovigilancia postmarketing.

No se han observado diferencias en el porcentaje de anticuerpos anti fármaco (ADA) positivos entre CT-P13 y su FR en los ensayos clínicos en pacientes con AR y EA (31-32), ni en los estudios de extensión donde todos ellos pasaron al BS (33-34). También se ha objetivado una inmunogenicidad comparable entre los BS y su FR en los ensayos fase III en AR del BS de infliximab SB2, y el BS de adalimumab ABP 501, hecho que también se muestra en los ensayos fase III en psoriasis (Ps) del BS de etanercept GP2015 y el BS de adalimumab GP2017 ((35-38). En los ensayos de extensión de todos estos fármacos presentados en distintos congresos durante los años 2016 y 2017 tampoco se han advertido diferencias. Este es un dato esperable, ya que el perfil de inmunogenicidad similar, es una exigencia de la EMA para su aprobación. La única excepción se da en el caso del BS de etanercept, Benepali®, que presenta menor inmunogenicidad (39), lo cual se ha atribuido a la forma en la que ésta ha sido evaluada (40). En el caso del BS de etanercpet GP1205, donde debido al diseño del estudio se realizan cambios múltiples del FR al BS y viceversa, tampoco se han constatado cambios.(36)

Inicialmente, existían dudas sobre si los métodos de determinación de ADA neutralizantes podrían no ser los mismos en el caso del CTP13 y de su BS. Se han publicado al menos dos estudios, uno en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (41) y otro en pacientes con enfermedades reumáticas (42), donde se observa que los anticuerpos anti-IFX de pacientes tratados con Remicade® reaccionan de forma cruzada con CTP13, lo que sugiere que los epítomos que influyen en la respuesta inmune son compartidos por ambos fármacos. En uno de estos estudios, también se estudió la reactividad cruzada contra anticuerpos

anti-Adalimumab no objetivándose ninguna reactividad cruzada (41). Otro estudio publicado recientemente en forma de resumen a congreso determina que también existe reactividad cruzada de los anticuerpos anti-Remicade®, no sólo con CTP-13, sino también con Flixabi® (43).

5. FARMACOVIGILANCIA

Los BS llevan más de 10 años comercializados en la UE y durante este tiempo sus sistemas de vigilancia no han identificado ninguna diferencia en la frecuencia y gravedad de efectos adversos entre los fármacos BS y sus FR. La vigilancia de la seguridad de los BS sigue los mismos requisitos que se aplican a todos los medicamentos biológicos (30).

Al solicitar la autorización de comercialización de un fármaco en la UE, los fabricantes deben presentar un plan de gestión de riesgos (PGR) para cada nuevo medicamento, incluidos los FB. Este plan debe adaptarse a cada fármaco e incluir farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos. En el caso de los BS, el PGR se basa en el conocimiento y la experiencia adquirida con el FR. En los informes públicos europeos de evaluación (EPAR) de los BS comercializados: CTP-13 (Remsima® e Inflectra®), Benepali® y Flixabi®, el PGR desarrollado por los fabricantes se consideró adecuado tras la evaluación de la EMA. No obstante, en el caso de CTP-13 el Comité de Evaluación del Riesgo de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, que se encarga de evaluar y supervisar la seguridad de los medicamentos humanos, recomienda al solicitante que además de la evaluación en los registros RABBIT y BSRBR-RA ya incluidos en el PGR, considerara la posibilidad de participar en otras bases de datos europeas disponibles con pacientes con AR (por ejemplo, en Suecia y España). Con Flixabi®, el CHMP solicitó la adición de inmunogenicidad como riesgo potencial en el PGR y un estudio que abordara este aspecto en pacientes EA y enfermedad de Crohn. Asimismo, cualquier medida que se aplique al FR debe ser también tenida en cuenta para el BS.

Otra medida adicional de farmacovigilancia implementada desde el 1 de enero de 2011 en los FB aprobados después de esa fecha, es que están sujetos a una vigilancia complementaria, siendo incluidos en un listado disponible en la página web de la EMA. Estos medicamentos son identificados mediante un símbolo en el prospecto, un triángulo negro, que indica: “Este medicamento está sujeto a un control adicional”.

La trazabilidad se define como la capacidad de seguimiento de cada lote de un medicamento en la cadena de distribución y suministro, que permite saber cuál ha sido administrado al paciente y asignar de forma específica el efecto adverso en caso de que este se produzca. Con el objetivo de preservar esta trazabilidad, los medicamentos biológicos (BS y FR) deberían prescribirse por marca, de modo que en caso de reacción adversa se pudiera identificar el número de lote del medicamento implicado. Con los sistemas actuales de prescripción, en una inmensa mayoría de los casos la trazabilidad está asegurada, pero tanto el médico prescriptor como el farmacéutico deben cerciorarse de que se realiza de una forma adecuada.

6. INTERCAMBIABILIDAD O “SWITCHING”

Con la disponibilidad de los BS para tratar a pacientes con enfermedades reumáticas, una de las cuestiones más controvertidas continúa siendo si en los pacientes con enfermedad estable o controlada se puede cambiar del FR al BS sin pérdida de eficacia ni aumento de efectos adversos. El tema de la sustitución o intercambiabilidad es tratado en el capítulo 5 de este libro, pero dado que es una cuestión que puede preocupar al clínico, se intentará aportar toda la evidencia publicada desde la comercialización del primer BS por la EMA, haciendo especial hincapié sobre los datos de BS de anti-TNF.

En dos informes de la CE, uno para profesionales y otro para pacientes se hace referencia a este aspecto. En el primer documento se indica: *“Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades competentes de cada país y están fuera del ámbito de la EMA y del CHMP. Para poder fundamentar sus decisiones, los Estados miembros disponen de acceso a la evaluación científica realizada por el CHMP y a la totalidad de la información presentada”*. *“Para cuestiones relacionadas con el cambio de un medicamento biológico a otro, los pacientes deberán consultar a su médico y farmacéutico (44)*. En el informe para pacientes se indica *“Toda decisión de intercambio terapéutico (cambiar un medicamento por otro) debe ser tomada por su médico consultándole a usted y teniendo en cuenta cualquier posible práctica establecida sobre el uso de medicamentos biológicos de su país. Para cualquier pregunta relativa al cambio de un medicamento biológico por otro, los pacientes deben consultar a su médico, farmacéutico o enfermero especializado”(45)*.

En la reciente guía para profesionales de la salud, desarrollada y publicada de forma conjunta por la EMA y la CE, se indica de forma literal: *“EMA does not regulate interchangeability, switching and substitution of a reference medicine by its biosimilar. These fall within the remit of EU Member States”*.(46). Es decir, la autorización de un BS, no significa que este pueda ser considerado como intercambiable con su FR.

En relación a la normativa española sobre sustitución e intercambiabilidad remito al lector a los capítulos 4 y 5 de este libro, donde se tratan estos temas de forma más detallada. Tan solo recordar, que según el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, deban constituir una excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico establecidos en el artículo 86 de dicha ley. En la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. En el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 se indica que no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor, los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos), entre otros. Existe controversia sobre si este artículo de la Ley sólo se aplica a las oficinas de farmacia y no al hospital. Debemos recordar que actualmente hay BS, como los de insulina que se comercializan en las oficinas de farmacia, por lo que sería un contrasentido que no se permitiese la sustitución en la oficina de farmacia y sí en el ámbito hospitalario. En este sentido, el posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre biosimilares, en su punto 8 indica: *“El uso óptimo de los BS requiere diálogo e interacción continuo entre médicos, farmacólogos y entidades reguladoras, con la intención de preservar el derecho a la salud de los pacientes, con el objetivo de ofertarles productos de calidad eficaces y seguros”* (23).

Por lo tanto, la intercambiabilidad (práctica médica de cambiar un medicamento por otro con el cual se espera lograr el mismo efecto en un determinado paciente y ante una determinada indicación, por iniciativa o con la aprobación del médico prescriptor) en contraposición a la sustitución (práctica de substituir el medicamento prescrito por otro equivalente por parte del farmacéutico en el acto de la

dispensación, sin previa consulta o sin conocimiento del médico prescriptor) debe ser una decisión clínica del médico tratante, realizada de forma individual, basada en la evidencia científica y con el conocimiento y consentimiento del paciente.

Desde la aprobación por la EMA del primer BS de un anticuerpo monoclonal en septiembre de 2013, se han realizado múltiples estudios de extensión de los ensayos clínicos de no inferioridad, utilizados para la aprobación de distintos BS, donde se evalúa el cambio del FR al BS, sin embargo el diseño de dichos estudios varía de forma considerable de un producto a otro (47). Casi todos ellos evalúan la transición del FR al BS (transición) y en muy pocos se examina el cambio simple (BS a FR y FR a BS después de la fase ciega del estudio) o cambios múltiples entre el BS y el FR. Según algunos autores, la mayoría de estos estudios, no reflejan la práctica clínica, en la que los pacientes pueden alternar repetidamente entre el FR y uno o más BS o entre BS de un mismo FR entre sí, y recuerdan que la evaluación de la inmunogenicidad en estos estudios puede no ser lo suficientemente sensible para excluir los posibles riesgos asociados con la práctica clínica de alternar entre fármacos biológicos que son muy similares (pero no idénticos) entre sí (47).

Se han realizado estudios de extensión abiertos de los ensayos PLANETRA (31) y PLANETAS (32) a 102 semanas tras la fase inicial de 54 semanas, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del cambio de FR al BS (33,34). Los pacientes inicialmente aleatorizados a CTP-13 continuaron con este mismo fármaco y los que recibieron inicialmente el FR cambiaron a CTP-13. En el estudio PLANETRA 302 de los 544 pacientes con AR que terminaron la fase inicial se enrolaron en la extensión, no observándose diferencia en las medidas de eficacia evaluadas, efectos adversos ni en la formación de ADA. Del mismo modo, en el estudio PLANETAS, 174 de los 210 pacientes que completaron la primera fase aceptaron participar en la fase de extensión, y tampoco se apreciaron diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad, aunque existía una pequeña disparidad numérica con un porcentaje mayor de efectos adversos y formación de ADA en el grupo con cambio del FR al BS 4,8 % vs 3,3 % y 27,4 % vs 23,3 % respectivamente. En el estudio inicial de no inferioridad del SB2, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir SB2 o el FR (Remicade®) hasta la semana 46 (35). En el estudio de extensión a 78 semanas, publicado en forma de resumen a congreso, se realizó una nueva randomización en la semana 54 a los pacientes

asignados inicialmente al FR para seguir con el FR o a cambiar a SB2, los pacientes aleatorizados en el estudio inicial a SB2 continuaron con SB2. Del grupo de FR inicial 94 cambiaron a SB2 y 101 continuaron con el FR, en la semana 78 el perfil de seguridad, eficacia e inmunogenicidad fue comparable entre los 3 grupos (SB2/SB2, FR/SB2 y FR/FR) (48). Debemos recordar que estos estudios de extensión no estaban diseñados para evaluar no inferioridad o equivalencia

También se ha publicado en forma de resumen a congreso la fase de extensión del ensayo clínico de Benepali® (SB4) en pacientes con AR (39). De los pacientes que concluyeron el estudio inicial, 254 (46% de los pacientes que terminaron el estudio inicial) se enrolaron en la fase de extensión. De estos 254 pacientes, 126 continuaron con SB2 y 119 cambiaron de FR a SB2, observándose una respuesta clínica, medidas de resultado informadas por los pacientes y datos de progresión radiológica comparables. En el resumen no se recogen datos de formación de ADA (49).

El estudio EGALITY, es un ensayo doble ciego de equivalencia en pacientes con psoriasis de Erelzi® (BS de etanercept) (36). Es un ejemplo de un diseño de cambios múltiples entre un BS y su FR. El diseño se realizó en 4 periodos: a) cribado, b) periodo de tratamiento 1 (semana 0-12) en el que los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir GP2015 (n=264) o FR (n= 267), c) periodo tratamiento 2 (semana 13-30) en el que los pacientes que habían alcanzado al menos una mejora del 50% en el PASI, fueron aleatorizados nuevamente a continuar con GP2015 o a una secuencia de tratamiento alternativo entre GP2015 y FR cada 6 semanas, y d) fase de extensión (semana 31-52) en el que los pacientes siguieron recibiendo el mismo tratamiento recibido durante las 6 semanas finales del período de tratamiento 2. En la semana 30 y en la semana 52 no se observaron diferencias en la variable de desenlace primaria, PASI 75 ni en ninguna otra de las variables de desenlace utilizadas. Asimismo se observó que los cambios múltiples entre BS y FR no incidían sobre ninguna de las variables estudiadas ni se objetivaban diferencias en inmunogenicidad y seguridad

Los BS de adalimumab, ABP 501 y SB5 también disponen de datos de extensión que evalúan eficacia del cambio del FR al BS. En el caso de ABP501, tras una fase inicial doble ciego de 24 semanas en la que se aleatorizó a 526 pacientes con AR (ABP 501 n=264 y FR n=262), se realizó una fase abierta, publicada en forma de resumen a congreso hasta la semana 68, que incluyó a 466 pacientes,

en la que los sujetos aleatorizados inicialmente a ABP501 mantuvieron dicho tratamiento, y los que recibieron el FR en la fase ciega cambiaron a ABP501 (n=237). En la evaluación, realizada a las 72 semanas, no se observaron diferencias en eficacia, seguridad ni inmunogenicidad entre el grupo que siguió con el BS y el grupo que cambió del FR al BS. En cuanto a SB5, solo se dispone de los datos del ensayo de no inferioridad inicial y de las extensiones abiertas en forma de resumen a congresos. El diseño de la fase abierta es la de un estudio de transición, con la particularidad que en la semana 24 los pacientes aleatorizados inicialmente al FR se realeatorizan a seguir con el FR o cambiar al BS hasta semana 52. Los resultados respecto a eficacia, seguridad e inmunogenicidad son comparables entre los 3 grupos (SB2-SB2, FR-FR y FR-SB2) (37,50).

Recientemente, se ha publicado un artículo con datos del registro DANBIO, donde se realizó la sustitución de Remicade® por CTP-13 no por razones médicas, sino porque una guía nacional obligó a realizar este cambio. En dicho estudio se recogen datos de 802 pacientes (403 AR, 279 EA y 120 Artritis psoriásica (APs)). No se observan cambios en las medidas de eficacia evaluadas 3 meses antes del cambio, en el momento del cambio y 3 meses tras este cambio. Las tasas de retención fueron ligeramente más bajas en la cohorte CT-P13 (84,4 %) versus la cohorte Remicade® histórica (86,6%), con una diferencia de riesgo absoluto ajustada de 3,4%. ($p=0,03$) (51). Los autores indican que la diferencia no es necesariamente atribuible a CT-P13, sino que también podría representar un "efecto nocebo", es decir, expectativas negativas hacia el fármaco (52,53)

En el campo de la Reumatología se han publicado también estudios con un número reducido de pacientes con distintas enfermedades reumáticas (entre 23-41 pacientes), en los que se realizó el cambio de FR a CTP-13 (54-57). En todos estos estudios, a excepción de uno, no se observan diferencias ni en variables clínicas ni en efectos adversos. En el estudio donde se observaban diferencias se incluyó un total de 23 pacientes en los que el cambio se había realizado por motivos regulatorios (55). En el momento del cambio, todos los pacientes estaban en remisión completa de la enfermedad. Después de un tiempo medio de 1,71 meses (rango 1-2) desde el inicio del BS se constató recidiva de enfermedad en 7 de 23 de los pacientes (30,43%). En los 7 pacientes se reintrodujo infliximab original produciéndose una mejoría en 5 de ellos. Los autores concluyen que la sustitución no debe basarse en motivos económicos o legales. No hacen referencia

al posible papel del efecto nocebo, como podemos inferir de sus conclusiones. También se han publicado múltiples estudios de intercambio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sin haberse visto modificaciones en el perfil de eficacia, seguridad e inmunogenicidad (24-27)

El estudio que parece haber confirmado la eficacia y seguridad del cambio del FR al BS es el Nor-Switch (58). Es un ensayo de inferioridad, aleatorizado, doble ciego financiado por las autoridades noruegas, de 52 semanas de duración. El objetivo primario del estudio fue evaluar si el cambio a CTP-13 no es inferior a Remicade®, respecto al no empeoramiento de la enfermedad siendo otros objetivos del estudio, evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de CT-P13 comparado con el FR y comparar la eficacia de CT-P13 con las medidas específicas de cada enfermedad. Se incluyeron un total de 482 pacientes, con distintas enfermedades (155 CD, 93 Colitis Ulcerosa, 91 espondiloartritis, 77 AR, 30 APs y 30 Ps) en tratamiento estable con Remicade® durante al menos 6 meses y se aleatorizaron a seguir con el FR o a cambiar a CTP-13 (FR n=241, CTP-13 n=241). Para la definición de empeoramiento se utilizaron medidas de desenlace estandarizadas para cada enfermedad, o mediante consenso entre médico y paciente de que la enfermedad había empeorado y necesitaba un cambio de tratamiento. Para demostrar la no inferioridad se eligió un margen de no inferioridad del 15 %. Se observó un empeoramiento de la enfermedad en 53 pacientes (26%) del grupo del FR y en 61 (30%) pacientes del grupo CT-P13. La diferencia ajustada de los tratamientos con un IC del 95% fue de -12,7% a 3,9%, dentro del margen especificado de no inferioridad del 15%, lo que demuestra que CTP-13 no es inferior al FR (Remicade®). Tampoco encontraron diferencias entre grupos en porcentaje de efectos adversos ni en medidas de desenlace estandarizadas. Respecto a la inmunogenicidad no se hallaron diferencias entre grupos en la aparición de ADA durante cualquier momento del estudio, siendo del 11% en el grupo del FR y del 13 % en el grupo de CTP-13. El estudio no estaba diseñado (no tenía el poder suficiente) para comparar las estrategias de tratamiento de forma individual en cada una de las enfermedades incluidas, de hecho en todas a excepción del grupo con espondiloartritis el IC para 95 % de empeoramiento de la enfermedad cruza el margen de no inferioridad predefinida del 15 %, por lo que no se pueden sacar conclusiones para cada una de las enfermedades, sin embargo el resultado del estudio apoya la idea de que el infliximab original puede ser sustituido por su BS CTP-13 sin comprometer eficacia y seguridad.

Estudios como el NOR-SWICHT y DANBIO (51,58) junto con actividades educativas y formativas dirigidas a médicos y pacientes son la clave para la aceptación y el uso de los BS. De hecho, hay ejemplos de que la formación e información de todas las partes implicadas puede conducir a implementar políticas de intercambiabilidad. Un primer ejemplo, es el plan que ha desarrollado la Asociación Danesa contra el Reumatismo para evitar las reticencias que expresaron los pacientes tras el cambio regulado a nivel nacional desde un FR al BS CTP-13. Este plan nacional ha sido implementado a lo largo del año 2016 y constaba de 4 partes: 1) Monitorización de eficacia y seguridad de los biológicos y los BS a nivel de lote, 2) Campaña de información dirigida a pacientes y profesionales de la salud, 3) Soluciones digitales para facilitar la notificación de efectos adversos por parte de los profesionales y los pacientes y 4) Vigilancia de la seguridad por parte de las autoridades. Asimismo, como parte del plan nacional se desarrollaron grupos de trabajo con el objetivo de incluir la perspectiva del paciente en futuras recomendaciones para el uso de fármacos biológicos y BS. Otro caso significativo es el Hospital de Southampton, en el que los servicios de Digestivo y Reumatología han desarrollado un programa de ganancias compartidas para implantar el cambio del FR a CTP-13 (59, 60). El programa se desarrolló de una forma consensuada, teniendo en cuenta a todas las partes implicadas, gestores, enfermeras, clínicos y pacientes. Se desarrollaron programas informativos para clínicos y pacientes. El cambio fue propuesto a 143 pacientes del servicio de Digestivo y 56 pacientes del servicio de Reumatología. El 100% de los pacientes a los que se propuso el cambio lo aceptó. En Reumatología, un 93% de los pacientes continuaba en tratamiento con Inflectra® a los 5 meses de haberse realizado el cambio. El número de pacientes que suspendió Inflectra® tras el cambio era parecido al número de pacientes que había interrumpido el tratamiento con Remicade® los 12 meses previos y no se detectaron diferencias en las variables clínicas evaluadas después del cambio (60). En el caso de Digestivo, tampoco se observan diferencias tras el cambio en variables clínicas, efectos adversos ni formación de ADA. Los autores señalan, que este tipo de acuerdos producen un ahorro de costes y permiten una inversión significativa en servicios médicos, manteniendo los resultados clínicos (59). Por desgracia, este tipo de acuerdos, posibles en el sistema británico son de complicada implantación, por no decir imposible en el sistema de salud español. Por otra parte, a diferencia de lo que ocurra en el estudio DANBIO, la forma en la que se desarrolló el programa hizo que no se produjera el efecto nocebo observado en el citado estudio.

Sin embargo, a pesar de toda la evidencia publicada, persisten las dudas sobre aspectos como la generalización de los datos de estos estudios a otros BS, la eficacia y la seguridad a largo plazo cuando se produzca el intercambio múltiple entre distintos BS de un mismo FR (47,61)

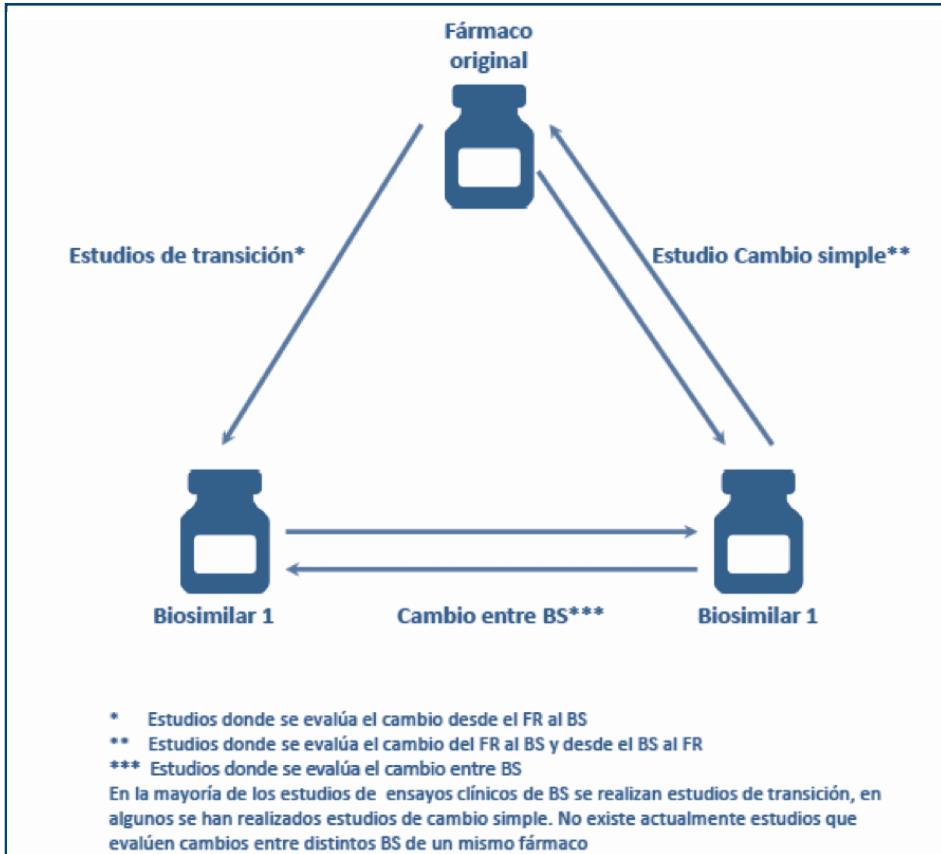
7. CONCLUSIONES

El primer fármaco BS en el campo de la Reumatología y otras enfermedades autoinmunes fue comercializado en Europa ya hace casi 4 años y actualmente disponemos de 8 BS en el mercado. Después de este tiempo y de su amplia utilización en la práctica clínica diaria, no se ha observado ninguna diferencia entre los FB y sus FR en relación a su eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Las reticencias iniciales respecto a la extrapolación de indicaciones han desaparecido y de hecho la utilización de los BS de infliximab es mucho más amplia en enfermedades extrapoladas (enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), que en aquellas en las que se realizaron los ensayos clínicos que llevaron a su comercialización (EA y AR)

La inmunogenicidad de los BS no parece diferir de la de sus FR, no habiéndose observado diferencias en ninguno de los estudios publicados sobre este aspecto. Debemos recordar que la inmunogenicidad es un efecto adverso raro y que es inherente a la naturaleza del proceso de fabricación de cualquier fármaco biológico, ya sea BS o de RF. Sin embargo, es un factor que debemos tener en cuenta, ya que los fármacos biológicos son susceptibles a dichos efectos y en ocasiones los cambios en el proceso de fabricación pueden producir divergencias, que podrían provocar la aparición de reacciones de inmunogenicidad no deseadas (62). Es aquí donde los clínicos debemos estar alerta, y notificar cualquier efecto no esperado, no sólo en los primeros años de comercialización de los FB, sino durante todo el tiempo de vida del fármaco. Por este motivo, se debe incidir sobre la farmacovigilancia, de acuerdo a las recomendaciones nacionales y de la UE.

La intercambialidad y sustitución es el aspecto que más debate ha creado desde la comercialización del primer BS de infliximab. Los estudios que han sido publicados posteriormente han ido despejando dudas y con la evidencia disponible, actualmente, la transición desde el infliximab original a su BS CTP-13 parece se-

gura y eficaz. Sin embargo, la extrapolación de estos datos de transición del original al CTP-13 a otros BS comercializados más tarde no está tan clara, aunque alguno como la reactividad cruzada entre los anticuerpos contra Remicade®, Inflectra® y Flixabi® orientan a que el perfil de seguridad es muy similar entre ambos. Los datos de otros BS de adalimumab e infliximab parecen ir en esta misma dirección, pero sólo disponemos de información en forma de comunica-



ciones a congresos. Por otra parte, una situación que hasta el momento no tiene respuesta, es que ocurrirá cuando estén disponibles en el mercado distintos BS de un mismo FR, ya que aunque existan resultados de comparabilidad entre cada BS de forma individual con su FR, no los hay de intercambiabilidad entre distintos BS, (figura 1). Para poder llevar a cabo cualquier iniciativa que fomente el intercambio entre el FR y su BS es fundamental la formación, información y coordinación de todas las partes implicadas en el proceso. Cualquier programa de intercambio debe tener como eje central la información al paciente de forma im-

parcial y realizarse con el convencimiento del clínico, pues es único modo de que este tipo de programas puedan tener éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Komaki Y, Yamada A, Komaki F et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- α agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017 May;79:4-16
2. Kelly CJ, Mir FA. Economics of biological therapies. *BMJ.* 2009;339:b3276)
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/05/WC500227100.pdf Acceso 25 junio 2017.
4. Asbjorn Mack. Norway, biosimilars in different funding systems. What works? *GaBI Journal.* 2015;4(2):90-2.
5. 2017 IMS Biosimilar report -The Impact of Biosimilar Competition in Europe http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9146 Acceso 5 junio 2017
6. http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication2.pdf Acceso 5 junio 2017.
7. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and syntheticDMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:198–206.
8. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST–RA database. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:
9. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2010–21. 1666–72.

10. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
11. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113-1136.
12. van der Heijde D1, Ramiro S1, Landewé R et al. .2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991.
13. <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf> Acceso 01 mayo 2017.
14. Thijs J Giezen, Cristina Avendaño-Solá, et al. Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016 (GaBI Journal). 2016;5(2):74-83.
15. <http://www.bsg.org.uk/clinical/news/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html> Acceso 1 mayo 2017
16. Danese S Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov;10(11):1362-1365.
17. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization.. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1548-50.
18. <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2014/03/ASBM-EuropeanSurvey-Brussels-FINAL.pdf> Acceso 5 mayo 2017.
19. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. 2016 Dec;30(6):585-592.

20. Narayanan S, Nag S. Likelihood of use and perception towards biosimilars in rheumatoid arthritis: a global survey of rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jan-Feb;34(1 Suppl 95):S9-11.
21. Improving biosimilars uptake: experience gained in Madrid, Spain Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2016;5(2):89-91.
22. The impact of biosimilar competition on price, volume and market share - update 2017 Published on: 05/05/2017, Last update: 08/05/2017. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9146&lang=en, Acceso 6 junio 2017.
23. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares *Reumatol Clin*. 2015 Sep-Oct;11(5):269-7.
24. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 Treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohn's Colitis*. 2016: 133-140.
25. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A).The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar.. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Feb;23(2):233-243.
26. Komaki Y, Yamada A, Komaki F et al Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1043-1057.
27. Radin M, Sciascia S, Roccatello D et al. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Feb;31(1):37-49.
28. European Medicines Agency:Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Acceso 6 junio 2017.

29. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Acceso 6 junio 2017.

30. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Acceso 6 junio 2017.

31. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–12.

32. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–20.

33. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):355-363.

34. Park W, Yoo DH, Miranda P et al.- Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):346-354.

35. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):58-64.

36. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S et al. EGALITY study: A confirmatory, randomised, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, versus the originator product in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis), *Br J Dermatol.* 2017 Apr;176(4):928-938..

37. Cohen S, Genovese MC, Choy E et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun 5. pii: annrheumdis-2016-210459. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210459. Epub ahead of print

38. Blauvelt A, Fowler J Jr, Schuck E et al. A randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of a proposed adalimumab biosimilar (GP2017) with originator adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* June 2017. Vol 76, Issue 6, Supplement 1, Page AB22.

39. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):51-57.

40. Emery P, Vencovský J, Kang JW, Ghil J. Confirmation on the immunogenicity assay used in the SB4 phase III study: response to the comments by Meacci et al. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul;75(7):e40.

41. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut.* 2016 Jul;65(7):1132-8.

42. Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1693-6.

43. Fiorino M.B, Ruiz-Agüello .A, Maguregui et al Antibodies to infliximab in patients treated with either the reference biologic or the biosimilar CT-P13 show identical reactivity towards biosimilars CT-P13 and SB2 in inflammatory bowel disease et al) *J Crohns Colitis* (2017) 11 (suppl_1): S403-S404.

44. Lo que debe saber sobre los medicamentos Biosimilares. EMA/83780572011) de 27 de septiembre de 2012. Acceso 10 junio 2017.
45. Qué necesito saber sobre los Información para pacientes Medicamentos Biosimilares. UE Ref. Ares(2016)6997701 - 15/12/2016.
46. Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/05/WC500226758.pdf. Acceso 10 junio 2017.
47. Faccin F, Tebbey P, Alexander E et al. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars., *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Dec;16(12):1445-1453.
48. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N et al. Comparable Safety and Immunogenicity and Sustained Efficacy after Transition to SB2 (An Infliximab Biosimilar) Vs Ongoing Reference Infliximab (Remicade®) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of Phase III Transition Study *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
49. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Cheong SY, Ghil J. Additional Efficacy Results of SB4 (Etanercept Biosimilar) up to Week 100: Comparison Between Continuing SB4 and Switching from Reference Etanercept (Enbrel®) to SB4 *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
50. Cohen S, Pablos JL, Zhang N, Rizzo W, Muller G, Padmanaban D, Kivitz A, Matsumoto AK, Kaur P. ABP 501 Long-Term Safety/Efficacy: Interim Results from an Open-Label Extension Study . *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
51. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG et al A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry., *Ann Rheum Dis*. 2017 May 4. pii: annrheumdis-2016-210742. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742. [Epub ahead of print]
52. Bingel U. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA*. 2014 Aug 20;312(7):693-4.

53. Planès S, Villier C, Mallaret M. The placebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00208.

54. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli et al Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study.. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):419-42.

55. Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F et al. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases. Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1677-1683. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Oct;16(10):1311-2.

56. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1677-83.

57. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol.* 2017 Mar;27(2):237-245.

58. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 May 11. pii: S0140-6736(17)30068-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. [Epub ahead of print]

59. Razanskaite V, Bettey M, Downey L et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):690-696.

60. Holroyd C, Parker L, Bennett S et al. Switching to Biosimilar Infliximab: Real-World Data from the Southampton Biologic Therapies Review Service. *Rheumatology (Oxford)* (2016) 55 (suppl_1): i60-i61.

61. Jonathan Kay J, Winthrop KL. Pharmacotherapy: Biosimilar switching “To set a form upon desired change. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Jun 1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.79. [Epub ahead of print]

62. Casadevall N, Flossmann O, Hunt D. Evolution of biological agents: how established drugs can become less safe. *BMJ.* 2017 Apr 27;357:j1707. doi:0.1136/bmj.j1707.



**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES,
VISIÓN DE LOS PACIENTES**

Antonio Bernal Jiménez · Jorge Hinojosa Bolívar



ANTONIO BERNAL JIMÉNEZ

Antonio Bernal Jiménez, nacido en Barcelona el 9 de octubre de 1958. Dedicado al mundo comercial desde la edad de 18 años, cursando diferentes niveles de cursos sobre estrategias comerciales y técnicas de comunicación verbal y no verbal en las ventas. Termina ocupando el cargo de gerente de su propia empresa a la edad de 40 años por causa de una cirrosis, causada por una hepatitis C, no diagnosticada a tiempo, es sometido a un trasplante hepático. La situación familiar es casado y con dos hijos, en ese momento. Como causa de los efectos secundarios de la Hepatitis C, pasa a la situación de Invalidez Permanente Absoluta, situación en la que queda ya definitivamente tras el trasplante al padecer recidiva del VHC. Dos años después del trasplante, comienza a colaborar con una asociación de trasplantados, con el fin de fomentar la donación de órganos y realizar voluntariado en hospitales para animar a pacientes en listas de espera. Hace 10 años y representando a la asociación con la que colabora forma parte del comité que pone en marcha la Federación nacional de Enfermos y trasplantados Hepáticos, pasando tras su fundación a formar parte de su junta directiva y a su junta de trabajo. Después de 6 años y tras tomarse uno de descanso, es elegido presidente por la asamblea de la FNETH y cambia la prioridad de los objetivos, dedicando los esfuerzos de sus asociaciones a evitar que los pacientes lleguen al trasplante, a través de su diagnóstico precoz y la curación de la hepatitis C, principal causa de trasplante hepático. Desde el mes marzo y en asamblea general asume la presidencia de la ALIANZA GENERAL DE PACIENTES, que engloba a las principales federaciones de pacientes de todas las patologías de carácter nacional.



JORGE HINOJOSA BOLÍVAR

Nacido en Córdoba. Licenciado en derecho por la Universidad de Córdoba. Abogado del Ilustre Colegio de Abogados de Madrid - ICAM. Ha sido Secretario General de la Unión de Consumidores de España- UCE, Director del Instituto de Estudios Farmaceuticos-IEF y miembro del Consejo Económico y Social del Reino de España – CES. En la actualidad gerente de la Alianza General de Pacientes y director de public affairs y compliance officer del grupo de comunicación Weare-u.

Abordar un tema de esta naturaleza, exige partir de una premisa básica: El Sistema Nacional de Salud, debe ser sostenible, equitativo y universal para todos los pacientes, sin diferencias de áreas sanitarias o comunidades autónomas.

1. LOS PACIENTES ANTE LA INNOVACIÓN.

La llegada de medicamentos innovadores ha supuesto para los pacientes una nueva etapa de esperanza, los logros están siendo muy importantes en distintas patologías. Los precios de estos medicamentos innovadores esta siendo el gran inconveniente para su introducción y aplicación a los pacientes. Los presupuestos autonómicos que continúan recortando en farmacia son cada vez mas conscientes de la necesidad de la incorporación de la innovación, pero intentan retrasar y restringir su aplicación.

El acceso a los tratamientos más innovadores es un derecho de los pacientes y además redundaría en la equidad en la distribución territorial del Estado. En este sentido, los pacientes deberían poder acceder a los medicamentos biológicos y biosimilares en igualdad de condiciones, independientemente de dónde se sitúe su residencia.

Los pacientes son los primeros interesados en el que se fomente la innovación, y sería importante que se garantice que el paciente sea parte activa en la investigación y desarrollo de medicamentos biológicos y biosimilares.

2. COMPROMISO DEL PACIENTE CON LA SOSTENIBILIDAD

La sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) es un objetivo de interés común para pacientes, médicos y administraciones sanitarias. Pero la sostenibilidad no debería reducirse a su dimensión económica ni a que, como consecuencia de ella, se adoptasen meras políticas de precios, que minusvalorasen los resultados en salud y no considerasen otros costes directos e indirectos (número de ingresos y reingresos hospitalarios, duración de los procesos asistenciales, gastos por cuidados a cargo de las familias, gasto en prestaciones por incapacidad temporal, sufrimiento personal y familiar, etc.).

Tampoco serían aceptables políticas que llegasen a convertir el principio de coste/eficiencia en un argumento sistemático para implantar recortes generalizados en el acceso de los pacientes a los medicamentos biológicos.

Partiendo de que es necesario asumir los costes de la calidad, es conveniente tratar de reducirlos, para lo cual es indispensable fomentar la competencia entre biológicos originales y biosimilares. Ello permitiría generar ahorros y así contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario, además de posibilitar la extensión de los tratamientos innovadores.

También sería conveniente disponer de indicadores fiables sobre resultados en salud. Entre las mejores herramientas disponibles hay que destacar los registros de pacientes que, a día de hoy, están pendientes de regulación.

Los pacientes en general no , pero si las asociaciones de pacientes nos hemos preocupado de conocer como se van a ir incorporando los biosimilares a los tratamientos de los pacientes y también aceptamos las condiciones impuestas.

3. RELACIÓN ENTRE MÉDICO Y PACIENTE

La humanización es un principio inspirador de la política sanitaria, que también habría de aplicarse siempre en los tratamientos con biológicos o biosimilares.

El debate en torno a los medicamentos biológicos y biosimilares debería estar más abierto a la participación de médicos y pacientes y habría de centrarse en implantar aquellas garantías que sean precisas para conseguir que con los tratamientos se obtengan los mejores resultados en salud. Estas garantías deberían ser la cuestión básica y no los medicamentos biológicos o los biosimilares, puesto que está fuera de toda duda la seguridad, la calidad y la eficacia de todos ellos, una vez autorizados por la EMA.

Si se cambiase el medicamento biológico prescrito por el médico por otro, y ese cambio se impusiera de modo automático al paciente, sin informarle y marginando al clínico, estaríamos ante un grave retroceso, que conduciría a la deshumanización de la Sanidad.

La introducción de los medicamentos biosimilares, por razones clínicas, debería ser gradual, producirse bajo el control de los médicos y de acuerdo con el paciente —informado y empoderado— tanto a efectos de iniciación como de continuidad de los tratamientos. Al médico y al paciente debe corresponder la decisión en última instancia.

El paciente debe ser parte activa del tratamiento, conocer bien sus derechos y obligaciones y compartir objetivos y estrategias con el médico. En caso que se produzcan irregularidades o problemas, deberá, igual que el médico denunciarlos. En este sentido, sería aconsejable que las Organizaciones de Pacientes y las Sociedades Científicas que comparten responsabilidades, fortalezcan su trabajo conjunto para denunciar en estos casos con apoyo mutuo.

Los Biosimilares se aplicaran en tratamientos de inicio, mientras que se mantendrá el tratamiento con el biológico original a aquellos pacientes ya en tratamiento. Solo por prescripción del medico y tras haberlo consensuado con el paciente se podrá realizar el cambio de un biosimilar por un biológico.

4. ENTORNO NORMATIVO Y DE GARANTÍAS

Algunas medidas administrativas podrían interferir seriamente en el normal desarrollo de la relación entre médico y paciente; una relación en la que se generan derechos y obligaciones reconocidos y especialmente protegidos por el Convenio Internacional de Derechos Humanos y Biomedicina de 1997, así como por la Ley 41/2002, Básica de Autonomía del Paciente.

Los derechos de los pacientes y de los médicos podrían verse lesionados por decisiones administrativas (circulares, protocolos) o acuerdos de Comisiones autonómicas y hospitalarias, que impidiesen o dificultasen la prescripción de biológicos. En particular, debería velarse por que los acuerdos de Comités autonómicos y hospitalarios se atengan a los criterios fijados por la EMA, la AEMPS, en los IPT o las decisiones de financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Quienes con acuerdos o decisiones sustituyan al médico en su función prescriptora deberían asumir las responsabilidades legales que pudieran derivarse de eventuales efectos adversos.

Debe respetarse la prescripción por denominación comercial, tal y como exigen la normativa comunitaria y la española, siendo necesario aplicar en los tratamientos criterios estrictos en materia de farmacovigilancia y de trazabilidad.

Aunque la legislación vigente prohíbe sustituir un biológico por otro, salvo autorización del médico, esta prohibición no siempre se respeta. Así podría suceder si se aplicase la llamada "intercambiabilidad automática o masiva" o la "prescripción por ordenador". Por otra parte, hay quienes ponen en cuestión la Orden SCO/2874/2007 y la Nota Técnica de la AEMPS de 24 de abril de 2009, por lo que es urgente que las Autoridades Sanitarias pongan fin a esta situación, velando por el cumplimiento efectivo de la ley y que se clarifique que la no sustitución se ha de aplicar también en el ámbito hospitalario.

Mantener a un paciente estable requiere constancia y cuesta mucho esfuerzo. Por ello, no sería admisible que se le cambiase el tratamiento en base a meros criterios economicistas, poco sensibles a los resultados en salud y a la calidad de vida del paciente. Si un tratamiento obtiene la respuesta clínica esperada, no debería imponerse un cambio. Es fundamental adaptar, en todo caso, el tratamiento al paciente de una forma personalizada.

5. EL EMPODERAMIENTO DEL PACIENTE

Decir que el paciente se encuentra en el centro del Sistema es un argumento utilizado por todos para definir los objetivos que se persiguen. Pero no necesariamente hacen referencia a la necesidad de participación del paciente en el sistema, y en muchas ocasiones, más que el centro del Sistema es la diana en la que se proyectan deseos de otros.

Tradicionalmente la participación del paciente se ha visto como la colaboración del propio ciudadano en su salud. Aprendizaje, formación y cooperación con los profesionales para obtener el mejor resultado para su salud. Hablamos de un paciente experto que contribuye a la adherencia, a la sostenibilidad y la eficiencia del sistema. Las Escuelas de Salud vinieron a dar un salto en la participación del paciente. Estos pacientes compartían su patología, junto a los formadores y la puesta en común con los profesionales. Avanzando en la participación y ganando espacios, con un alto impulso por parte de las Comunidades Autónomas y la red de Escuelas Públicas de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad.

Por otra parte, las nuevas tecnologías de la comunicación vinieron a suponer un salto significativo. Un salto cuantitativo y cualitativo en la participación del paciente. Aplicaciones y redes sociales permitieron un mayor acercamiento, comodidad y nuevas herramientas, unas en la dirección del autocuidado y otras desde el punto de vista colectivo. También trajeron riesgos de contagio en la información poco acreditada o poco contrastada, unos riesgos que comparte la sociedad en su conjunto. Nadie discute hoy el uso de las mismas.

Con la transformación del Sistema Nacional de Salud, los pacientes como ciudadanos han alcanzado mejores niveles de educación y formación. Ello permite afrontar nuevos retos, como pasar de una visión de atención de agudos a un sis-

tema de atención a la cronicidad; de un sistema paternalista a un sistema participativo.

Así pues, el empoderamiento del paciente emerge como nuevo valor que ha de ser protegido e impulsado. Empoderamiento individual bajo la fórmula del paciente activo y sobre todo hemos de impulsar el empoderamiento colectivo.

Empoderamiento colectivo que precisa modificaciones legislativas, cambios organizativos y sobre todo una nueva cultura de participación y solidaridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP): “Declaración conjunta de médicos y pacientes sobre los tratamientos con medicamentos biológicos originales y biosimilares”. Encuentros entre médicos y pacientes sobre medicamentos biológicos. Madrid, 29 de marzo y 26 de abril de 2017.
2. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid y Alianza General de Pacientes: “Medicamentos biológicos. Declaración conjunta del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid y la Alianza General de Pacientes”. 15 de marzo de 2017.
3. Alianza General de Pacientes (2017) “20 Derechos de los pacientes ante los medicamentos biológicos/biosimilares”, 24 de enero de 2017. [En línea] Disponible en: <http://contenidos-files.com/Pdf/20DerechosBasicos.pdf>
4. Constitución Española (artículos 9, 14, 139 y 149)
5. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (artículos 3.2 y 16.1)
6. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (artículo 23.2)
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (artículos 79, 86 y concordantes)

8. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

9. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (artículos 2, 3, 4, 10.2)

10. Código de Deontología Médica (artículo 16.1)

A complex, light blue protein structure is rendered in the background, showing various loops and helices. The text is overlaid on this structure.

LA “TOMA DE DECISIONES COMPARTIDAS” COMO MODELO EN LA RELACIÓN DEL PACIENTE CON EL PROFESIONAL SANITARIO Y LA ADMINISTRACIÓN, ANTE LA DISYUNTIVA BIOLÓGICO-BIOSIMILAR

Jose Luis Baquero Úbeda



JOSE LUIS BAQUERO ÚBEDA

Jose Luis Baquero Úbeda es licenciado en veterinaria y doctor *cum laude* en medicina por la Universidad Complutense de Madrid (UCM), además de postgrado universitario en marketing farmacéutico por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED); y master MBA en dirección empresarial y marketing por la Escuela Superior de Gestión Comercial y Marketing (ESIC).

Tiene una experiencia de más de 20 años en la industria farmacéutica habiendo ocupado posiciones directivas y es fundador de Scientia Salus.

Editor de cuatro revistas científicas y diversos libros, es autor de numerosas comunicaciones orales y en forma de poster en congresos, así como de artículos y capítulos; además de director en distintos cursos de formación médica continuada.

En la actualidad desarrolla la labor de asesor científico de la Asociación Española de Trasplantados y es vicepresidente electo del Foro Español de Pacientes, donde actúa como coordinador científico. En ambos casos ejerce su labor de forma voluntaria.

La enfermedad no define a la persona. La enfermedad puede llegar a tener una gran importancia en la vida de quien la padece, pero no dejará de ser un individuo de una gran complejidad y riqueza, que no merece ser etiquetado solo como "enfermo de". Se trata de una circunstancia.

Solo por razones lingüísticas me referiré en el capítulo con el término "paciente" o "enfermo" (incluso "afectados"), pero en el sentido más amplio de la persona.

1. INTRODUCCIÓN

La **tecnomedicina** ha propiciado sin duda impresionantes avances en el ámbito de la salud; pero se ha venido centrando en la enfermedad y esto, ha derivado a que lo hagan también los profesionales y la administración, alejándose del paciente en sentido global como principal sujeto.

No obstante, tal como dijera el doctor Albert Jovell, fundador y primer presidente del Foro Español de Pacientes, "*lo importante es el enfermo, no la enfermedad*"¹, debiendo ser él, en cada caso concreto, el centro de la atención (**personalización**).

La **incertidumbre** envuelve a la enfermedad y por ello, los afectados (pacientes y personas de su entorno), los profesionales sanitarios y la administración, se ven obligados a tomar decisiones comprometidas. Por poner un ejemplo, los efectos secundarios producidos por los medicamentos han estado siempre asociados a estos, en mayor o menor medida. De hecho surgen voces críticas como el doctor Bégaud, quien asegura que llegan a causar más muertes al año, que las producidas por accidentes de tráfico², o que son la tercera causa de muerte en EEUU y Europa después de las patologías cardiacas y el cáncer, como aseguran el doctor Gøtzsche³ y otros⁴, lo que demuestra que el balance riesgo/beneficio no es exacto ni predecible.

Recayendo el riesgo sobre el paciente, le legitima a este moralmente a participar de las decisiones que le atañen, pero además tal como expresa la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos

y obligaciones en materia de información y documentación clínica: *“toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios”* y *“todo profesional que interviene en la actividad asistencial está obligado no sólo a la correcta prestación de sus técnicas, sino al cumplimiento de los deberes de información y de documentación clínica, y al respeto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente”*, queda reconocido en España el **empoderamiento** del paciente como un derecho, dándole la capacidad para decidir y resolver problemas, debidamente informado y aplicando un razonamiento crítico junto a los profesionales de la salud y la administración, quienes le prestarán apoyo.

(Los términos *“empoderar”* y *“empoderamiento”* están aceptados por la Real Academia Española, procedentes del anglicismo *“to empower”* y *“empowering”*, para referirse a *“conceder poder para que, mediante su autogestión, el individuo y colectivo, mejore sus condiciones de vida”*, lo que resulta difícil expresarse de otra manera en una sola palabra, pues no es sinónimo exacto de *“apoderar”*⁵).

Por todo ello, la *toma de decisiones compartidas* es un derecho que como modelo, pretende salvaguardar la equidad y justicia en la relación entre el paciente y el profesional sanitario; así como con la administración.

La *toma de decisiones compartidas* precisa de tres pasos⁶:

1. Información veraz, adecuada y bidireccional, entre los interlocutores.
2. Discusión honesta y crítica, valorando las distintas opciones para satisfacer los objetivos acordados en conjunto.
3. Alcanzar una decisión y compromisos, consensuados.

2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El paciente ha sido siempre el **“centro de atención”** del profesional sanitario, ¿pero lo es solo como justificación de su quehacer? (cómo lo es el fuego para el bombero). Efectivamente no, ha de referirse a ser considerado como parte principal en el establecimiento de los objetivos, la toma de decisiones y su implicación en las acciones.

El papel del paciente en *la toma de decisiones compartidas*, ha variado consecuencia de la evolución de la sociedad, siendo al principio un mero receptor pasivo, hasta llegar a ser el agente activo en la actualidad⁷; pasando del modelo paternalista, al autonomista; lo que está suponiendo una transformación a los tres niveles:

1- El paciente. En un principio era un mero observador de sus circunstancias, considerándose al paciente incapaz de tomar decisiones, infantilizando su dependencia. No obstante, fue transformándose paulatinamente a un papel desde receptor **pasivo**, sobre el que las decisiones eran tomadas prácticamente solo por los demás; hasta mediados del siglo XX en el que se ha ido reconociendo la autonomía del paciente y su papel activo (**paciente activo**). Puede considerarse la primera Carta de Derechos del Paciente por la Asociación Americana de Hospitales del año 1973, como inicio de la autonomía, consecuencia de una sociedad democrática cada vez más desarrollada y surgiendo las primeras asociaciones de pacientes, como agentes negociadores de sus derechos⁸.

2- El profesional sanitario. Tras el periodo en el que se consideraba como origen de la enfermedad a razones mitológicas, divinas o espirituales y él actuaba como **guía**; podemos considerar la escuela hipocrática griega como el origen de la actual medicina (allá por el año 500 a.C.), pasando a ser **tutor** tomando las decisiones unilateralmente; para en la actualidad transformarse en su **asesor**, basándose en una cuidadosa revisión de la evidencia, ofreciendo sus conocimientos y consejos, pero siendo las decisiones bilaterales y compartidas. Dejar al paciente solo (autonomismo extremo como promueve la “**decisión informada**”), podría ser eludir responsabilidades por parte del profesional.

3- La administración, que de una visión **vertical**, ha ido evolucionando hasta centrar la atención en el paciente y la ciudadanía, con una perspectiva **horizontal**, adaptándose al tipo de relaciones propias de sujetos activos en sociedades democráticas desarrolladas, atendiendo los objetivos del paciente, afectados y ciudadanía; ha tenido que pasar a coordinar un abordaje multidisciplinario en la mayoría de los casos y a negociar la toma de decisiones colectivas.

3. SITUACIÓN ACTUAL

El paciente puede necesitar pasar de un modelo a otro (paternalista - *toma de decisiones compartidas* - decisión informada) en función de la situación⁶, pero existen evidencias que demuestran que la mayoría de los pacientes desean más información de la que reciben y una mayor participación en la toma de decisiones⁹⁻¹¹.

Facilitar la participación del paciente en *la toma de decisiones compartidas* se justifica en razones éticas y legales, siendo preciso para hacer una buena práctica por todo profesional sanitario.

En todo caso por parte del paciente y su asociacionismo no solo existen derechos, sino que se hace necesaria asumir deberes y adquirir responsabilidades (autocuidado, sostenibilidad, solidaridad, etc.).

De hecho el modelo autonómico como describe Siegler¹², tiene tres importantes condicionantes:

- 1- La necesaria contención del gasto, administrando con eficiencia los recursos sanitarios para garantizar la sostenibilidad.
- 2- Analizar cuidadosamente los riesgos y posibles beneficios de cada intervención de uno/os, ante su repercusión social.
- 3- Equilibrar las necesidades y los deseos de uno/os, teniendo en cuenta la justicia social.

La universalización de internet, ha hecho surgir la figura del “*Dr. Google*”, cuya consulta está abierta las 24 horas del día, los 365 días del año, resultando un contacto privado y más accesible que en general los profesionales reales; y aunque ciertamente trae el riesgo de adquirir información poco veraz, de sobreinformarse o de no comprender y sacar conclusiones inadecuadas (**infoxicación**, en suma); forma e informa al paciente y su entorno, haciéndoles cada vez más exigentes.

La toma de decisiones compartidas solo puede alcanzarse en un marco de confianza, respeto y compromiso.

Para que la participación del paciente en la toma de decisiones compartidas pase a formar parte de la práctica clínica diaria, debe ser adoptada por la comunidad sanitaria, estableciéndose como parte de los procedimientos de trabajo e incluyéndose en los programas educativos y formativos de los profesionales⁹, labrando un **estilo afectivo**¹³ y como ya dijera antes el profesor Laín Entralgo, *“más allá de todo doctrinarismo, el buen médico ha sido siempre amigo del enfermo, de cada enfermo”*¹⁴.

Se ha demostrado que la participación de los pacientes en *la toma de decisiones compartidas*, minimiza riesgos, mejora la calidad de la atención¹⁵ y es complemento necesario a la utilización de **guías de práctica clínica**¹⁶, pues su colaboración permite personalizar los tratamientos de cada individuo, adaptándolos a sus condiciones de vida, aumentando su seguridad y comprometiéndole con la adherencia al mismo, lo que tendrá efectos positivos en su recuperación y eficiencia de los recursos invertidos.

El modelo hipocrático del **contrato social** tradicional, es hoy insuficiente para responder a los retos sociales y plantea la necesidad de adaptarlo a un nuevo código de valores que fundamente el profesionalismo, referido a la trasmisión de información, conocimiento, al individuo y la sociedad, estando a su servicio¹⁷.

Además, los deseos de profesionales y pacientes, están subordinados a las directrices de los administradores, lo que frecuentemente les llevará a unirse en contra de determinadas condiciones que puedan perjudicar la calidad (la restricción de tiempo y de recursos, el exceso de tareas, la merma de los derechos, etc.).

4. EL PAPEL DEL ASOCIACIONISMO DE PACIENTES

Es verdad que todos somos o seremos enfermos y que *“te puede pasar a ti”* como titula una de sus obras el doctor Jovell¹⁸, pero solo están legitimados para representar a los pacientes quienes tras un proceso democrático, han sido elegidos por ese colectivo a tal efecto. Asumir dicho papel por cualquiera, incluido con la mejor de las intenciones, un profesional sanitario, el representante político o una sola persona por su condición de paciente, sería una trasgresión e intrusismo.

Un objetivo clave del asociacionismo de pacientes es la participación en *la toma de decisiones compartidas* buscando la **atención global** del paciente, pues la salud no es solo la ausencia de enfermedad, sino que debe entenderse como un estado de bienestar físico, psíquico y social, tal como define la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹, que puede llevarnos a tener que implicar a diferentes ámbitos de la Administración, como ocurre ante la creciente demanda de **atención sociosanitaria** emparejada a las patologías crónicas, siendo precisos recursos por Sanidad, por Servicios Sociales e incluso, otros.

Las **guías de práctica clínica** son elaboradas de forma multidisciplinaria y cuentan con la participación de expertos que señalan la más efectiva elección, en términos generales. No obstante también la experiencia y conocimientos que tienen los pacientes acerca de sus problemas de salud resultan de gran ayuda para la elaboración de estas²⁰. Pero en todo caso no deben considerarse como un corsé, sino que son una orientación referida a un “paciente promedio”, que admite variaciones para su mejor adaptación al paciente concreto.

Defender los derechos de los pacientes, es hacerlo de nosotros mismos. La salud es uno de los elementos más valorados por la ciudadanía y por ello, no deja margen para el error. Por lo que el servicio de los profesionales y la Administración en la materia, ha de ser excelente, con dos componentes fundamentales: conocimiento y valores morales²¹.

Avanzar en un modelo de *toma de decisiones compartidas* menos paternalista, facilitando la participación de los pacientes a través de sus representantes en las políticas sanitarias, alinea estas, con las necesidades de la población, ayudando a su eficiencia y a fomentar los hábitos saludables, la autogestión y el autocuidado, de vital trascendencia en la creciente población aquejada de **patología crónica**, muchos de ellos con pluripatología, que demandan y demandarán aún más, gran parte de los recursos del sistema²².

Unos usuarios más informados y responsables optimizaran el sistema, siendo ya un hecho irrenunciable la incorporación del paciente como agente activo en el sistema sanitario, para tener su colaboración y corresponsabilizarle de la sostenibilidad del sistema de salud. Si no se les diera capacidad de decisión ¿se les podría exigir responsabilidades?

La salud de la población es mucho mejor en las sociedades igualitarias y, por lo tanto, las políticas sanitarias deben orientarse a corregir las desigualdades¹⁸.

Progresivamente las asociaciones de pacientes cobran mayor importancia en la sociedad pues su implicación en el sistema sanitario aumenta su eficacia y eficiencia, mejorando además, la relación profesional-paciente y Administración-paciente.

5. LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDAS EN EL ENTORNO BIOLÓGICO INNOVADOR –BIOLÓGICO BIOSIMILAR

No cabe duda que debe propiciarse por la Administración, los adecuados incentivos para mantener el atractivo y garantizar la investigación de nuevas moléculas; pero esto no está reñido con las actuales condiciones del entorno que precisa una mayor racionalización del gasto.

La elección de un tratamiento, en un paciente nuevo o en el que no se obtiene la respuesta deseada tras otra terapia, debe ajustarse a las características particulares de cada caso concreto; y de ahí que *la toma de decisiones compartidas* deba hacerse orientado por el médico prescriptor en base a factores de riesgo y pronósticos del paciente, pero buscando la alternativa consensuada más eficiente posible.

Desgraciadamente los diferentes intereses económicos de las partes implicadas les hacen jugar un papel “competitivo” que contribuye a la desinformación, reñida con *la toma de decisiones compartidas*, tanto del profesional como del paciente.

Es básico comprender que un medicamento biosimilar es también un medicamento biológico, no idéntico al original de referencia y con características propias (excipientes, medios de administración, etc.), que ha demostrado que no existen diferencias significativas en la calidad, eficacia y seguridad del principio activo, avalado mediante pruebas fisicoquímicas y de actividad biológica altamente sensibles, además de ensayos clínicos comparativos de eficacia y seguridad en pacientes, pero que junto a un precio más bajo, puede traer interesantes innovaciones²³.

Concretamente en estos casos, la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, establece que los medicamentos biosomilares constituyen excepción a la posible

sustitución por el farmacéutico, con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; de forma que los medicamentos biológicos solo pueden ser sustituidos por el médico prescriptor, lo que en el caso de los biológicos de referencia y biológicos biosimilares, afecta al cambio entre unos y otros, o entre ellos mismos.

La disposición de biológicos biosimilares, suponen una oportunidad para los pacientes, profesionales y Administración, por diversas razones²³:

- Su menor precio puede ayudar a la sostenibilidad del actual sistema de financiación, pues un mismo presupuesto puede cubrir más tratamientos y en la práctica actual en la que resulta necesaria la contención del gasto, facilita el acceso de mayor número de pacientes a las terapias biológicas.
- Al no tratarse de moléculas ni medios de aplicación idénticos, amplían el arsenal terapéutico. Además frecuentemente se acompañan de innovaciones que pueden facilitar su aplicación ajustándose mejor a determinados pacientes (personalización).
- En algunos casos han variado los excipientes, evitando la aparición de efectos adversos que se asociaban al medicamento original.

Por ello, el paciente y sus organizaciones esperan tener con los biológicos biosimilares, un más fácil acceso a las terapias biológicas, además de que permitirá junto a los biológicos innovadores, cubrir una mayor diversidad de pacientes (personalización) y ante la falta de respuesta adecuada con terapias tradicionales, promoverá la utilización de biológicos biosimilares o biológicos innovadores según se ajusten mejor a cada caso.

6. CASO PRÁCTICO EN LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDAS ANTE LA DISYUNTIVA, BIOLÓGICO INNOVADOR –BIOLÓGICO BIOSIMILAR

Nos apoyaremos en el caso de una mujer (María) de 61 años con artritis reumatoide (AR) al iniciarse la terapia biológica.

La AR es una enfermedad crónica autoinmune, de causa desconocida que cursa con la inflamación de las articulaciones, acompañado de dolor; dando lugar a erosiones óseas, destrucción progresiva y deformidad; y que puede afectar también a otros órganos (piel, ojos, pulmones, riñones y corazón, principalmente), lo que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente, afectándole física, emocional y laboral/socialmente.

Como paciente crónica, tiene una reumatóloga de referencia responsable de su caso, así como una enfermera que la atienden de forma habitual; a las que identifica perfectamente y con las que ha llegado a establecer un vínculo de gran confianza.

Además de haber sido diagnosticada de AR hace 6 años, María tiene hipertensión arterial y es tratada desde hace muchos años por su médica de atención primaria, quien conoce la situación y apoya la labor de la especialista en los seguimientos periódicos, insistiendo en todas las visitas, en la importancia de seguir de forma estricta los tratamientos establecidos, animándola a que ante cualquier incidencia vaya a verla. Además se le cita periódicamente en la consulta de la enfermera de reumatología y a las consultas externas del hospital por su reumatóloga de referencia.

Desde su diagnóstico, por la clínica y las lesiones articulares que ya se observaban radiográficamente, se inició tratamiento con un “fármaco modificador de la enfermedad” (FAME) tradicional, vía oral como es el metotrexato, escalando de forma rápida su dosis hasta llegar a controlar la inflamación; pero en los 3 últimos meses, tanto María como la reumatóloga observan que la enfermedad está más activa, manifestando dolor e inflamación en múltiples articulaciones. Una vez recibida la última radiografía solicitada de las manos, se observa una nueva erosión incipiente, en una de las falanges; lo que hace que su reumatóloga lleve el caso a la sesión clínica del servicio para compartir y recibir comentarios de sus colegas; fruto de lo que se decide citar a María con la intención de revisar el actual tratamiento.

Aunque es una mujer que se vale por sí misma, física e intelectualmente, como es habitual viene acompañada por una de sus hijas. Es explorada físicamente de nuevo y confirmado el dolor e inflamación en las articulaciones. A la vez se le pregunta por el cumplimiento del tratamiento, que declara no haber dejado de seguir.

- *María, junto al empeoramiento que observamos tú y yo, la última radiografía que pedí que te hicieran, muestra una nueva lesión en uno de los huesos de los dedos y aunque pequeña, confirma que el tratamiento actual no puede por sí solo controlar la enfermedad.*

- *Ante estos casos, según la guía que tenemos en este centro (hecha entre los diferentes servicios implicados: reumatología, farmacia, etc.), cumples los criterios para recibir un “biológico”. Yo para tu caso, lo veo necesario desde este momento.*

- *¿Sabes que es un biológico?*

La reumatóloga explica que se trata de un “fármaco modificador de la enfermedad biológico”. Esto es porque no solo actúa sobre los síntomas sino sobre la propia enfermedad. Suele mostrarse eficaz en estas situaciones y en general es bien tolerado, si bien se va a hacer un seguimiento estrecho al principio. Además, como suelen presentar una rápida respuesta, pronto se podrá comprobar si es eficaz o hay que buscar otra alternativa (que las hay).

- *Tenemos tratamientos por dos vías de administración y quiero saber cuál, en tu opinión, se ajusta mejor a tu gusto y rutina diaria:*

- *Venir al hospital cada 2 meses, donde personal experto te lo administrará en el “hospital de día”, en una vena del brazo durante unas horas.*

- *O en casa poniéndotela tu misma o tu hija. Se hace cada semana, bajo un pellizco de la piel de la barriga. Es fácil pero la enfermera os explicaría como hacerlo. Incluso las primeras veces podéis hacerlo aquí hasta tener confianza.*

- *Como sabéis, es muy importancia cumplir con el tratamiento, ya sea no dejando de venir o poniéndotelo en casa. ¿Qué se ajusta mejor a tu vida cotidiana, venir o hacerlo en casa?*

- *¿Te queda algún temor?*

Tanto Maria como su acompañante podrán pedir alguna información adicional, pero han de ser decisivas ante la elección, pues debe ajustarse a sus posibilidades y gustos (desplazamiento, ayuda de la que disponen, miedos, etc.).

- *En tal caso, siguiendo la guía del hospital se recomienda empezar por X*, lo que en tu caso concreto, considero adecuado.*

- *¿Tienes alguna duda?*

(Suponemos que en la guía del centro, X* para este caso práctico como 1ª línea en pacientes que van a comenzar una terapia biológica, y que no concurre algún factor que recomiende otra terapia biológica concreta; establece en la actualidad empezar con un biosimilar: si es para la administración hospitalaria sería de infliximab: Inflectra®, Remsima® o Flixabi®; o si se trata de la domiciliaria, de etanercept: Erelzi® o Benepali®; o de rituximab: Truxima® o Rixathon®; o de adalimumab: Amgevita® o Solymbic®²³).

Se le explican los pasos que se seguirán antes de iniciar la terapia biológica (analítica, serología, radiografías de tórax, *mantoux* y *booster*); y una vez sea consensuada y definitiva la decisión, se cursa la petición de inter-consulta al servicio de Medicina Preventiva, para iniciar el protocolo de vacunación específico.

Se le termina de explicar a la paciente y acompañante, los aspectos concretos del tratamiento a seguir y se le da a firmar el **consentimiento informado**.

Su caso es llevado de nuevo a sesión clínica de reumatología para su aprobación.

BIBLIOGRAFIA

1. Jovell A. Cáncer: biografía de una supervivencia (ISBN: 9788408078388) Barcelona: Planeta; 2008.
2. Bégaud B. El Confidencial; 2013 Disponible en: http://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2013-05-29/los-efectos-secundarios-de-las-medicinas-causan-mas-muerte-s-que-los-accidentes_502573/ (citado el 8 de julio de 2017).

3. Gøtzsche P. *Deadly medicines and organized crime. How bigpharma has corrupted healthcare* London: Radcliffe Publishing Ltd; 2013.
4. Llor C. Medicamentos que matan y crimen organizado. *Aten Primaria*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.001> (citado el 8 de julio de 2017).
5. Real Academia Española (RAE). *Diccionario panhispánico de dudas*. 2005 Disponible en: <http://lema.rae.es/dpd/srv/search?id=C6GTEFOWBD661emXAx> (citado el 8 de julio de 2017).
6. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med*. 1999; 49(5): p. 651-661.
7. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-enfermo a través de la historia. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29 (supl 3): p. 7-17.
8. Gómez-Ullate S. Historia de los derechos de los pacientes. *Revista de derecho UNED*. 2014;(15): p. 261-291.
9. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Participación del paciente en la toma de decisiones. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac)*. 2014; 22 (3).
10. Kiesler D, Auerbach S. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns*. 2006; 61: p. 319-341.
11. Chewning B, Bylund C, Shah B, Arora N, Gueguen J, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2012; 86: p. 9-18.
12. Siegler M. *La relación médico-paciente en la era de la medicina de gestión* Madrid: Fundación Ciencias de la Salud/Doce Calles; 1997.
13. Jovell A. *Liderazgo afectivo: all you need is love* (ISBN: 9788493521288) Barcelona: Alienta; 2007.

14. Laín Entralgo P. La relación médico-enfermo. Historia y Teoría (DL: M10233 -1964) Madrid: Revista de Occidente; 1964.
15. The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Bio-medical and Behavioral Research. Making Health Care Decisions Washington DC: Library of Congress; 1982.
16. Guerrier M, Légaré F, Turcotte S, Labrecque M, Rivest L. Shared decision making does not influence physicians against clinical practice guidelines. PLoS One. 2013; 8 (4).
17. Cruess R, Cruess S, Johnston S. Professionalism: an ideal to be sustained. Lancet. 2000; 356: p. 156-159.
18. Jovell A. Te puede pasar a ti. La sanidad pública beneficia a todos (ISBN: 9788415047698) Barcelona: Proteus Editorial; 2012.
19. World Health Organization (WHO). Preamble to the Constitution of the WHO as adopted by the International Health Conference. New York; 1948. Disponible en: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html> (citado el 8 de julio de 2017).
20. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica. Madrid: Ministerio de Economía y Competitividad; 2013.
21. Jovell A. El médico social: apuntes para una medicina humanista. Cambio social y sanidad (ISBN: 9788415047797) Barcelona: Proteus Editorial; 2012.
22. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud (NIPO: 680-12-062-1) Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.; 2012.
23. Asociación Española de Biosimilares (BioSim). Guía de medicamentos biosimilares para médicos (ISBN: 9788469728383). Madrid; 2017.



VISIÓN DE LA FARMACIA HOSPITALARIA

Vicente Merino Bohórquez · Miguel Angel Calleja



VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ

Vicente Merino Bohórquez es Licenciado en Farmacia (Universidad de Sevilla), Especialista en Farmacia Hospitalaria (H.U. Virgen Macarena, Sevilla). Es Master de Industria Farmacéutica, Cosmética y Alimentaria (Universidad de Sevilla), es postgrado en Sistemas de Calidad en la Industria y la Investigación Farmacéutica (Universidad de Barcelona) y Master en Atención Farmacéutica y Continuidad Asistencial de la Prescripción: Coordinación entre Niveles Asistenciales (Universidad de Valencia). Actualmente es el responsable del Área de Control de Calidad en Farmacotecnia y de Terapia Individualizada en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). Es investigador colaborador de varios proyectos FIS/ISCIII en el grupo de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del mismo hospital y miembro del grupo coordinador del grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Es investigador principal de varios proyectos de Estabilidad Fisicoquímica y Microbiológica de Fórmulas Magistrales Orales Pediátricas, financiados por la SEFH.



MIGUEL ANGEL CALLEJA

Farmacéutico de Hospital. Apasionado por la profesión, por el cambio y por el trabajo en equipo. Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández. Especialista en Farmacia Hospitalaria

(2000), Doctor en Farmacia por la Universidad de Granada (2001), Master en Atención Farmacéutica por la Universidad de Valencia (1999), Master en Dirección de Servicios Sanitarios por la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona (2006) y en Dirección de Servicios de Farmacia IE (2012) Jefe Servicio de Farmacia en Hospital Universitario Virgen Macarena (Dic 2016-Actualidad). Centros de trabajo anteriores: HU Virgen de las Nieves (Jefe Servicio 2005-2016). Hospital Universitario Reina Sofía (2002-2005), Hospital Infanta Margarita (2000-2002). Presidente SEFH (desde noviembre 2015). Vicepresidente SEFH (desde octubre 2011 a noviembre 2015). Director de formación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2008-2012). Profesor de postgrado de la Universidad de Granada (2001-Actualidad), profesor Asociado de la Universidad de Granada (2008-2016) y profesor en EUE Univ Granada (2010-2016). Experiencia en implantación de Plataformas logísticas y almacenamiento de medicamentos en áreas no asistenciales. Docente postgrado en 15 masters organizados por diferentes universidades y por EASP. Coordinador de la Guía de Referencia del SSPA desde 2004 a 2008 y miembro del comité central de farmacia desde 2002 hasta la actualidad. Director Unidad de Investigación Clínica HU Virgen de las Nieves. Coordinador de Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación de Granada. Firma de más de 35 Acuerdos de Riesgo Compartido en la modalidad de pago por resultados. Primer ARC de este tipo firmado en España (2010). Director de 43 tesis doctorales (Uso de AntiTNF, Evaluación de medicamentos, hemato-oncología, Gestión de la farmacoterapia, Esclerosis Múltiple, Logística del medicamento, Seguimiento farmacoterapéutico, uso de biosimilares y farmacogenética). Coordinador del Programa de dirección facilitada de tesis doctorales de la SEFH convenio con 9 universidades. En este programa se han defendido 74 tesis doctorales en los últimos 5 años en el ámbito de Farmacia Hospitalaria. Participación como IP e IC en 16 proyectos de investigación en el ámbito financiados por UE, FIS, SAS. Director de Caiber Granada (UCICEC 26) desde 2008. Director de la Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación de Granada (Acreditado por ISCIII en 2015) Profesor invitado en Universidades de Milán, Leyden, Londres y New York (Mount Sinai). 76 Publicaciones recientes en Medline y revistas indexadas destacando: European Journal – EM, Support Care Cancer, Pharmacogenet Genomics, Thromb Haemost, internacional journal of clinical pharmacy, pharmacogenomics, pharmacy Word science, plos one, cancer treatment reviews, hospital pharmacy, entre otras.

1. INTRODUCCIÓN

Desde que en 1982 apareciera el primer biotecnológico, la insulina humana recombinante, muchos son los medicamentos obtenidos por tecnología DNA recombinante (también llamadas proteínas terapéuticas) que han salido al mercado: hormona de crecimiento, eritropoyetina, interferón, anticuerpos monoclonales, factores de la coagulación, enzimas para el tratamiento de enfermedades metabólicas, vacunas...(1) Moléculas como infliximab, pegfilgrastim, rituximab, bevacizumab, trastuzumab, eritropoyetina, adalimumab y etanercept están entre los medicamentos más utilizados en centros hospitalarios (2).

Actualmente, los medicamentos biológicos o biofármacos son el grupo de medicamentos con una mayor tasa de crecimiento. Con respecto a los medicamentos que se encuentran en fase de desarrollo, los biológicos representan el 50% de los medicamentos en investigación clínica. Además, cerca del 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos en el mercado son biotecnológicos. Por tanto, son fármacos ampliamente utilizados y esta utilización cada día va a más. Estos hechos unidos a un relativamente complejo proceso de obtención que condiciona un coste de producción alto hace que sean responsables de un elevado porcentaje del gasto en medicamentos de los hospitales españoles y que tengan una gran importancia tanto para los beneficios de la industria farmacéutica como para los presupuestos del sistema de salud (3,4).

Los biológicos, a diferencia de los medicamentos obtenidos por síntesis química, se fabrican mediante o a partir de una fuente biológica, es decir, contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica como son células microbianas, líneas celulares de mamíferos, cultivos de células vegetales, etc. Pueden consistir en moléculas relativamente pequeñas, como la insulina o la eritropoyetina humana, o moléculas más complejas como los anticuerpos monoclonales (5). Los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos que son similares a otro medicamento biológico que ya ha sido autorizado pero cuyo periodo de exclusividad ha expirado. Este término sólo se aplica a aquellos productos cuya similitud con el producto de referencia ha sido demostrada mediante estudios comparativos de calidad, clínicos y no clínicos (3,6).

A diferencia de los medicamentos de molécula pequeña obtenidos por síntesis química, los biológicos son moléculas más grandes y de una complejidad tal que

solo los seres vivos son capaces de reproducirlas. Su producción es tan sensible que pequeñas variaciones en los procesos de fabricación pueden producir cambios en el producto final, pudiendo existir cierto grado de variabilidad entre moléculas del mismo principio activo incluso entre diferentes lotes del mismo medicamento producido por el mismo fabricante (4,5). Además, mientras que los fármacos de molécula pequeña pueden reproducirse y caracterizarse completamente, la caracterización completa de la estructura química y propiedades fisicoquímicas y biológicas de los biológicos es mucho más difícil y compleja. La importancia de estos hechos está en que, según algunos autores, pequeñas diferencias en la estructura de la molécula podrían redundar en variaciones en la eficacia, seguridad y pureza de los biológicos (7,8).

El farmacéutico debe garantizar que el medicamento más acertado se ponga a disposición del paciente correcto en el momento más adecuado y todo ello de la manera más eficiente para el sistema sanitario. La actual coyuntura económica y social, en la que la sostenibilidad del sistema sanitario parece comprometida, hace necesario el desarrollo de modelos de optimización de recursos, uso racional de los mismos y aumento de la eficiencia del sistema. La utilización de fármacos biológicos en los hospitales españoles está en continuo crecimiento, del mismo modo que el gasto que suponen. Los medicamentos biosimilares, al tener un menor coste que los medicamentos innovadores y generar competencia, son un elemento que puede ayudar al control presupuestario, además de un estímulo para las compañías de medicamentos innovadores en la búsqueda de alternativas que permitan avanzar y obtener nuevas mejoras terapéuticas. En este contexto los farmacéuticos de hospital tienen un papel fundamental en la evaluación crítica de los medicamentos biosimilares, previa a su utilización en los hospitales, que sustente las mejores recomendaciones en cuanto a su uso, basadas en criterios de **calidad, eficacia, seguridad y coste**.

2. BIOSIMILARES Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la selección de medicamentos es un “proceso continuo, multidisciplinar y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos a fin de asegurar el uso racional de los mismos”. En el ámbito del hospital se considera absolutamente necesaria una selección de medicamentos ade-

cuada y racional, debido a la gran amplitud del mercado farmacéutico y a la subsiguiente necesidad de reducir a un número apropiado los medicamentos disponibles. Esta selección de medicamentos, además, incorpora criterios de coste-efectividad y de impacto presupuestario.

Por ello, la figura del Farmacéutico de Hospital como promotor del proceso de selección de medicamentos en este ámbito está bien establecida en nuestro entorno, especialmente ligado a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT). La selección de medicamentos es el paso previo a la entrada del medicamento en el hospital y se dispone de las bases legales y normativas para poder llevarla a cabo con criterios basados en la evidencia y en la eficiencia. Es una actividad de suma importancia ya que va a repercutir en la calidad de la farmacoterapia que reciben los pacientes ingresados o a los que se dispensa el tratamiento en el hospital y está entroncada directamente con el concepto de uso racional del medicamento (11).

La decisión de inclusión de un biosimilar en un hospital (se esté o no se esté utilizando en el centro el correspondiente fármaco innovador) va a estar a cargo de la CFT. En este marco se procede a la evaluación de los medicamentos en base a informes técnicos en los que se revisan y evalúan profundamente todos los aspectos relacionados con la *eficacia, seguridad, coste-efectividad e impacto presupuestario* del medicamento en cuestión, además de otros aspectos que sean de relevancia para el medicamento evaluado, como son en este caso la existencia de un *programa de gestión de riesgos* y la implicación del laboratorio en el mismo, la *trazabilidad* y todos aquellos sistemas que aseguren que se conoce en todo momento cuál es el biológico que se ha administrado a un paciente concreto y la *opinión de los prescriptores* y otros especialistas. La comisión decidirá en su caso si considera oportuna la inclusión de ese medicamento en la guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital y el lugar que va a ocupar en los protocolos asistenciales.

2.1. Calidad, Eficacia Y Seguridad

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), como agencia pionera, tiene unos requisitos estrictos y específicos, de hecho, para poder ser autorizados los medicamentos biosimilares deben haber sido comparados demostrado su equivalencia, con sus productos de referencia en términos de calidad (métodos y

controles de fabricación), eficacia (efecto deseado) y seguridad (evaluación de riesgos). Para ello son necesarios ensayos clínicos que establezcan estos criterios en una indicación determinada y que demuestren que los resultados son comparables con los del medicamento de referencia (3,7).

La comparación de la calidad es crucial porque la calidad de la proteína afecta a su seguridad y eficacia. La actividad biológica de este tipo de terapias, incluyendo los biosimilares, aparece condicionada por su estructura, que a su vez está definida no sólo por la secuencia de aminoácidos y estructuras de mayor orden (secundaria, terciaria y en algunos casos cuaternaria) sino también por el grado y el patrón de modificaciones post-traduccionales y como consecuencia de esto, por el perfil de isoformas, pureza e impurezas del producto final. El proceso de fabricación de los biológicos consta de múltiples pasos y el producto resultante es muy sensible a cualquier variación en el proceso de fabricación. Así el reto está en cuantificar estas diferencias y determinar si el biosimilar es tan seguro y eficaz como el innovador (4).

Dicho esto, la caracterización e identificación exacta de dos proteínas recombinantes es difícil por varias razones. Por un lado, al estar producidas por organismos vivos están sujetas a los procesos biológicos de las células que los producen que pueden variar e incidir en su calidad, los cambios en las condiciones ambientales pueden inestabilizar las proteínas y producir cambios en su estructura y, por otro lado, los métodos analíticos disponibles hoy en día que no permiten caracterizar totalmente una proteína. Pero además, los biológicos en realidad son mezclas heterogéneas de diversas isoformas de proteínas, con lo que en realidad son difícilmente replicables. Todas estas razones hacen que, también en el caso de los medicamentos innovadores, en el proceso de producción sea muy difícil asegurar la homogeneidad estructural de un lote a otro (10).

Además, se debe tener en cuenta que una vez obtenida la autorización, ésta puede extenderse a otras indicaciones aprobadas para el innovador. La extrapolación de indicaciones consiste en que tras constatar una comparabilidad exhaustiva a nivel de calidad, en ciertos casos, es posible extrapolar también la similitud terapéutica en una indicación a otra indicación del medicamento de referencia. Este punto ha sido causa de ciertas reticencias entre algunos grupos de clínicos, pero se debe recordar que una vez demostrada la similitud clínica, entre biosimilares e innovador, en una indicación fundamental, la extrapolación

de los datos de eficacia y seguridad a otra indicación del producto de referencia se podrá hacer si, por ejemplo, el mecanismo de acción y/o el receptor que participan en las indicaciones extrapoladas son el mismo (11-13).

El proceso que deben seguir los biosimilares para obtener su autorización se hace de acuerdo a las guías de la EMA con el fin de garantizar su eficacia y seguridad. Esto incluye la demostración de consistencia y homogeneidad en el proceso de fabricación del fármaco, similitud con el de referencia, estudios de PK/PD del biosimilar respecto al de referencia, ensayos clínicos comparativos, estudios de garantía de no inmunogenicidad del mismo modo que lo hacen los innovadores y un plan de riesgos como cualquier innovador cuando sale al mercado o cambia su proceso de fabricación. Por otro lado, el desarrollo de un biosimilar se hace contando con la experiencia adquirida tras varios años en el mercado del fármaco de referencia, con los que los reguladores ya conocen los posibles defectos. Además, la EMA ha sido una agencia pionera en este campo, y por lo tanto, conservadora y garantista a la hora de prevenir cualquier riesgo potencial procedente de estas diferencias (11).

Las infecciones y las alteraciones de la respuesta inmune son los problemas de seguridad más destacables de los biológicos en general. La inmunogenicidad es la capacidad que tiene una sustancia específica para inducir una respuesta inmunitaria, por lo que resulta fundamental la determinación de la seguridad del biosimilar a este respecto en la fase de desarrollo. Estas reacciones inmunes pueden ser potencialmente graves y van desde las clásicas reacciones anafilácticas al desarrollo de anticuerpos neutralizantes o la ruptura de la inmunotolerancia (9). La producción de anticuerpos neutralizantes, aunque no en todos los casos, puede dar lugar a la pérdida de eficacia del medicamento y también a la aparición de reacciones adversas graves. No todas las moléculas desarrollan anticuerpos en la misma medida y la repercusión clínica también varía de unos casos a otros (14). Además, los estudios postcomercialización son esenciales para detectar y evaluar la inmunogenicidad y otros problemas de seguridad de los biológicos (ver punto siguiente), ya que en el momento de la aprobación es muy difícil establecer el perfil completo de seguridad de cualquier medicamento. Pero por otro lado, la experiencia previa con el medicamento de referencia hace que el riesgo de que ocurran efectos adversos graves nuevos sea menor para los biosimilares que cuando un producto innovador entra en el mercado por primera vez (9).

2.2. Plan De Gestión De Riesgos

Del mismo modo que se hace para los medicamentos innovadores, para cada biosimilar los fabricantes deben presentar un plan de gestión de riesgos (PGR) (15) que es una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos de la compañía y que incluye las especificaciones de seguridad y riesgos potenciales del producto así como aquella información desconocida relativa a poblaciones de pacientes y/o situaciones clínicas no estudiadas en el desarrollo clínico del producto, como puede ser población pediátrica, embarazadas, ancianos o pacientes con comorbilidades asociadas. Los PGR son diseñados y propuestos por las compañías fabricantes y aprobados por la EMA y se pueden encontrar resúmenes de los mismos en el EPAR.

En función de las especificaciones de seguridad se deberá presentar un plan de farmacovigilancia que incluya, desde la comunicación espontánea de reacciones adversas, hasta estudios de seguridad post-autorización si se considera necesario. El PGR debe describir las acciones necesarias para minimizar los posibles problemas descritos en las especificaciones de seguridad. Esto incluye, además, la provisión de información precisa de los riesgos y beneficios del producto. En Europa, esto se hace en primer lugar en la ficha técnica.

Los PGR de los medicamentos biotecnológicos, incluyendo los biosimilares, siempre **deben contemplar un aspecto importante como es** la inmunogenicidad. Deben describir los métodos de identificación, estrategias de control, de minimización de riesgos y medidas de comunicación. El grado en que se va a necesitar recoger datos de inmunogenicidad dependerá de las características de la población de pacientes a la que va destinado el producto, los datos recogidos en el desarrollo clínico, la experiencia con medicamentos de la misma clase y la gravedad de las reacciones adversas descritas. Por ejemplo, tras la comunicación de varios casos de aplasia pura de células rojas tras un cambio en la formulación de una eritropoyetina innovadora y varios casos aislados observados con otras eritropoyetinas, las actividades de farmacovigilancia de las eritropoyetinas biosimilares deben incluir el perfil inmunogénico completo. Por el contrario, el filgrastim se prescribe durante cortos periodos de tiempo, y en pacientes inmunocomprometidos, con lo que es raro que se comuniquen casos de aparición de anticuerpos. Diferencias como estas entre productos hacen que se tengan que estudiar caso por caso.

Además, a todos los nuevos medicamentos biológicos aprobados a partir del 1 de enero de 2011, se les hace un “seguimiento adicional” y se incluyen en una lista de supervisión adicional. Esta lista, incluye medicamentos autorizados en la Unión Europea sometidos a una monitorización estrecha por parte de las autoridades reguladores durante su primer año de aprobación, esto es debido a que el medicamento es muy novedoso y no hay suficientes datos o estos sean limitados sobre su uso a largo plazo (16).

2.3. Trazabilidad

El nombre de un medicamento es fundamental para una identificación clara y una prescripción y dispensación seguras, a la vez que para vigilar también su seguridad durante su ciclo de vida. Actualmente a los biosimilares desarrollados a partir del mismo biológico de referencia se les asigna el mismo nombre de identificación (DCI, denominación común internacional). Además, tal y como lo requiere la legislación de la UE, todos los medicamentos van a tener o bien un nombre de fantasía (marca), o bien el nombre de la sustancia activa junto con el nombre de la empresa / marca (17).

Existe la posibilidad de que para un mismo biológico de referencia se comercialice más de un biosimilar, por lo tanto se debe de disponer de las herramientas necesarias para conocer en todo momento qué fármaco se ha administrado a cada paciente. Algunos autores opinan que este sistema de identificación, ya mencionado, puede dificultar la correcta identificación de biosimilares y que por ello deberían tener diferente DCI que el innovador o bien incluir algún identificativo diferencial para los biosimilares en su DCI. Sin embargo, otras fuentes consideran que, aun teniendo el mismo DCI, la trazabilidad no se pierde puesto que cada biosimilar tiene registrado un nombre comercial diferente (18), los Servicios de Farmacia, mediante los sistemas de información de prescripción y dispensación, garantizan la trazabilidad completa en ambos casos.

Por último, para asegurar una trazabilidad completa, junto con el nombre del principio activo y marca, el registro del número de lote es imprescindible para la correcta identificación del medicamento en caso de que pudiera acontecer algún tipo de reacción adversa, así como para la correcta notificación y seguimiento del uso seguro de estos fármacos (17).

2.4. Costes

Los costes sanitarios han aumentado drásticamente en los últimos años haciendo que las autoridades busquen vías de disminuirlos. Hoy en día, los medicamentos biológicos son una parte indispensable del arsenal terapéutico utilizado en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades graves y debilitantes, pero éstos son generalmente más caros que los medicamentos de síntesis química, ya que su desarrollo tiene unos costes elevados. Cualquier biológico nuevo será como mínimo un 25% más caro que otro medicamento nuevo. Además se trata de un sector con un incremento muy superior al del crecimiento global del mercado farmacéutico, y que incluye medicamentos que en muchos casos se utilizan de forma crónica y que difícilmente entran en competencia de precios unos con otros pese a tener las mismas indicaciones (19). Esto unido a la cada vez mayor utilización de estos medicamentos hace que los costes sean elevados.

En 2002, se gastaron 46.000 millones de dólares en biológicos a nivel mundial y esta cifra representó el 11% del gasto farmacéutico total (20). En 2017, se espera que estos productos representen 221.000 millones de dólares en ventas anuales, lo cual representará entre el 19% y el 20% del total. Finalmente, se espera que para 2020, el mercado mundial de los biológicos excederá los 390.000 millones de dólares y representarán hasta el 28% del gasto farmacéutico total (21). Así, los biológicos cada vez abarcan una parte más importante del gasto en medicamentos.

La principal razón para utilizar un biosimilar en lugar del fármaco innovador es el ahorro de costes, ya que, al abrir los mercados a la competencia del medicamento biosimilar, los sistemas de salud podrían lograr ahorros de más de 10.000 millones de euros en la Unión Europea (UE) entre 2016 y 2020, basados simplemente en la competencia de la molécula original con el biosimilar. El potencial es claro, una reducción de 30% en el precio por día de tratamiento, a través de ocho medicamentos biológicos originales clave que perderán la exclusividad entre 2016-2020, impulsado por la competencia del biosimilar, podría generar ahorros acumulados para los sistemas sanitarios europeos de unos 15.000 millones de euros durante los próximos cinco años. Los ahorros acumulados durante los próximos cinco años combinados en la UE y los Estados Unidos podrían oscilar entre 49.000 millones y 98.000 millones de euros (21).

Los biosimilares son más complejos y más caros de desarrollar que los medicamentos genéricos de síntesis química, con lo que las diferencias de precios entre el biosimilar y el biológico de referencia son normalmente menores que entre las moléculas pequeñas y los genéricos. Mientras que en este último caso se pueden lograr bajadas de precios de hasta el 80%, la diferencia de precio entre biosimilar e innovador suele estar alrededor del 10-30%, debido a los mayores costes de desarrollo ya mencionados (22).

Por ejemplo, según un trabajo publicado en el 2011, en la región de Londres, el cambio del biológico innovador del Factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) por un biosimilar supuso un ahorro de un millón de libras ese año, y los autores predijeron un aumento a dos millones el año siguiente (23).

Un análisis de impacto presupuestario llevado a cabo en Reino Unido y publicado en 2015, estima que la introducción de infliximab biosimilar para el tratamiento de enfermedades autoinmunes en cinco países europeos (Alemania, Reino Unido, Holanda, Bélgica e Italia) , supondría unos ahorros anuales de entre 25,79 millones de euros (suponiendo un 10% de descuento con respecto al original) y 77,37 millones de euros (suponiendo un 30% de descuento con respecto al original) (24).

Sin duda alguna, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares va a contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios y a mejorar el acceso a los tratamientos clave. Una vez aprobados y autorizada su venta, los biosimilares introducen un importante elemento en la competencia de precios. Por lo tanto, su disponibilidad supone un beneficio económico real, introduciendo una opción de tratamiento adicional a un menor coste (17).

3. INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

El intercambio terapéutico considera la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí, y define cuál es el más adecuado para la prescripción según el paciente y en base a la política de medicamentos del hospital. Con ello se pretende favorecer la eficiencia en el uso de los medicamentos, garantizar su disponibilidad en el lugar y momento oportuno, y facilitar el control y uso racional de los mismos. Este concepto es diferente al de sustitución, entendida como la dispensación de un medicamento diferente al prescrito por el médico.

Según las “Normas y Procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales” de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) el intercambio terapéutico de fármacos es un “procedimiento mediante el cual un medicamento es sustituido por otro de diferente composición, pero del que se espera el mismo o superior efecto terapéutico”, todo ello en base a un protocolo previamente establecido y aceptado (25). Para que se pueda llevar a cabo un intercambio terapéutico hay que tener en cuenta las características del paciente al que se va a aplicar y aspectos intrínsecos que permitan el intercambio además de aspectos de equivalencia farmacológica, entendiendo equivalente terapéutico como un “fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes” (25,26). En el caso de los biosimilares la situación en la que nos encontramos es más favorable ya que no se trata de medicamentos de composición diferente al biológico de referencia, sino de medicamentos biológicos que han demostrado ser similares a otro de referencia tanto en lo referente a su estructura y composición como en lo que respecta a la eficacia, existiendo ensayos clínicos comparativos que son exigidos para la aprobación del producto. Así, en este caso estaríamos hablando de medicamentos que han demostrado su equivalencia en términos de calidad, eficacia y seguridad.

En la Unión Europea las decisiones acerca del intercambio o la sustitución de biosimilares no son competencia de la EMA, cayendo esta responsabilidad en las autoridades competentes de cada estado miembro, por lo tanto, no existe una situación uniforme. Según EMA, la sustitución automática no se ha de aplicar para cualquier biosimilar comercializado en la Unión Europea y el cambio solo debe producirse siguiendo las instrucciones de un profesional de la salud cualificado (17). Como se puede observar en la tabla 1, sólo tres países de la UE (Bélgica, Dinamarca y Finlandia) permiten tanto el intercambio como la sustitución automática, el resto o lo permiten, pero con restricciones o simplemente no lo permiten (27).

Tabla 1. Patrón Europeo relacionado con la intercambiabilidad y la sustitución automática. (Adaptado de Portela MDCC et al.)

PAIS	INTERCAMBIO	SUSTITUCIÓN AUTOMÁTICA
BÉLGICA	Permitido	Permitido
DINAMARCA	Permitido	Permitido
FINLANDIA	Permitido	Permitido
FRANCIA	Permitido con restricciones	Permitido con restricciones
ALEMANIA	Permitido con restricciones	Permitido con restricciones
ITALIA	Permitido con restricciones	No permitido
HOLANDA	Permitido con restricciones	No permitido
PORTUGAL	Permitido con restricciones	No permitido
ESPAÑA	No permitido	No permitido
SUECIA	No permitido	No permitido
REINO UNIDO	Estrictamente permitido	No permitido

Respecto a la legislación vigente en nuestro país, es la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (28), en el TÍTULO VI “Del uso racional de los medicamentos de uso humano”, CAPÍTULO IV “Del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia” en su artículo 86, la que regula la sustitución por el farmacéutico (actualización publicada el 25/7/2013). Por otro lado, en la ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006 [...] (29) se determina que “no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos: a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos) [...]”, siendo de aplicación en Farmacia Comunitaria.

Según lo expuesto, en España, en la fecha de redacción de este capítulo, los medicamentos biotecnológicos (tanto los medicamentos innovadores como los medicamentos biosimilares), no son sustituibles sin el conocimiento del prescriptor en Farmacia Comunitaria.

En relación al ámbito de aplicación de esta orden (SCO/2874/2007), si afecta sólo a oficinas de farmacia o también a los servicios de farmacia hospitalaria, ha sido susceptible de debate y polémica (30,31). A diferencia de otros países europeos, los fármacos biológicos en España son mayoritariamente de dispensación hospitalaria, es decir, son prescritos por médicos especialistas y dispensados en hospitales por servicios de farmacia hospitalaria. La selección de medicamentos en los hospitales se realiza a través de CFT (o bien los organismos/comisiones autonómicas, según los casos) siendo esta, la que decide cuándo, cómo y dónde se usará un medicamento biosimilar en lugar del medicamento innovador y eso no puede considerarse una sustitución automática (19,25,31) y debe alcanzarse el mayor grado de consenso posible con los prescriptores que estarán siempre informados de la situación en cada caso.

Las principales incertidumbres en cuanto a los medicamentos biosimilares y su intercambiabilidad con el innovador o de referencia proceden de la posible aparición de inmunogenicidad. Algunos autores piensan que debido a su complejidad, la sustitución o el intercambio de biológicos podría tener consecuencias clínicas y que se debería evitar por razones de seguridad de los pacientes (31). Pero hasta el momento, no hay datos científicos que apoyen que el intercambio terapéutico entre medicamentos biológicos, incluyendo los biosimilares, conlleve problemas de seguridad para el paciente. Tal es así, que desde que se autorizara en 2013, el primer anticuerpo monoclonal biosimilar como fue el infliximab (CT-P13) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes inflamatorias, las dudas sobre la eficacia por la extrapolación en las indicaciones y por la seguridad (inmunogenicidad) en el caso del “switching”, han acrecentado la polémica sobre la utilización de biosimilares, hasta tal punto, que el gobierno noruego financió la realización de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (NOR-SWITCH) para evaluar el efecto del cambio de pacientes estables con infliximab original a CT-P13 frente a la continuación del tratamiento con infliximab original. Se incluyeron a 481 pacientes tratados con infliximab en todas las indicaciones aprobadas, los resultados no mostraron diferencias en eficacia ni en seguridad a lo largo de las 52 semanas que duró el ensayo (32). Este ensayo supuso, entre otras evidencias, que la Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (European Crohn’s Colitis Organisation –ECCO-, por sus siglas en inglés) reorientara su posicionamiento con respecto al uso de biosimilares en su último documento de 2017 (33), comparado con el anterior del año 2013, a favor del uso de los mismos (34).

Por otro lado, el establecimiento de sistemas adecuados que aseguren la trazabilidad son fundamentales, para evitar que se den cambios repetidos entre el original y el biosimilar y que pueda favorecer el riesgo de inmunogenicidad. De hecho, es fundamental asegurar en todo momento la trazabilidad, necesaria para el análisis causal cuando se produce una reacción adversa a un medicamento, y más teniendo en cuenta que tanto biosimilar como biológico de referencia comparten DCI. Por ello, tal y como se ha indicado ya en este capítulo, es indispensable la prescripción por principio activo más marca.

Desde hace un tiempo, se están implantando en los centros hospitalarios herramientas para la determinación de niveles plasmáticos de fármacos biológicos para relacionarlos con la respuesta (eficacia) y la seguridad (inmunogenicidad) de la terapia biológica, de hecho en un estudio reciente prospectivo sobre una cohorte de 27 pacientes con patologías autoinmunes reumatológicas en los que se realizó intercambio entre infliximab original y el biosimilar, la medición de niveles de infliximab biosimilar y de los anticuerpos anti-infliximab, resultó útil como guía para evaluar la respuesta y inmunogenicidad debida al “switching”. Los resultados desvelaron que no hubo diferencias significativas en la respuesta tras el cambio, ni en los niveles del fármaco, ni tampoco hubo un aumento de inmunogenicidad, concluyéndose, que la monitorización farmacocinética de biológicos puede ayudar para optimizar las dosis, haciendo la terapia más eficaz, segura y rentable (35).

4. PRESENTE Y FUTURO DE LOS BIOSIMILARES

Desde la autorización del primer biosimilar en 2006, la UE ha sido pionera en la regulación de los biosimilares. En los últimos 10 años, la UE ha aprobado el mayor número de biosimilares en todo el mundo, acumulando una gran experiencia de su uso y seguridad (36). De hecho, en la fecha de redacción de este capítulo, se han autorizado en Europa 36 biosimilares alrededor de 13 biológicos de referencia (6). A finales de 2015 se estaban desarrollando 41 ensayos clínicos alrededor de 4 biológicos clave (infliximab, rituximab, etanercept y adalimumab). La llegada de los biosimilares, incluyendo los primeros anticuerpos monoclonales aprobados (mAbs), se espera que proporcione ahorros significativos a los sistemas sanitarios y ofrece un mayor acceso a medicamentos de alto impacto tanto a médicos como a pacientes (21).

Fuera de la UE o EE. UU., la experiencia para la regulación en la autorización de mAb o biosimilares de proteína de fusión por las autoridades sanitarias siguen siendo limitadas. Sin embargo, los entornos regulatorios en todos los mercados están evolucionando rápidamente, con un amplio desarrollo industrial a nivel mundial y la experiencia de fabricación (37, 38), acompañado por un aumento de los estándares en la atención clínica. En los últimos años, también ha habido un aumento constante en la evidencia científica con el uso de biosimilares.

CT-P13 fue el primer mAb aprobado por la UE, obteniendo autorización de comercialización en septiembre de 2013, a través de todas las indicaciones aprobadas de Remicade para artritis reumatoide (AR), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis (39, 40). En mayo de 2016, SB2 (Flixabi®, Samsung Bioepis), otro infliximab biosimilar, también fue aprobado en la UE en esas mismas indicaciones (41). En enero de 2016, SB4 (Benepali, Biogen, Samsung Bioepis, Corea del Sur) se convirtió en el primer etanercept biosimilar de Enbrel® en ser aprobado en la UE con las mismas indicaciones que el biológico original (42). En enero de 2017, se autorizó el primer rituximab biosimilar Truxima® (Celltrion, Corea del Sur). Recientemente la EMA ha autorizado a laboratorios Amgen, la molécula ABP 501 como biosimilar de adalimumab (Humira®) (43) y el comité asesor sobre fármacos oncológicos de la FDA ha recomendado por unanimidad la aprobación de biosimilares de bevacizumab (Avastin®) y trastuzumab (Herceptin®) (44). Otros biosimilares de tocilizumab, golimumab y abatacept están en desarrollo actualmente (21).

5. FORMACIÓN E INFORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La falta de información y formación de los profesionales sanitarios acerca de los biosimilares es una de las causas más importantes de reticencia a su utilización. Un estudio realizado en 2011 en la 16ª Conferencia Anual de la National Comprehensive Care Network (NCCN) encuestó a 277 profesionales de la salud (38 farmacéuticos, 129 médicos y 71 enfermeros) y encontró que el 18%, 39% y 44% de estos profesionales, respectivamente, se consideraban a sí mismos como "no del todo familiarizados" con este tema. Para los encuestados la información más importante para tomar decisiones era la que hacía referencia a la eficacia y seguridad clínica, farmacocinética y estudios comparativos entre el biosimilar y el biológico de referencia. Además, un 25% contestó que aun ha-

biendo sido aprobado el biosimilar por la FDA, necesitarían más información para prescribirlo, dispensarlo o administrarlo a sus pacientes (45).

Resultados similares en cuanto a necesidades de información se encontraron en otra encuesta realizada en farmacéuticos del sistema de salud estadounidense, según ésta, el 57% de estos profesionales consideró que los ensayos clínicos confirmatorios comparando biosimilar con el biológico de referencia eran la principal e imprescindible fuente de información necesaria para demostrar biosimilitud (46).

Los aspectos a tener en cuenta en la toma de decisiones previa a la decisión de utilización o no de un biosimilar incluyen la eficacia y la seguridad, inmunogenicidad, indicaciones aprobadas y no aprobadas, la intercambiabilidad, la dosis equivalente y la conversión, la nomenclatura, implicaciones para el seguimiento y sistemas de información requeridos, los requisitos de farmacovigilancia, el coste y criterios a tener en cuenta en transiciones asistenciales (traslados de sala de hospitalización, alta hospitalaria, cambios de centro,...). La revisión objetiva de la evidencia científica y de la literatura seguirá siendo el fundamento de la toma de decisiones.

6. PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Esta evaluación debe llevarse a cabo y estar avalada por la CFT de los hospitales. La inclusión de un biosimilar como alternativa o sustituyendo al producto innovador de referencia se deberá analizar y acordar en el seno de las comisiones. Así como el establecimiento de equivalencias terapéuticas entre productos diferentes. El menor coste de los medicamentos biosimilares debe ser un factor a tener en cuenta en esta evaluación, pero nunca debe ser una consideración primaria y fundamental en la toma de decisiones.

Cada centro debería establecer, en consenso con todos los profesionales sanitarios implicados, cuáles son los protocolos que determinen cuándo y en qué condiciones un biológico es intercambiable por el biosimilar correspondiente. Las políticas, procedimientos y algoritmos terapéuticos deben incluir las diferentes opciones terapéuticas, dosis y estrategias para evitar confusiones en las transiciones del paciente entre los diferentes niveles asistenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development mAbs. 2011; 3:209-17.
2. Schumock GT, Li EC, Suda KJ, Wiest MD, Stubbings J, Matusiak LM et al. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2016. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(14):1058-75.
3. European Generic Medicines Association. Manual para medicamentos biosimilares. 2o ed. SAGE, editor. 2011.
4. Singh Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars.* 2011;1(1):1-11.
5. European Commission, DG Enterprise and industry. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe. A Consensus Information Document, 2013 [Internet]. Available from: <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>
6. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar Medicines [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp
7. Domínguez-Gil Hurlé A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste. *Farm Hosp.* 2010;34(Supl 1):25-8.
8. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations. Continuing Education Study Guide. 2013.
9. Ordovas J, Climente M, Poveda J. Selección de Medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. *Farmacia Hospitalaria: Tomo I.* 2002. p. 63-79.
10. De Mora F, Aldea A. Biosimilars: No "evidence-based" concerns. Abstracts of invited speakers to the congress sessions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(Suppl. 1):3-11

11. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.[Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
12. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
13. Tesser JR, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics*. 2017;11:5-11.
14. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 1–9.
15. Ebbers HC, Crow S a, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. Nature Publishing Group; 2012 30(12): 1186–90.
16. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. [Internet] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf
17. European Commission. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Paper 2013. What. 2013.
18. Jódar Masanés R, Perayre Badia M. Biosimilares. *Butlletí d'informació Ter General Catalunya Dep Salut*. 2008;20(8):43–8.
19. Dorantes Calderón B, Montes Escalante I. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):29–44.
20. IMS Health. The global use of medicines: outlook through 2017.[Internet] Available from: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/US_Use_of_Meds_2013/IIHI_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf

21. IMS Health, Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines, March 2016.[internet]. Available from: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
22. Farfan-Portet M-I, Gerkenslsabelle S, Lepage-NefkensIrmgard I, et al. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health Econ.* 2014;15(3):223–8.
23. Gascón P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, et al. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned? *Support Care Cancer.* 2013 21(10): 2925–32.
24. Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther.* 2015; 32:742–56.
25. Comisión de Normas y procedimientos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y Procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales [Internet]. 2003. p. 1–4. Available from: http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf
26. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clín.* 2007;129(19):736–45.
27. Portela MDCC, Sinogas C, Albuquerque de Almeida F, Baptista-Leite R, Castro-Caldas A. Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(7):871-877.
28. Ley 29/2006, de 26 de julio , de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
29. ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los m.

30. Galduf Cabañas J, Gil Aguirre A. Excepciones a la sustitución automática de medicamentos: el caso de los medicamentos biotecnológicos. *Rev española Econ la salud*. 2006; 6(8):429–32.
31. Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp*. 2009;33(4):181–2.
32. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-2316.
33. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34.
34. Danese S, Gomollon F; Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):586-9.
35. Schmitz EMH, Benoy-De Keuster S, Meier AJL, Scharnhorst V, Traksel RAM, Broeren MAC et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) as a tool in the switch from infliximab innovator to biosimilar in rheumatic patients: results of a 12-month observational prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017 Jun 7. doi: 10.1007/s10067-017-3686-6. [Epub ahead of print].
36. European Medicines Agency. Biosimilar in EU. Information guide for healthcare professionals. [internet] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
37. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;74(6):974–82.
38. Krishnan A, Mody R, Malhotra H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*. 2015;5:19–32.

39. Generics and Biosimilars Initiative (GaBi). Biosimilars applications under review by EMA – December 2015. 29 Jan 2016. [internet] Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-applications-under-review-by-EMA-December-2015>

40. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars. 25 Jun 2013. [internet] Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

41. Samsung Bioepis. Samsung Bioepis becomes first to obtain European Commission Approval for second anti-TNF-a biosimilar with Flixabi®. 30 May 2016.[internet] Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20160529005047/en/>

42. Samsung Bioepis. Benepali®, the first etanercept iosimilar referencing Enbrel®, approved in the European Union [news report]. 16 Jan 2016.[internet] Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20160116005011/en/BENEPALI%25C2%25AE-Etanercept-Biosimilar-Referencing-Enbrel%25C2%25AE-Approved-European>

43. European Medicines Agency [internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp

44. Generics and Biosimilars Initiative (GaBi). FDA advisory committee to review bevacizumab and trastuzumab biosimilars. 9 Jun 2017 [internet]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/FDA-advisory-committee-to-review-bevacizumab-and-trastuzumab-biosimilars>

45. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 9 Suppl 4:S1–22.

46. Ventola CL. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. *P T*. 2013 Jun;38(6):329–35.

RESUMEN DIDÁCTICO

- Un medicamento biosimilar se desarrolla con la intención de ser muy similar a su medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia.
- El principio activo de un medicamento biosimilar y el de su medicamento de referencia son, en esencia, la misma sustancia biológica, aunque pueden existir entre ellos ligeras diferencias derivadas de su naturaleza compleja y de sus métodos de producción.
- La decisión de inclusión de un biosimilar en un hospital (se esté o no se esté utilizando en el centro el correspondiente fármaco innovador) va a estar a cargo de la CFT.
- Los farmacéuticos de hospital tienen un papel fundamental en la evaluación crítica de los medicamentos biosimilares, previa a su utilización en los hospitales, que sustente las mejores recomendaciones en cuanto a su uso, basadas en criterios de calidad, eficacia, seguridad y coste.
- Los ahorros acumulados durante los próximos cinco años combinados en la Unión Europea y los Estados Unidos podrían oscilar entre 49.000 millones y 98.000 millones de euros .
- El intercambio de medicamentos biosimilares no depende de aspectos científicos, sino de aspectos regulatorios de cada país. En países como Bélgica, Dinamarca y Finlandia el intercambio terapéutico y la sustitución automática están permitidos.
- El estudio NOR-SWITCH fue el primer ensayo clínico serio que evaluó la eficacia y seguridad tras el intercambio terapéutico de un anticuerpo monoclonal original a un biosimilar.
- La monitorización farmacocinética de fármacos biológicos (incluyendo biosimilares) puede ayudar a optimizar la terapia y ahorrar costes.

- Desde que en 2006 se aprobara el primer biosimilar, en Europa se han aprobado más biosimilares que en ningún otro lugar del mundo, así se han autorizado 36 biosimilares alrededor de 13 medicamentos biológicos de referencia.
- La falta de información y formación de los profesionales sanitarios acerca de los biosimilares es una de las causas más importantes de reticencia a su utilización.



MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA VISIÓN DE LA FARMACIA COMUNITARIA

Jesús C. Gómez Martínez



JESÚS C. GÓMEZ MARTÍNEZ

Jesús C. Gómez Martínez es Licenciado en Farmacia (Orientación Analítico Clínica) por la Universidad de Barcelona, Máster en Márketing y Dirección de Empresas E.A.D.A., Máster Farmacéutico en Alimentación y Nutrición, Diplomado en Nutrición Humana y Dietética por la UCAM (Universidad Católica de Murcia), Master en Atención Farmacéutica por la Universidad de Barcelona. Especialista en cesación tabáquica. Actualmente ejerce como farmacéutico comunitario. Desde 1989 es farmacéutico titular de una farmacia comunitaria en Barcelona. Es el actual presidente de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

1. INTRODUCCIÓN

Un medicamento biológico es aquél obtenido a partir de fuentes biológicas o por biotecnología a partir de un organismo vivo. La llegada de los medicamentos biosimilares -definidos como un medicamento biológico similar (o biosimilar), por lo tanto un producto bioterapéutico que se considera similar a un medicamento biológico innovador aprobado previamente en cuanto a calidad, seguridad y eficacia- pueden ser una oportunidad para que el paciente acceda a determinadas patologías, ya que permiten obtener resultados en salud similares a un precio mucho más económico.

En los últimos años el mercado farmacéutico ha ido evolucionando a un mayor consumo de este tipo de medicamentos. A nivel hospitalario hacia su consumo ha pasado a ser el 50% en valores y se prevé que en el futuro este consumo vaya en aumento.

El farmacéutico comunitario tendrá sin lugar a dudas un papel fundamental en el manejo de este tipo de medicamentos, tanto por su conocimiento como por su actividad profesional y frecuente interacción con los pacientes que precisan estos tratamientos, ya sea a través de la dispensación de fármacos, la consulta de salud y la indicación farmacéutica, así como por la cercanía y accesibilidad al paciente, al cuidador y al propio domicilio de estos. Ya existe experiencia en la dispensación, seguimiento y asesoramiento de determinados biológicos como las heparinas, vacunas, insulinas, hormona del crecimiento, etc., con muy buenos resultados.

Es evidente que el abordaje de la cronicidad, así como la importancia de la adherencia a los tratamientos para los pacientes que utilizan medicamentos biosimilares, conducirá a que sea necesaria una mayor implicación de los profesionales de atención primaria, especialmente los farmacéuticos comunitarios.

Desde la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), como sociedad científica de los farmacéuticos comunitarios, ya se está trabajando en el abordaje del uso de estos medicamentos y en su conocimiento, así como en aquellas patologías y medicamentos que deban ser manejados tanto directa como indirectamente desde la atención primaria.

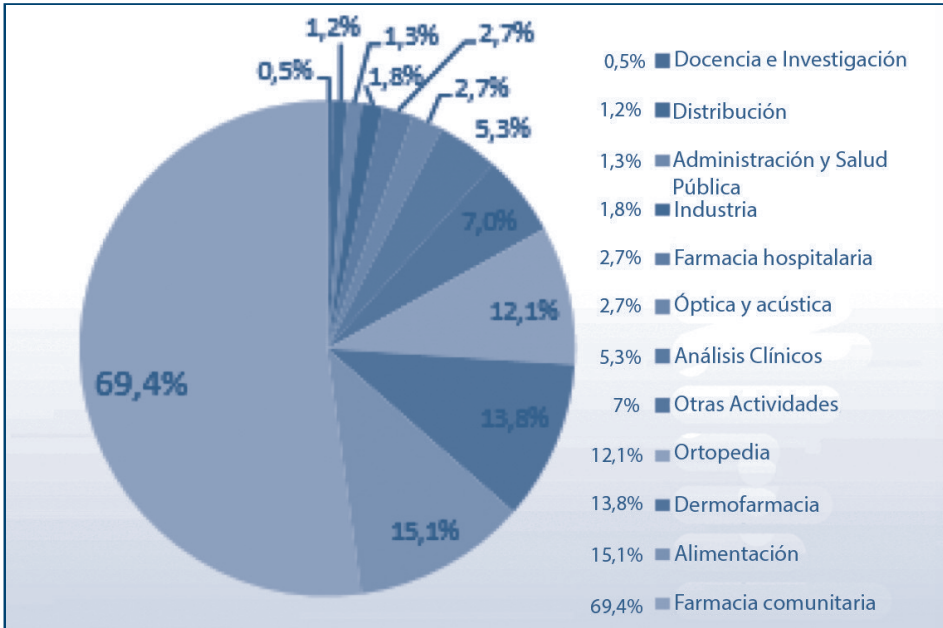
2. SITUACION DE LA FARMACIA COMUNITARIA

En España a finales de 2016 había 21.968 farmacias comunitarias en las que trabajan 49.429 farmacéuticos (según los datos con una media aproximada de 2,3 farmacéuticos por farmacia y dando un servicio a toda la población española. En España existe una farmacia por cada 2.119 habitantes, lejos de los 15.000 en Dinamarca o los 7.500 de Suecia, siendo el segundo país europeo que cuenta con más farmacias por habitante. De hecho, el 99% de la población dispone de una farmacia en su municipio y 1 de cada 4 farmacias se ubica en el medio rural. Según los datos publicados por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (ver Figura 1.1). El ejercicio en farmacia comunitaria es la modalidad de colegiados mayoritaria de ejercicio dentro del colectivo farmacéutico (69,4%) y este porcentaje se eleva hasta el 86,7% si se tiene en cuenta sólo a los colegiados en activo.

Dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) la farmacia comunitaria es una pieza fundamental tanto al inicio como en el seguimiento y en la parte final en lo que respecta al uso por parte del paciente de los servicios sanitarios antes de la toma de un determinado medicamento o de la consulta de una patología o problema de salud. Y todo ello independientemente de que el paciente se encuentre en su domicilio habitual o utilice un servicio sociosanitario.

Hay que destacar que la farmacia comunitaria es un establecimiento sanitario de propiedad farmacéutica privada que da un servicio público que garantiza el mismo las 24 horas del día a través de los servicios de urgencia los 365 días del año. La población puede acudir a la farmacia en cualquier momento sin cita previa con la garantía de recibir una atención (fig1).

Figura 1. % de distribución de farmacéuticos según el ejercicio profesional en España . 2016



Todos estos elementos y, muchos otros, permiten que la farmacia sea uno de los servicios mejor valorados por la sociedad, pues las reclamaciones que se reciben en las organizaciones de consumidores respecto a las farmacias no llegan al 1% mientras que otros servicios llegan al 14%.

Ventajas de la situación de la farmacia comunitaria hacia los medicamentos biosimilares:

- Cercanía al paciente: permite que el paciente sea atendido lo más cerca posible de su domicilio.
- Rápida accesibilidad al no tener que solicitar cita previa.
- Número elevado de profesionales de la salud: 49.429 farmacéuticos comunitarios repartidos por toda la geografía española.
- Asegura la equidad de toda la población respecto al servicio farmacéutico.

3. FUNCIONES DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO

La legislación española (Ley 29/2006 de 27 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios) considera a la farmacia como un establecimiento sanitario privado de interés público sujeto a la planificación sanitaria que es-

tablezcan las comunidades autónomas. De acuerdo con la Ley 16/1997 de regulación de los servicios de oficinas de farmacia, éstas deben prestar a la población determinados servicios básicos, entre los que se encuentran (tabla N°1):

Tabla 1. Servicios básicos de prestación de las Oficinas de Farmacia

Servicios básicos de prestación de las Oficinas de Farmacia
Adquisición, custodia, conservación de medicamentos.
Dispensación de medicamentos y productos sanitarios.
Garantía de atención farmacéutica en sus núcleos de población.
Elaboración de fórmulas magistrales.
Información y seguimiento de los tratamientos farmacológicos.

Ante la aparición de nuevas necesidades de la población en materia sanitaria derivadas del aumento de la esperanza de vida, aumento de la cronicidad, medidas preventivas para mejora de la calidad de vida y prevención de determinadas enfermedades se produce en la farmacia comunitaria una demanda por parte de la población de otros servicios profesionales farmacéuticos.

Otros servicios

El Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (AF-FC) consensuó en 2015 la definición de los servicios profesionales farmacéuticos (SPF) asistenciales de farmacia comunitaria (SPFA) como *“aquellas actividades sanitarias prestadas desde la farmacia comunitaria por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos. Dichas actividades, alineadas con los objetivos generales del sistema sanitario, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad”*.

No obstante, mediante algunos conciertos y convenios entre los colegios de farmacéuticos y las diferentes administraciones sanitarias autonómicas se han regulado algunos de los servicios demandados e, incluso, otros adicionales encaminados a reforzar la atención farmacéutica, como la dispensación de metadona, los cribados de VIH o cáncer de colon, los sistemas personalizados de dosificación (SPD), el seguimiento farmacoterapéutico en determinados pacientes, etc. pero aún queda mucho por avanzar.

Tabla nº 2. Servicios relacionados con los medicamentos y productos sanitarios.

Categoría	Supracategoría	SPF
Fabricación	Preparación individualizada de medicamentos	Formulación magistral
Distribución	Gestión de stock	Adquisición, custodia y almacenamiento (incluye conservación)
		Devolución (caducados, mal estado, alertas sanitarias...)
Prescripción	Indicación de medicamentos y productos sanitarios	Indicación farmacéutica
		Prescripción complementaria
		Prescripción independiente
Dispensación	Proceso de uso	Dispensación
		Revisión del uso de los medicamentos (RUM)
		Revisión de la farmacoterapia (RF)
		Revisión del botiquín
		Conciliación de la medicación
		Deshabitación (tabaco, bzd, descongestivos...)
		Adherencia al tratamiento
*	Formación e información	Educación sanitaria
		Consulta farmacéutica
		Manejo de medicamentos complejos
Administración	Administración de medicamentos	Vacunación
		Tratamientos directamente observados (TOD)
		Sistemas personalizados de dosificación (SPD)
		Dosis unitarias (DU)
Evaluación	Farmacovigilancia	Reacciones adversas
	Resultado de uso	Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes tratados con: anticoagulantes, antidiabéticos, antihipertensivos...
	Investigación	Estudios postautorización
Eliminación	Eliminación de residuos de medicamentos	Servicio de recogida selectiva de residuos de medicamentos

Propuesta de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria sobre servicios profesionales farmacéuticos en farmacia comunitaria. SEFAC. Abril 2013.

Ventajas de las funciones de la farmacia comunitaria hacia los medicamentos biosimilares:

- El servicio de dispensación permite al paciente recoger toda la medicación ambulatoria de forma integral y personalizada.
- El servicio de indicación farmacéutica le permitiría obtener medicamentos que resuelvan problemas de salud derivados o no de la medicación teniendo en cuenta su tratamiento con biosimilares.
- El servicio de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) permitirá evaluar y resolver resultados negativos de la medicación, anticipándose a los mismos, tanto para medicamentos biosimilares como para el resto que estuviera tomando el paciente, ayudando a conseguir una mayor optimización de la farmacoterapia.
- El resto de servicios profesionales farmacéuticos relacionados con la salud permitirá atender las necesidades derivadas de la dispensación de los medicamentos biosimilares a la población comunitaria.

4. FORMACION

¿Se forma a los farmacéuticos comunitarios para poder asumir la responsabilidad de dispensar en atención primaria medicamentos biosimilares? En las facultades de Farmacia españolas y en asignaturas como Farmacia Galénica o Tecnología Farmacéutica entre otras se aseguran las siguientes competencias de los alumnos (tabla nº 3):

Tabla 3. Conocimiento de farmacología en la Facultad de Farmacia.

Conocimiento de farmacología en la Facultad de Farmacia
Utilizar de forma segura los medicamentos teniendo en cuenta sus propiedades físicas y químicas, incluyendo cualquier riesgo asociado a su uso. Dispensación de medicamentos y productos sanitarios.
Evaluar los efectos de sustancias con actividad farmacológica.
Desarrollar habilidades para identificar dianas terapéuticas.
Conocer los principales fármacos de origen biotecnológico así como las bases de las terapias avanzadas.
Conocer y comprender las técnicas utilizadas en el diseño y evaluación de los ensayos preclínicos y clínicos.

Para cumplir con la adquisición de esas competencias, se aseguran los conocimientos del alumno en farmacología general, fisiología, fisiopatología y bioquímica, y en las asignaturas de farmacología se abordan, entre otros, las siguientes áreas terapéuticas:

- Sistema nervioso central.
- Dolor.
- Metabolismo.
- Aparato respiratorio.
- Aparato ocular.
- Sistema cardiovascular.
- Aparato digestivo.
- Piel y mucosas.
- Aparato genito-urinario.
- Enfermedades infecciosas.
- Quimioterapia antineoplásica.

También se abordan en los estudios universitarios prácticas de labor asistencial en atención farmacéutica, que permiten aplicar los conocimientos que se van adquiriendo y, sobre todo, el farmacéutico obtiene la estructura básica para poder asumir, posteriormente y con la formación postgrado, el conocimiento básico para la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico de medicamentos biotecnológicos y, en concreto, los biosimilares.

Ventajas de la formación de los farmacéuticos comunitarios hacia los medicamentos biosimilares:

- El plan de estudios en Farmacia Galénica, Tecnología Farmacéutica, Fisiología y Bioquímica, etc aseguran los conocimientos de base de un profesional sanitario de alto nivel como es el farmacéutico comunitario para, posteriormente, crecer en la instrucción en el manejo de los medicamentos biosimilares.

5. ¿QUÉ PUEDE OFRECER LA FARMACIA COMUNITARIA A NIVEL ASISTENCIAL DENTRO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA RESPECTO A LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

La atención primaria es considerada la piedra angular de cualquier sistema nacional de salud. En aquellos países en los que existen modelos de atención primaria eficientes se ha conseguido una optimización en los resultados en salud de sus ciudadanos, minimizando las hospitalizaciones y visitas a urgencias, reduciendo a su vez la desigualdad entre la población.

Es por ello que el medicamento biosimilar debe englobar en su gestión los diferentes niveles asistenciales en función de los pacientes tratados con ello. Así algunos serán prescritos solo por un médico especialista según la patología o condiciones del medicamento y en otros la prescripción podrá ser compartida tanto por el médico especialista como por el médico de atención primaria. En cuanto al servicio farmacéutico algunos serán gestionados exclusivamente por el farmacéutico de hospital, otros exclusivamente por el farmacéutico comunitario y existirán otros que deberían ser entre ambos, pero siempre hay que garantizar que la dispensación y el seguimiento farmacoterapéutico para este tipo de pacientes que utilicen biológicos/biosimilares sea la más eficiente.

La asignación de la responsabilidad en la gestión de determinados medicamentos (diagnóstico, prescripción, adquisición, conservación, distribución, dispensación, administración, eliminación, etc.) biológicos/biosimilares se debería establecer según criterios sanitarios y a partir de ahí buscar la fórmula más eficiente para su gestión. No obviemos que dejar a la atención primaria fuera de determinados tratamientos médicos podría acarrear consecuencias nefastas para la atención sanitaria de la población y del SNS.

A continuación se destacan algunas posibles consecuencias de dejar a la atención primaria al margen de la accesibilidad a los medicamentos biosimilares como, por ejemplo:

- Dificultad de la gestión integral de la salud y de la medicación del paciente.
- Falta de acceso de los profesionales de atención primaria a la innovación con la afectación que eso supone para los pacientes.

- Consecuencias negativas en la salud de los pacientes ante consultas o intervenciones que puedan estar ligadas directa o indirectamente a este tipo de productos.
- Pérdida de conocimientos, experiencias y datos sobre medicamentos innovadores biológicos/biosimilares.
- Afectación de la continuidad asistencial entre niveles sanitarios.
- Alejamiento del paciente de su entorno asistencial más próximo y más habitual.
- Aumento de costes sanitarios (consultas, pruebas, desplazamientos, costes de gestión cuando estos no están justificados), que se realizan solo por imposición administrativa. La atención especializada, lógicamente, siempre es más cara que la intervención en atención primaria y hay que hacer uso de ella cuando es necesario y no para suplir lo que puede efectuar la atención primaria.

Desde las sociedades científicas se ha potenciado el trabajo interdisciplinar en la atención primaria. Desde SEFAC se han llevado a cabo diferentes documentos de consenso, protocolos conjuntos de actuación o algoritmos, así como hojas de recomendación. En la (tabla nº4) se resumen algunos de ellos desarrollados por SEFAC con otras sociedades científicas, y que se podrían efectuar para manejo de biosimilares:

Tabla 4. Documentos de consenso de SEFAC con otras sociedades científicas.

Documentos de consenso de SEFAC con otras sociedades científicas.	
<i>Insuficiencia venosa</i>	– Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).
<i>Intervención tabáquica en la farmacia comunitaria</i>	– SEMERGEN, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo (SEDET).
<i>Estreñimiento</i>	– SEMERGEN.
<i>Patología digestiva</i>	– SEMERGEN.
<i>Disfunción eréctil</i>	- 12 sociedades científicas.
<i>Disfunción eréctil</i>	– SEMERGEN.
<i>Hipertensión y riesgo vascular</i>	– Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).

Estrés e insomnio – SEMERGEN. o Dentro del programa <i>I-VALOR. El valor de la indicación farmacéutica.</i>
Heridas y quemaduras - SEMERGEN y semFYC.
Ojo seco - SEMERGEN y semFYC.
Alergia - SEMERGEN y semFYC.
Patología respiratoria: tos, resfriado, gripe.
Patología digestiva.
Probióticos y prebióticos: Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP).

Podríamos concluir que la farmacia comunitaria en el desarrollo de su tarea clínica puede realizar las siguientes aportaciones en el manejo de los medicamentos biosimilares:

- Abordaje integral de la salud del paciente.
- Accesibilidad.
- Agilidad en consulta – respuesta (síntomas menores, consulta de medicación), etc.
- Disponibilidad diaria de un profesional sanitario de primer nivel.
- Continuidad asistencial entre el nivel hospitalario y la atención primaria y viceversa.
- Experiencia en la dispensación y seguimiento de determinados medicamentos biológicos.
- Prestar los servicios farmacéuticos entre niveles asistenciales de especialista y atención primaria.
- Gestionar globalmente la medicación.
- Desarrollar una actividad logística de calidad con un modelo de distribución de medicamentos único y con implicación de profesionales de la salud.
- Mejorar el conocimiento del paciente, entorno familiar y de cuidadores por parte del profesional de la salud.
- Conseguir un menor coste del servicio a nivel individual y global.
- Proximidad al paciente.

6. IMPLICACIÓN Y CONSECUENCIAS DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES EN LOS SERVICIOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS EN LA FARMACIA COMUNITARIA

6.1 Servicio de dispensación

El servicio de dispensación de medicamentos es el más frecuente y demandado en farmacia comunitaria. A través del mismo el paciente retira la medicación prescrita por su médico de atención primaria o especialista. Es un servicio fundamental para garantizar que el medicamento llega a la población en las mejores condiciones posibles y en cualquier rincón del país. Podemos decir que actualmente en España el 99% de la población tiene garantizado a través de la farmacia comunitaria en su propio municipio la dispensación de medicamentos y productos sanitarios.

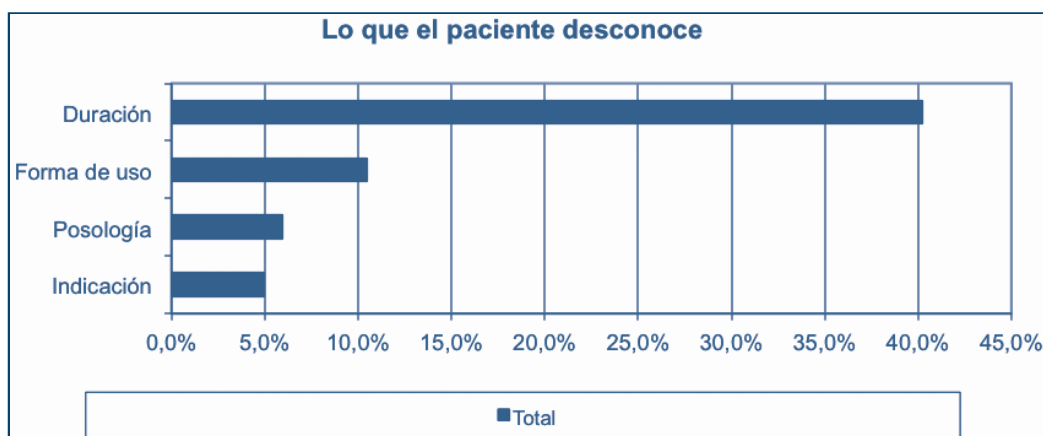
La dispensación no solo consiste en la entrega de la medicación, sino que es fundamental constatar que el paciente sabe cómo, cuándo, durante cuánto tiempo, por qué y para qué debe tomar la medicación prescrita por su médico. Es por ello que es importante que el paciente pueda disponer en el momento de la dispensación en farmacia comunitaria de todos aquellos medicamentos prescritos que pueda tomar el paciente en su domicilio o residencia habitual. El hecho de que algún medicamento no se le pueda dispensar en este momento solo debería ser impedido por cuestiones técnicas y de seguridad debidamente justificadas.

La dispensación de algunos medicamentos biotecnológicos biológicos/biosimilares ya se está efectuando en la farmacia comunitaria (insulinas, vacunas, heparinas...) con muy buenos resultados y consiguiendo los fines básicos de la dispensación junto con el resto de medicamentos, facilitando el abordaje global de la dispensación y pudiendo notificar a su médico habitual las incidencias que pudieran detectarse.

El estudio *D-VALOR. El valor de la dispensación farmacéutica*, promovido por SEFAC, la Fundación Pharmaceutical Care y Correo Farmacéutico (CF), con el patrocinio de Mylan y el aval del Ministerio de Sanidad y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, en un análisis efectuado sobre cerca de

200.000 dispensaciones de grupos terapéuticos como los bifosfonatos, antiinflamatorios, benzodiazepinas, estatinas y AINE detectó que un 43% de la población tiene carencias informativas significativas sobre sus tratamientos,. Estas carencias estaban relacionadas con el desconocimiento de los pacientes de la duración de su tratamiento,, la posología, la forma de uso o para qué está indicado el medicamento (ver Figura nº2).

Figura 2. Desconocimiento del paciente sobre su tratamiento. Estudio D-VALOR.
El valor de la dispensación farmacéutica. 2012



Estos resultados evidencia la importante labor asistencial que los farmacéuticos comunitarios pueden desempeñar durante la dispensación de medicamentos para que los pacientes no se queden con dudas sobre todos sus medicamentos y esto incluye la innovación que suponen los biosimilares.

Además hay que constatar que cada vez mas la investigación con medicamentos biológicos/biosimilares sigue avanzando lográndose formas farmacéuticas de administración que permiten su toma o administración en el domicilio, un ejemplo son los medicamentos para la artrosis. Actualmente se dispone de **tratamientos intravenosos** (tocilizumab, infliximab, abatacept y rituximab) y **subcutáneos** (etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab), siendo todos muy eficaces y con un perfil de seguridad bueno, pero la llegada de biológicos administrados por vía oral puede suponer una ventaja adicional para los pacientes con **artritis**.

¿Cuál es la situación legal respecto a la dispensación de medicamentos?

La Ley de Garantías de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios reserva a las farmacias la dispensación de todos aquellos medicamentos que no tengan la catalogación de uso hospitalario (H). Aunque también se reconoce, excepcionalmente, la dispensación en hospitales de aquellos medicamentos que requieran un especial seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar.

Actualmente entre los medicamentos catalogados como diagnóstico hospitalario (DH) existen algunos que por esa excepcionalidad deben ser dispensados en hospital, pero existen otros muchos que se están catalogando como de dispensación hospitalaria sin cupón precinto (DHISC) que están dispensándose exclusivamente en el hospital sin justificación alguna desde el punto de vista de salud para el paciente ni condición de excepcionalidad. Entre estos medicamentos se encuentran muchos biológicos/biosimilares que, como hemos explicado, no deben excluirse de la dispensación en la farmacia comunitaria, donde el paciente retira el resto de su medicación. Esto supone una privación de los derechos del paciente y puede afectar a la eficiencia de la terapia en su conjunto, ya que es un error segmentar medicamentos por aspectos no vinculados a los exclusivamente sanitarios.

¿Existen experiencias de dispensación de medicamentos biológicos/biosimilares en farmacia comunitaria?

Cuando miramos los medicamentos biosimilares registrados actualmente en Europa y España (tabla nº 4. Referenciada de la Guía Biosim de Biosimilares) se puede observar como productos como las insulinas o heparinas son dispensadas con toda normalidad en la farmacia comunitaria. A esto hay que añadir que los pacientes que las están usando en casos necesarios están incluidos frecuentemente en otros servicios profesionales farmacéuticos además del de la dispensación, como es el caso del seguimiento farmacoterapéutico, la indicación farmacéutica, consultas relacionadas con su medicación o bien reciben una información adicional muy importante por parte del farmacéutico para su propio estilo de vida.



Nombre comercial	Principio activo	Empresa autorizada para la comercialización	Fecha de autorización CE
Omnitrope®	somatropina	Sandoz GmbH	12/04/2006
Abseamed®	epoetina alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit®	epoetina alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal®	epoetina alfa	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit®	epoetina zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo®	epoetina zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Ratiograstim®	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim®	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal®	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio®	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Nivestim®	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Inflectra®	infiximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima®	infiximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Ovaleap®	follitropina alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Grastofil®	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Bemfola®	follitropina alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Abasaglar®	insulina glargina	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Accofil®	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Benepall®	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	14/01/2016
Flixabi®	infiximab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	26/05/2016
Inhixa®	enoxaparina sódica	Techdow Europe AB	15/09/2016
Thorinane®	enoxaparina sódica	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Lusduna®	insulina glargina	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Terrosa®	teriparatida	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Movymia®	teriparatida	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Truxima®	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Amgevita®	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Solymbic®	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017

Algunos ejemplos de cuestiones resueltas por el farmacéutico comunitario derivadas de la dispensación de medicamentos biológicos/biosimilares son:

- Administración del medicamento (ej. subcutáneo).
- Problemas asociados a la autoadministración (ej. eritema, picor...).
- Cómo combinarlo o sustituirlo con otros medicamentos complementarios a sus patologías (antidiabéticos orales, anticoagulantes orales).
- Qué hacer ante un resultado negativo a la medicación (ej. hipoglucemias, alteración no deseada respecto a la coagulación).
- Indicar qué fármaco puede estar indicado ante un problema de salud determinado y asegurar que no es incompatible con estos medicamentos.
- Informar sobre que actividades que podrían influir en el resultado del medicamento (ej. régimen alimenticio, ejercicio físico o cambio en la movilidad).

6.2 Servicio de indicación farmacéutica

Además de la dispensación de medicamentos y productos sanitarios, un servicio profesional farmacéutico básico es la indicación farmacéutica que es, según el Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad, el servicio que presta el farmacéutico ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber qué medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto (¿qué me puede dar para?).

Se estima que los farmacéuticos comunitarios hacen 182 millones de consejos sanitarios al año ajenos a la dispensación aunque no todos acaban en indicación farmacéutica. Así, de cada tres pacientes que acuden a la farmacia uno recibe únicamente asesoramiento profesional y no adquiere ningún producto. Esto se traduce también en un ahorro considerable para el SNS equivalente a 1.700 millones de euros anuales. Estos datos refuerzan el papel sanitario de la farmacia comunitaria española y la importancia de estas cifras para la viabilidad profesional y económica de la sanidad española.

Los pacientes que están bajo tratamiento con medicamentos biosimilares pueden acudir a la farmacia comunitaria a efectuar una consulta sobre un síntoma menor, por lo que es fundamental conocer por parte del farmacéutico la medicación que está tomando el paciente sea o no biológica. De este modo se podrá

tomar una decisión terapéutica frente a ese síntoma menor, como puede ser la derivación del paciente a un centro de salud o servicio de urgencias, consejos higiénico-dietéticos o la dispensación de un medicamento que no necesite receta médica.

6.3 Servicio de Seguimiento farmacoterapéutico (SFT)

Este servicio está destinado a prevenir, detectar y resolver todos aquellos problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a ellos que puedan surgir con el tratamiento farmacológico del paciente. Para poder desarrollarlo adecuadamente se requiere tiempo, una gran coordinación con los médicos y debe prestarse de forma sistematizada, documentada, personalizada y garantizando la confidencialidad.

Aunque el SFT es un servicio menos extendido existen ya experiencias contrastadas que demuestran su utilidad, una de ellas es la del programa *conSIGUE*, promovido por el CGCOF y el Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada, con el apoyo de SEFAC, la Fundación Pharmaceutical Care y Cinfa. Según los primeros resultados de este proyecto—que cuenta con más de 200 farmacéuticos y 1.400 pacientes—el servicio de SFT permite reducir en un 56% los problemas de salud no controlados, en un 49% los pacientes que refirieron haber acudido a urgencias durante el periodo de estudio y en un 55% los hospitalizados, a la vez que mejoró la calidad de vida de los pacientes.

10 RAZONES PARA IMPLICAR A LA FARMACIA COMUNITARIA EN LA GESTION CLINICA DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Finalmente como presidente de la sociedad científica de los farmacéuticos comunitarios paso a resumir en 10 puntos -según los aspectos previamente desarrollados y analizados- las razones por las que es eficiente que a un paciente se le dispense la medicación biológica/biosimilar junto al resto de su medicación en la farmacia comunitaria, siempre que no exista un impedimento sanitario justificado que obligue a ser dispensado en el hospital.

1. **La formación** de pregrado en farmacología, así como la formación postgrado que ofrecen las sociedades científicas u otras entidades, **aseguran el conocimiento farmacológico necesario del farmacéutico comunitario para el manejo de los medicamentos biosimilares.**

2. **La estructura de la farmacia** comunitaria española asegura al paciente tratado con un medicamento biosimilar accesibilidad, equidad, disponibilidad, un profesional sanitario especialista en el medicamento en cualquier población del territorio español y una gran proximidad al lugar habitual de residencia.

3. **Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) de las que disponen las farmacias comunitarias** permiten conectar al instante al farmacéutico comunitario con otros farmacéuticos de diferentes niveles asistenciales, así como con médicos especialistas y de atención primaria ante cualquier información destacable respecto a la salud del paciente. Las TIC facilitan la comunicación y la actuación sanitaria entre diferentes niveles asistenciales y especialidades sanitarias consiguiendo **la continuidad asistencial.**

4. **La legislación reconoce al farmacéutico comunitario como agente sanitario la dispensación del medicamento** (siempre que el paciente no deba estar ingresado en hospital o el medicamento deba ser suministrado allí por razones de seguridad) al paciente que vive en la comunidad. **Lo contrario sería una discriminación hacia el paciente.**

5. El servicio de **dispensación farmacéutica** tiene como objetivo que el paciente sepa por qué, para qué, cuánto, cómo y cuándo debe tomar cualquier medicación el paciente y podría **facilitar la adherencia terapéutica** a los tratamientos. La dispensación de los medicamentos biosimilares junto al resto de la medicación facilitaría la gestión integral de la medicación.

6. **El servicio de indicación farmacéutica** garantiza la atención al paciente que está bajo prescripción de un medicamento biosimilar, ante una consulta de salud por síntomas menores.

7. Los **servicios profesionales farmacéuticos asistenciales** en farmacia comunitaria podrían **mejorar la adherencia al tratamiento para conseguir mejores resultados en salud.**

8. **Experiencias interdisciplinarias** de protocolos de actuación consensuados o formación conjunta entre sociedades científicas médicas y farmacéuticas podrían permitir **una mejor actuación respecto a la gestión de la salud del paciente**, de la que se beneficiarían los pacientes que utilizan medicamento biosimilares.

9. La labor asistencial de la atención primaria en general y de la farmacia comunitaria en particular es básica para conseguir los objetivos de salud que se persiguen con el paciente que está en la comunidad. **Alejar la innovación terapéutica**, como son los medicamentos biosimilares, **de la atención primaria puede afectar a la salud del paciente y a la sostenibilidad del SNS.**

10. Actualmente ya se dispensan y gestionan tratamientos farmacológicos con medicamentos biológicos/biosimilares como (insulinas, heparinas, etc.) con **buenos resultados para el paciente.**

Resumen final del autor: En este capítulo he intentado, como presidente de una sociedad científica del ámbito de la atención primaria, poner de manifiesto la cantidad y contundencia de razones, evidencias y experiencias para implicar al farmacéutico/a comunitario/a en la dispensación y seguimiento de los pacientes con medicación biotecnológica, en concreto los medicamentos biosimilares.

Así mismo, en la situación actual y con las TICs de que disponemos en la farmacia comunitaria y en el resto del sistema sanitario, privar al paciente ambulatorio de la accesibilidad a la innovación terapéutica que supone el uso de medicamentos biológicos biosimilares en la farmacia comunitaria desde la atención primaria, discrimina y pone en riesgo la continuidad asistencial con las consecuencias negativas que esto puede suponer para su salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Panorama Actual del Medicamento 2014; 38(375): 645-676.

2. Baixauli Fernández VJ, Satué de Velasco E, Gil García MI, Roig Sena JC, Villasuso Cores B, Sáenz de Buruaga Pérez de Atxa S. Propuesta de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) sobre servicios profesionales farmacéuticos en farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2013; 5(3): 119-126.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Estadísticas de Colegiados y Farmacias Comunitarias. [Internet]. Madrid: CGCOF; 2017. [Acceso 20 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/infoestadistica/informes-colegiados-farmacias-comunitarias/Paginas/listado.aspx>
4. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. 15 Retos para el presente y futuro de la farmacia comunitaria. Barcelona: SEFAC; 2016.
5. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L et al.
6. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad sostenible. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
7. Solá N, Cámara R, Cosín A, Dago A, Gutiérrez P, Salar L. D-VALOR: El valor de la dispensación. Programa de investigación y formación para farmacéuticos comunitarios . *Farmacéuticos Comunitarios*. 2012; 4(Suplemento 1).
8. I-VALOR. El valor de la indicación farmacéutica. 2016.
9. Indica-Pro: Servicio de Indicación Farmacéutica 2017.
10. Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals.
11. Lawn J, Rohde J, Rifkin S, Were M, Paul V, Chopra M. Alma-Ata 30 years on: revolutionary, relevant, and time to revitalise. *The Lancet*. 2008;372(9642):917-927.
12. Hall J, Taylor R. Health for all beyond 2000: the demise of the Alma-Ata Declaration and primary health care in developing countries. *Medical Journal of Australia*, .2003; 178(1): 17-20
13. Starfield B. Toward international primary care reform. *Canadian Medical Association Journal*. .2009; 180 (11):1091-1092.

14. Starfield B. Is Strong Primary Care Good for Health Outcomes?. En: Griffin J, editor. *The Future of Primary Care: Papers for a Symposium held on 13th September 1995*. London: Office of Health Economics; 1996. pp. 18–29.



MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA VISIÓN DESDE LAS CCAA

Nieves Martín Sobrino · Belén Calabozo Freile



NIEVES MARTIN SOBRINO

Licenciada en Farmacia, Diplomada en Programa de Desarrollo de Directivos del INAP y Programa de Alta Dirección en Instituciones Sanitarias del IESE- Business School. Directora Técnica de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León desde 2002. Subdirectora General de Asistencia y Prestación Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo de 1997 a 2001. Consejera Técnica de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo de 1993 a 1997. Inspectora Farmacéutica del Insalud de 1985 a 1993. Representante de la Comunidad Autónoma de Castilla y León en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el Grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico, en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y en el comité Institucional del Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.



BELÉN CALABOZO FREILE

La Dra. Belén Calabozo Freile es farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria (Hospital Río Hortega, Valladolid). Obtuvo su doctorado en la Universidad Complutense de Madrid tras completar su proyecto de investigación en bioquímica y biología molecular

realizado en ALK-Abelló. Es Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos (Universidad de Navarra) y en Farmacoeconomía Hospitalaria (Universidad de Granada). Ha desarrollado su carrera profesional en varios ámbitos. Durante 8 años trabaja como investigadora en ALK-Abelló, posteriormente se dedica a la farmacia clínica y en la actualidad trabaja en gestión, evaluación e información de medicamentos en la Dirección Técnica de Asistencia Farmacéutica de Castilla y León. Es autora de varias publicaciones nacionales e internacionales y de varios boletines y artículos de información farmacoterapéutica que se editan en Castilla y León (web Portal del Medicamento).

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la biotecnología ha permitido identificar dianas terapéuticas muy concretas y diseñar así, medicamentos altamente específicos dirigidos a esas dianas. El tratamiento casi “*a la carta*” de ciertas enfermedades ha logrado alcanzar tasas de supervivencia e incrementos en la calidad de vida de los pacientes, que hace años eran impensables. El avance terapéutico logrado es de gran dimensión pero en contrapartida, el uso de medicamentos biotecnológicos supone un elevado impacto presupuestario para los sistemas sanitarios.

En el ámbito hospitalario, los fármacos biotecnológicos son el grupo de medicamentos con mayor tasa de crecimiento en términos económicos. Como muestra de ello, en 2016, de los medicamentos “*top ten*” más consumidos en Castilla y León, 6 fueron biotecnológicos. El importe de estos 6 medicamentos fue de 59 millones de €, un 17,6% del presupuesto de farmacia en los hospitales. La mayoría de estos medicamentos se utilizan en enfermedades graves, muy limitantes y tienen un coste medio por paciente elevado.

Desde su salida al mercado, en 2007, los medicamentos biosimilares han sido vistos como un impulso para la contención del incremento del gasto sanitario y en especial del gasto farmacéutico. Sin embargo, las medidas adoptadas por los sistemas de salud europeos para lograr su utilización han sido muy dispares y eso ha dado lugar a notables diferencias en su grado de introducción.

2. VARIABILIDAD EN LA INTRODUCCIÓN DE BIOSIMILARES ¿POR QUÉ YO SÍ Y TÚ NO?

A nivel europeo destacan sobre todo las políticas de financiación y fomento del uso de biosimilares puestas en marcha por los países nórdicos. Según el último informe publicado por IMS¹, en 2016 el uso de anti-TNF biosimilares (infliximab y etanercept) en Dinamarca, Noruega y Finlandia alcanzó el 90%, 82% y 61%, respectivamente. La media europea fue del 24% y en España esta tasa fue del 19%.

Sin embargo, en el uso de otros biosimilares como la epoetina o los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) España está mejor posicionada.

Tabla 1. Introducción de biosimilares en Europa. Año 2016.

	Epoetina	G-CSF	Somatropina	Anti-TNF	Folitropina alfa	Insulinas
AU	76%	88%	37%	23%	3%	0%
BE	100%	30%	34%	5%	17%	0%
BU	99%	100%	17%	48%	32%	2%
CZ	70%	100%	97%	25%	6%	10%
DK	100%	93%	57%	90%	16%	3%
FI	45%	98%	34%	61%	24%	1%
FR	81%	86%	32%	14%	13%	0%
DE	98%	78%	0%	17%	19%	4%
GR*	100%	100	13%	-	14%	5%
HU	91%	100%	0%	26%	15%	5%
IE	65%	23%	29%	5%	0%	0%
IT	30%	92%	31%	20%	2%	7%
NL	87%	45%	29%	32%	0%	1%
NO	87%	86%	13%	82%	35%	1%
PL	100%	88%	99%	18%	14%	1%
PT	70%	96%	56%	24%	7%	23%
RO	100%	100%	0%	11%	-	3%
SK	46%	100%	8%	6%	3%	26%
SL	60%	56%	30%	14%	0%	3%
ES	94%	83%	33%	19%	21%	5%
SE	22%	94%	19%	29%	18%	4%
CH	6%	52%	22%	2%	-	0%
UK	2%	98%	28%	33%	18%	1%
EU	62%	88%	39%	24%	12%	4%

Adaptado del informe The Impact of Biosimilar Competition in Europe. Quintiles IMS. Mayo 2017.

Disponible en <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute>

Las medidas adoptadas para favorecer el uso de biosimilares son numerosas. Destacan como las más efectivas la fijación de cuotas mínimas de prescripción, locales o regionales, la competencia y reducción de precios respecto del innovador, la incentivación del prescriptor y la formación. Los países que lideran el consumo de biosimilares son los que cuentan con políticas específicas y centralizadas para implementar estas actuaciones. En Noruega², país pionero en fomentar el uso de biosimilares, en el año 2014 se negoció un descuento para infliximab del 39% respecto del innovador y se alcanzó una cuota de mercado del 12%, en 2015 el descuento fue del 69% y la cuota superó el 50% y el último año, 2016, con un descuento del 61% se ha superado el 95%. En Alemania, donde el consumo de biosimilares es alto, y también en Portugal, existen cuotas específicas de prescripción. En Italia, parte del ahorro generado por los biosimilares en una región se destina a aumentar el presupuesto en innovadores; a partir de enero 2017 se llevará a cabo un concurso centralizado acelerado de compra con cada nuevo biosimilar³. En el Reino Unido, el NICE ha publicado un posicionamiento sobre los medicamento biosimilares que establece que cualquier recomendación de este organismo sobre un principio activo aplicará tanto al biológico original como al biosimilar, no haciendo distinción entre ellos⁴.

En España, a los medicamentos biosimilares se les aplica el régimen de precios de referencia, establecido en el RD 177/2014 de Precios de Referencia. La fijación de precios de los biosimilares se realiza inicialmente en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y, por lo general, es un 20-30% menor que el precio de innovador correspondiente. No obstante, en los medicamentos biosimilares hospitalarios, que son la mayoría, el precio abonado suele ser inferior según se acuerde en el centro hospitalario o para toda la comunidad autónoma.

En cuanto al marco regulatorio español, en la actualidad no existe legislación específica sobre los biosimilares y la normativa actual ha dado lugar a interpretaciones diferentes en aspectos como la sustitución por el farmacéutico y la intercambiabilidad por el médico.

Tampoco existe una política de fomento de biosimilares para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS). Son las CCAA y los centros asistenciales los que individualmente han adoptado sus propias estrategias para impulsar el uso de

estos productos,. En relación a la información a profesionales, llama la atención que se han publicado al menos 6 boletines autonómicos, todos ellos con enfoque y contenidos similares⁵⁻¹⁰.

Convendría que al igual que en otros países, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad promoviera medidas para impulsar el uso de biosimilares. También sería necesario contar con normativa nacional que aclare cuestiones como la intercambiabilidad y la sustitución, así como establecer estrategias de incentiación comunes para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS). Asimismo, es importante conocer los datos de introducción en el mercado mediante indicadores comunes, divulgar información sobre el impacto económico y realizar campañas de información para profesionales y pacientes. Cuanto más se retrasen todas estas actuaciones, mayor va a ser la variabilidad de uso de biosimilares tanto entre CCAA como entre centros.

3. MÁS DE UNA DÉCADA Y NO SE HAN CUMPLIDO LAS EXPECTATIVAS

Los biosimilares llevan en el mercado más de una década, por lo que su uso debería estar mucho más instaurado. Por lo general, salvo en casos excepcionales que ya han sido mencionados, ni en Europa ni en España se han alcanzado las cuotas de mercado esperadas¹¹.

La incorporación de los biosimilares se ha encontrado con diversas barreras que sobre todo afloraron a raíz de la comercialización de infliximab, primer biosimilar de un anticuerpo monoclonal. De hecho, los biosimilares de somatropina, de epoetinas y de filgrastim se vienen utilizando desde hace años sin que se hayan producido controversias al respecto. Los aspectos más debatidos como son la inmunogenicidad, la biosimilitud o la intercambiabilidad no han sido tan cuestionados para estas moléculas como lo está siendo para el biosimilar de infliximab y otros de estructura compleja. Como consecuencia de ello, los biosimilares de epoetina han alcanzado, en este último año, una cuota del 94% y los de G-CSF del 83%, mientras que los de anti-TNF están en el 19%.

A la baja penetración de los anti-TNF ha contribuido, en gran parte, la presión ejercida para sembrar dudas sobre la biosimilitud de infliximab biosimilar con el original. Aunque infliximab biosimilar ha sido sometido a los mismos criterios re-

gulatorios europeos que otros biosimilares, ha sido cuestionado más que ninguno. En los últimos tiempos, parece que las dudas se han suavizado. El estudio NOR-Switch¹², llevado a cabo por la agencia noruega reguladora de los medicamentos, ha demostrado que la eficacia y seguridad de infliximab original y biosimilar son comparables. Esto sumado a la labor formativa que se ha realizado desde la AEMPS, las CCAA y los centros hospitalarios ha aumentado la confianza del facultativo clínico en este biosimilar, de forma que cada vez es más utilizado. Esperemos que todos estos esfuerzos formativos sirvan para allanar el terreno a los biosimilares que están por llegar.

En el SNS, las barreras principales que han frenado la incorporación de biosimilares han sido:

- 1º** Desconocimiento de los profesionales en cuanto a las exigencias científicas y técnicas requeridas para el desarrollo de biosimilares, en especial sobre los estudios de comparabilidad no clínicos –estudios de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD), actividad biológica y caracterización estructural-.
- 2º** Dudas sobre el proceso de evaluación y autorización de medicamentos biosimilares por las agencias reguladoras.
- 3º** Dudas iniciales de algunas sociedades científicas sobre el posicionamiento terapéutico de los medicamentos biosimilares.
- 4º** Falta de experiencia en el uso de biosimilares y desconfianza sobre si su eficacia y seguridad es similar a la del medicamento original.
- 5º** Actividades informativas negativas que han generado confusión e incertidumbre sobre los biosimilares.
- 6º** Ausencia de medidas para incentivar su prescripción y fijación de cuotas de introducción.
- 7º** Falta de normativa en el ámbito hospitalario sobre aspectos relevantes como la intercambiabilidad y la sustitución.

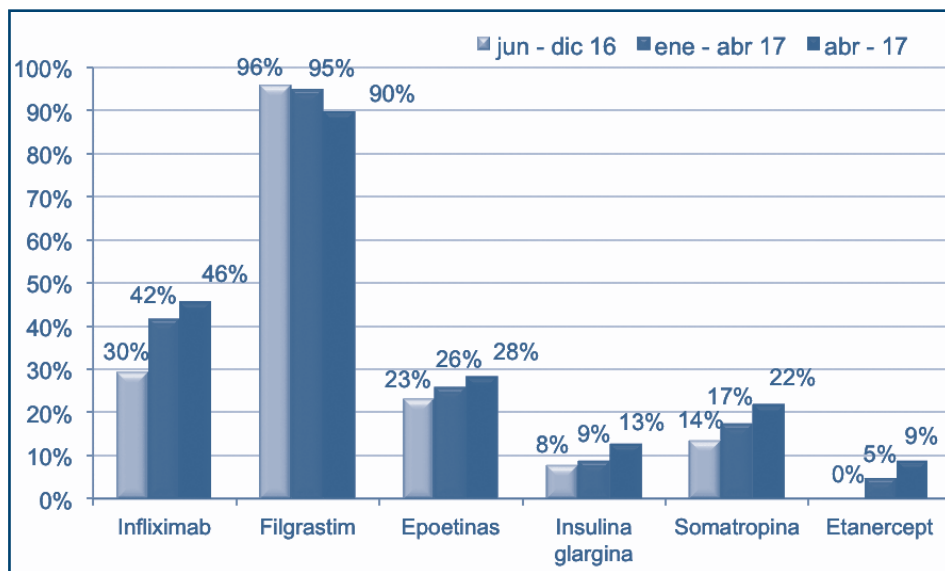
En resumen, la falta de confianza de los profesionales es un factor importante que ha frenado la introducción de los biosimilares. Por tanto, cualquier estrategia que se adopte y desde cualquier ámbito tendrá que tener como objetivo principal despejar dudas, aumentar el conocimiento y la confianza del clínico en el uso de estos productos.

4. UTILIZACIÓN DE BIOSIMILARES EN CASTILLA Y LEÓN

En los últimos meses el uso de biosimilares en los hospitales está creciendo de forma más acusada que en periodos previos, sobre todo infliximab y etanercept. El gráfico 1 representa el porcentaje de utilización de biosimilares en los hospitales de Castilla y León. Se ha pasado de un 22% en el segundo semestre de 2016 (junio-dic) a un 27,17% en el periodo enero-abril 2017. En abril (último dato consultado) la introducción global de biosimilares ha alcanzado el 31%, infliximab ha llegado al 46% y etanercept al 9%.

La prescripción de biosimilares por receta es inferior a la prescripción hospitalaria. De momento, están disponibles los siguientes principios activos: insulina gárgina, folitropina alfa y condroitín sulfato (gráfico2).

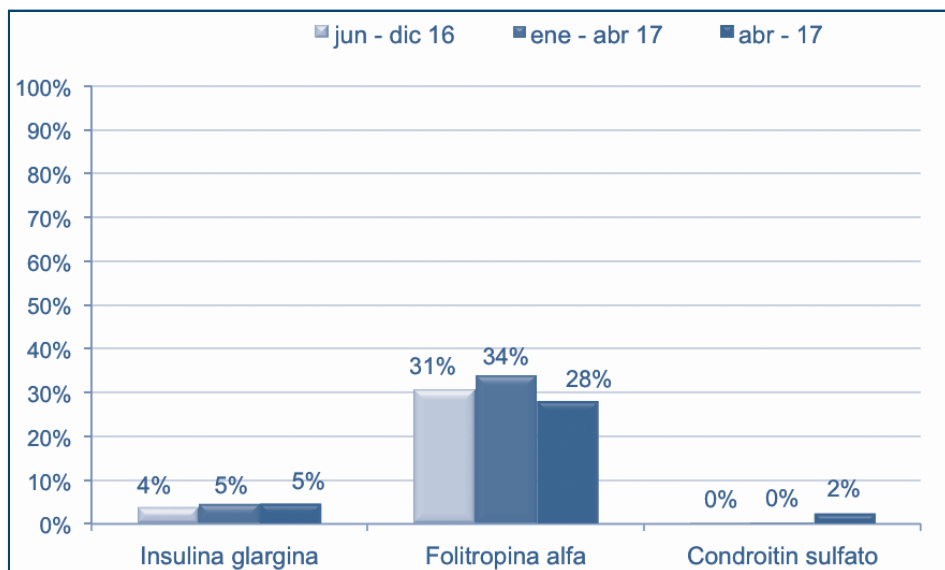
Gráfico 1. Uso de biosimilares en hospitales de CyL



Fuente de datos: Sistema de Información Concylla. Datos calculados sobre el total de principio activo en DDD. En el caso de epoetinas biosimilares está calculado respecto a todas las epo disponibles incluida darbepoetina.

En los próximos meses se espera la comercialización de tres biosimilares de alto impacto. Dos anticuerpos monoclonales adalimumab y rituximab de uso hospitalario y teriparatida accesible a través de receta.

Gráfico 2. Uso de biosimilares prescritos por receta en CyL



Fuente de dato: Sistema de Información Concytia. Datos calculados sobre el total de principio activo en DDD.

5. IMPACTO ECONÓMICO Y SOSTENIBILIDAD

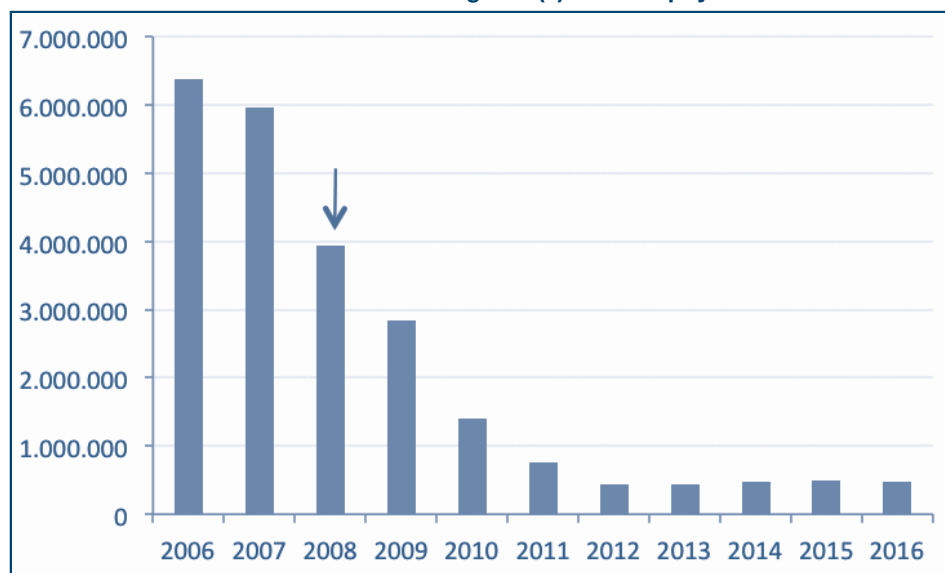
Nadie duda que la introducción de medicamentos biosimilares tiene un enorme impacto económico y que contribuye a mejorar la gestión de la prestación farmacéutica por varios motivos:

- Se comercializan con importantes reducciones de precio,
- Aumentan la competencia de precios entre sí y con los medicamentos de la misma clase terapéutica,
- Permiten tratar a más pacientes con menor coste,
- Liberan recursos para la incorporación de nuevos tratamientos.

La principal razón para utilizar un biosimilar en lugar del fármaco innovador es la minimización de costes y su contribución a la eficiencia del SNS. La llegada al mercado de biosimilares ha reducido el coste por paciente de los tratamientos. Por ejemplo, el coste/paciente en patologías que se tratan con algún anti-TNF en 2016 se ha reducido un 4,15% respecto a 2015, a pesar de que se ha incrementado el número de pacientes tratados con esta clase de medicamentos. En los siguientes gráficos está representada la evolución del gasto en la comunidad de Castilla y León de los principios activos de mayor impacto económico para los que existe una opción biosimilar.

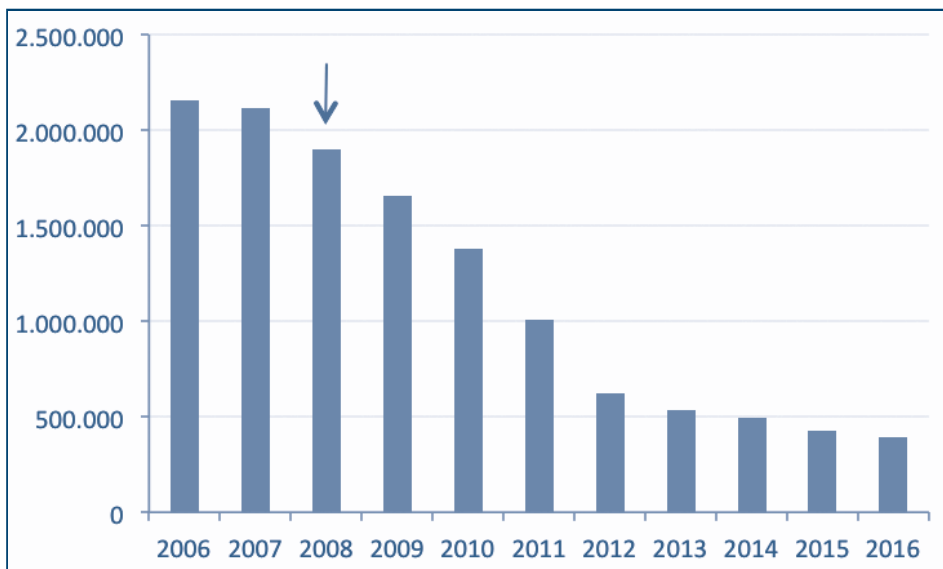
En los cuatro ejemplos representados el número de pacientes tratados y el número de unidades adquiridas ha aumentado, si bien el gasto se ha reducido notablemente desde la comercialización del primer biosimilar. El impacto de la entrada de biosimilares ha sido más acusado para los que llevan más tiempo en el mercado como eritropoyetinas y filgrastim; le sigue infliximab y en menor medida etanercept. Este último ha sido comercializado en octubre 2016 y su impacto durante este año ha sido muy poco significativo, por lo que en 2017 se están observando mejores resultados. Hay que señalar que en la reducción del

Gráfico 3. Evolución del gasto (€) de eritropoyetinas



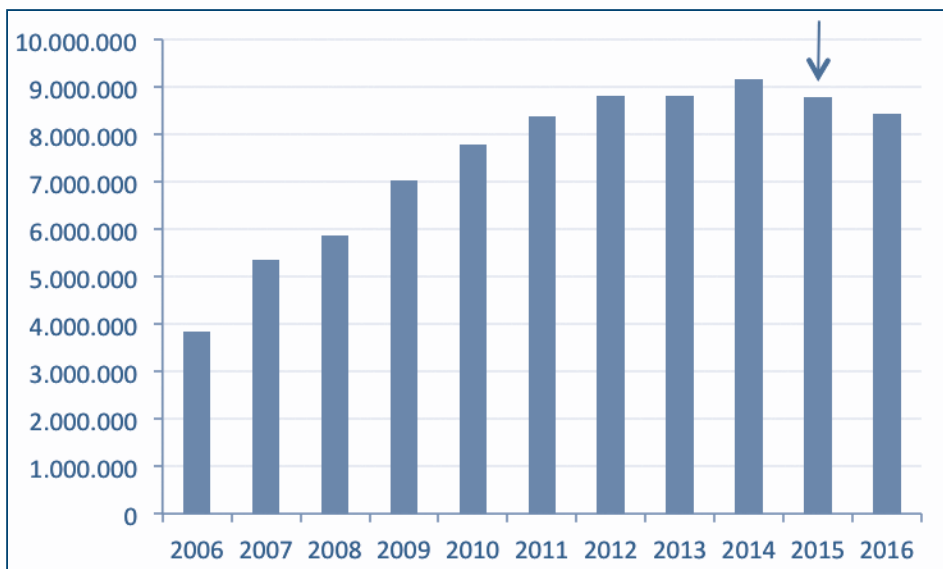
Fuente de datos: Sistema de Información Concylla. La flecha indica el año en el que se comercializó en España el primer biosimilar de eritropoyetina

Gráfico 4. Evolución del gasto (€) de filgrastim

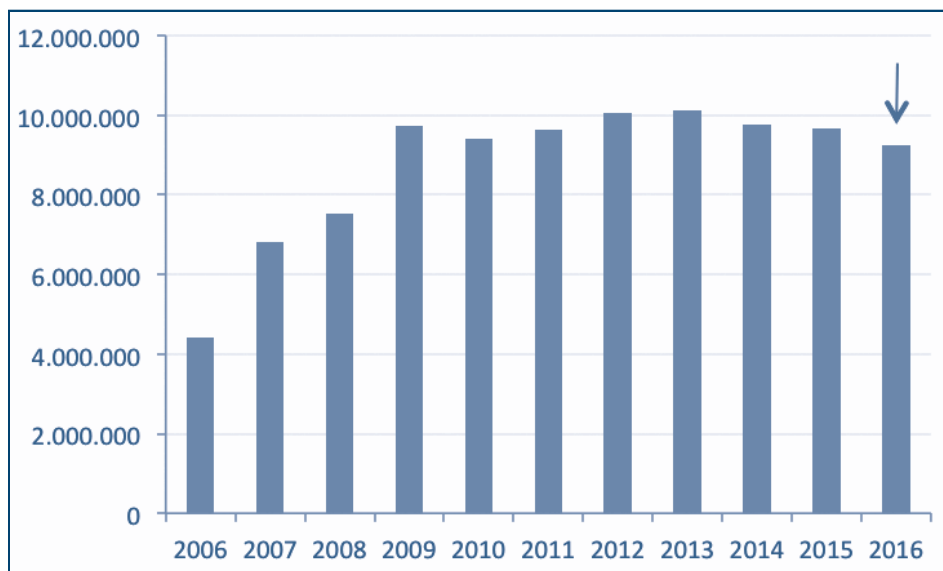


Fuente de datos: Sistema de Información Concylia. La flecha indica el año en el que se comercializó en España el primer biosimilar de filgrastim

Gráfico 5. Evolución del gasto (€) de infliximab



Fuente de datos: Sistema de Información Concylia. La flecha indica el año en el que se comercializó en España el primer biosimilar de infliximab

Gráfico 6. Evolución del gasto (€) de etanercept

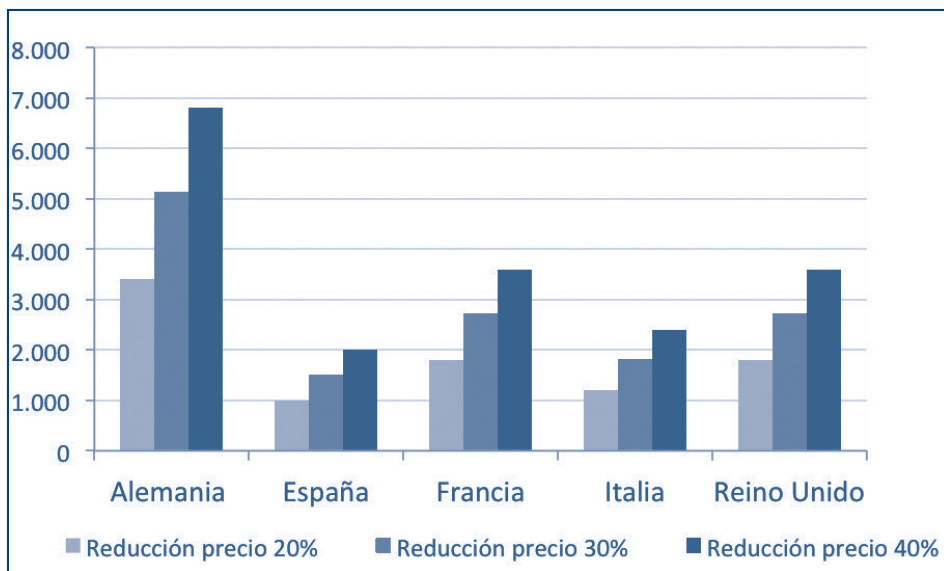
Fuente de datos: Sistema de Información Concylla. La flecha indica el año en el que se comercializó en España el primer biosimilar de etanercept

gasto, además del grado de utilización del biosimilar, influye la competencia de precios con el innovador y con el resto de medicamentos de la misma clase terapéutica.

Por tanto, estimar el impacto presupuestario que supondrán los biosimilares en el futuro es complicado. Los sistemas de salud están muy interesados en conocer este dato. En España, según estimaciones realizadas por IMS¹¹ el ahorro acumulativo esperado para el periodo 2016-2020 de 8 medicamentos biosimilares de alto impacto se situaría entre 1.000 millones de € -reducción de precio 20%- y 2.000 millones € -reducción de precio del 40%-.

Con respecto a la reducción de precio, hay que tener en cuenta que la comercialización simultánea de más de un biosimilar del mismo principio activo ha provocado, debido a la competencia, bajadas de precio mayores que las establecidas inicialmente. Por ejemplo, para infliximab la reducción de precio en 2016 fue de un 26% sin embargo, tras salir al mercado un nuevo biosimilar en diciembre de 2016, se han alcanzado reducciones sobre el precio inicial del innovador del 58%.

Gráfico 7. Ahorro potencial acumulativo esperable en 2020 por la entrada de 8 biosimilares de alto impacto (millones de €)



Datos estimados para el conjunto de 8 medicamentos: Adalimumab, insulina glargina, etanercept, infliximab, rituximab, peg-filgrastim, trastuzumab y folitropina alfa.

Adaptado del informe del IMS Institute for Healthcare Informatics.

Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016.

6. LOS PRÓXIMOS AÑOS: ETAPA CRUCIAL

La ventaja del uso de biosimilares es la liberación de recursos, lo que, en teoría, facilitará el acceso a otros medicamentos innovadores de elevado coste. En países como el Reino Unido, en los que el acceso a la innovación está más limitado, el uso de biosimilares se podría ver como una vía de acceso a la innovación. Esta circunstancia no se da en el escenario español en el que la innovación, por lo general, siempre es financiada. No obstante, los biosimilares ya comercializados y sobre todo, los que están por llegar van a ser claves para la sostenibilidad de nuestro SNS.

La patente de varios medicamentos biotecnológicos ya ha expirado y sus biosimilares ya han sido desarrollados. En los próximos meses está previsto que accedan al mercado biosimilares de alto impacto como adalimumab, trastuzumab, y beva-

cizumab. La terapia oncológica está a punto de incorporar medicamentos biosimilares, lo que supondrá una reducción de coste/paciente sustancial. Los biosimilares de cetuximab, palivizumab y ranibizumab están en fase de desarrollo.

La próxima década va a ser crucial para los biosimilares por lo que es importante que se adopten, cuanto antes, estrategias para que sean productos de interés para los profesionales, la industria y los pacientes. En resumen, se consideran aspectos claves los siguientes:

- Los medicamentos biosimilares constituyen una expectativa para la sostenibilidad del SNS y por tanto para financiar el resto de la innovación.
- La confianza de los profesionales es una barrera a superar con formación e información por las Agencias reguladoras, la Administración Central y Autonómica, los centros sanitarios y las sociedades científicas.
- Es importante contar con una estrategia de carácter general que favorezca la introducción y utilización de biosimilares en el SNS. La promoción de su uso marcando objetivos institucionales, la incentivación y elementos de ayuda a la prescripción son algunos ejemplos de actuaciones posibles y deseables.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. Quintiles IMS. Mayo 2017. Disponible en: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute>
2. Madsen S. , Medical Director, Norwegian Medicines Agency en EU-DIA Biosimilar Meeting Brussels, Nov 2016.
3. Italy: Sustainability and the new framework for public procurement of biologics and biosimilars. Pharma Pricing & Reimbursement 2017;V 2; N° 6:168-169.
4. NICE's biosimilars position statement. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>

5. Medicamentos biosimilares, despejando dudas. Ojo de Markov 2015; N°36. Portal del medicamento, Castilla y León. Disponible en:

<http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-despejando-dudas>

6. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. Infac 2016; V24; n°3. Osakidetza. Disponible en:

https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilares.pdf

7. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra (Bitn) 2015;V23; N°23. Disponible en:

https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/DE53CC41-56A2-463D-8FFF-ADAAEF491149/337385/Bit_v23n4.pdf

8. Medicamentos biosimilares. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2015; V16; N°4. Disponible en:

http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_4_2015.pdf

9. Biosimilares. Infarma 2016;N°1. Servicio Canario de Salud. Disponible en:

<http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/1d08b2bf-5e07-11e6-899d-871d09e3921a/INFARMA%20junio%202016.pdf>

10. Biosimilares en atención primaria. Butlletí d'informació terapèutica 2016;V 27;N° 5. Cat salut. Disponible en:

http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v27_n05_cast.pdf

11. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. Disponible en:

http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf

12. Jørgensen KK, Olsen I, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; V 389; N° 10086; p2304–16.



**MEDICAMENTOS BIOSIMILARES:
INNOVACIÓN Y SOSTENIBILIDAD
(ACTUALIZACIÓN)**

Joaquín Rodrigo



JOAQUÍN RODRIGO

Licenciado en Administración y Dirección de Empresas por la Asturias Business School y por la San Francisco State University, Master en Marketing de la Industria Farmacéutica por el CESIF y MBA por el IE.

Su trayectoria profesional ha estado siempre vinculada a la industria farmacéutica, donde ha asumido sucesivamente posiciones de creciente responsabilidad en diversas empresas del sector. Se incorporó a Sandoz en julio de 2011, como responsable de la creación de las áreas de Respiratorio y OTC de la compañía. En noviembre de 2013, Joaquín fue nombrado Director General de Sandoz en España y desde enero de 2016 lidera las operaciones del Grupo en toda la Península Ibérica. Es presidente de la Asociación Española de Biosimilares (BIOSIM) desde Noviembre de 2015.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, estamos asistiendo a la segunda revolución en el campo de las terapias biológicas con el lanzamiento al mercado de nuevos medicamentos biosimilares de moléculas más complejas, como son los anticuerpos monoclonales. Estos medicamentos son una herramienta fundamental en el arsenal terapéutico a disposición de las Administraciones, los Profesionales Sanitarios y los Pacientes, para el abordaje del tratamiento de enfermedades complejas de una manera totalmente innovadora.

Estos son ya, a día de hoy, una realidad, con un total de 35 medicamentos biosimilares autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en Inglés) y, lo que es más importante, una promesa de presente y futuro en términos de accesibilidad, sostenibilidad e innovación.

Los biosimilares son medicamentos biológicos que son autorizados por las agencias reguladoras sobre la base de demostración de “biosimilaridad” a un producto previamente aprobado (el medicamento de referencia u original) después de la pérdida de exclusividad del periodo de protección de datos o patente. El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia son esencialmente los mismos en su estructura molecular primaria, aunque pueden existir pequeñas diferencias debido a que son medicamentos desarrollados a partir de organismos vivos y, por tanto, susceptibles de modificaciones. Al igual que el medicamento biológico de referencia, el biosimilar tiene un grado de variabilidad natural. Cuando éste se aprueba, ha demostrado que esta variabilidad y las diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia no afectan ni a la seguridad ni a la eficacia frente al original (1).

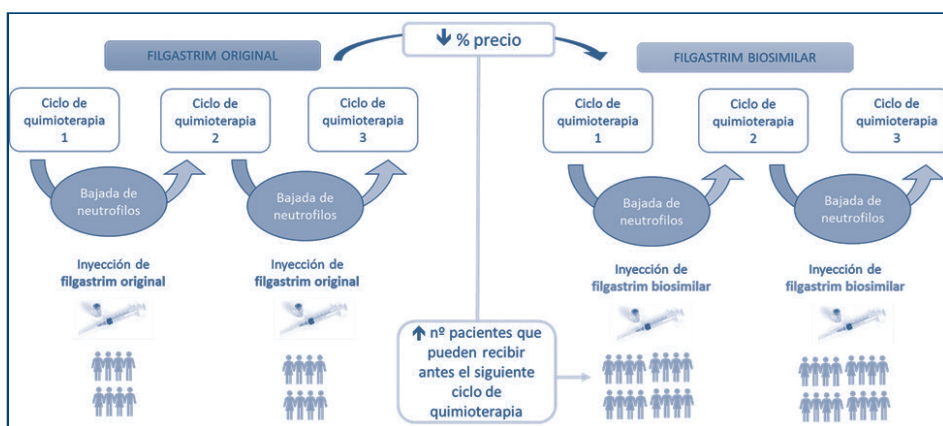
Debido a la complejidad de las sustancias biológicas y la naturaleza de los procesos de fabricación, existen requisitos reglamentarios específicos para la autorización de medicamentos biológicos. La Agencia Europea (EMA) fue la primera en establecer una vía específica de autorización de comercialización para biosimilares en 2005 y, el primer medicamento biosimilar fue aprobado en 2006. La Agencia Americana (FDA) lo hizo casi 10 años más tarde.

La llegada de los biosimilares al mercado supone una oportunidad, tanto en términos de acceso a los pacientes como de sostenibilidad para el Sistema Sanitario. Se prevé que el mercado mundial de medicamentos biológicos superará los 390 mil millones de euros en 2020, momento en el que los biológicos representarán hasta el 28% del mercado mundial de productos farmacéuticos en términos de valor de mercado. Según IMS Institute, una mayor aceptación de los medicamentos biosimilares, implicaría un ahorro de unos 15.000 millones de euros entre 2015 y 2020 en los cinco grandes mercados europeos. Cuando se añade a EEUU, el impacto se incrementaría hasta los 49.000-98.000 millones de euros en el mismo periodo (2).

Al mismo tiempo, el acceso de los pacientes a los tratamientos biológicos crece de forma significativa tras la entrada de las alternativas biosimilares. Así, el estudio publicado por P. Gascón (4) evidencia el caso en el Reino Unido donde la disponibilidad de Filgrastim (G-CSF) biosimilar (septiembre 2008) dio como resultado un aumento del 13% en el uso general de G-CSF de 2008 a 2009 y un aumento adicional del 17% de 2009 a 2010 (tabla 1). Además del mayor acceso de los pacientes al tratamiento con G-CSF, los ahorros logrados mediante el uso del biosimilar pudieron ser redistribuidos en otras partidas presupuestarias, en particular, para facilitar el acceso a nuevos tratamientos contra el cáncer y/o aumentar las partidas presupuestarias destinadas a gastos de personal sanitario.

Tabla 1.

Un ejemplo de mejora en la relación coste-efectividad gracias a la introducción de un biosimil: el caso del filgrastim en Reino Unido



Dado el alto impacto presupuestario de los medicamentos biológicos en los sistemas sanitarios, es de vital importancia para todas las partes interesadas (gobiernos, profesionales sanitarios, pacientes e industria) que las políticas sanitarias nacionales y regionales garanticen la sostenibilidad de los mercados, el acceso a los medicamentos y la innovación a largo plazo.










A continuación, profundizaremos sobre los conceptos clave ya identificados ligados a los medicamentos biosimilares: sostenibilidad económica, mayor acceso a pacientes y la innovación

2. LA SOSTENIBILIDAD. UNA OPORTUNIDAD PARA INCREMENTAR LA ACCESIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS

Más de diez años después de la llegada del primer biosimilar al mercado Español ya no quedan dudas de que se trata de una verdadera herramienta para incrementar la eficiencia de los presupuestos sanitarios.

El coste mundial de la salud ha aumentado dramáticamente en los últimos años, forzando a las autoridades sanitarias a considerar medidas específicas para ayudar a contenerlos. La llegada al mercado de los medicamentos biosimilares, ha supuesto la entrada de una nueva opción en el tratamiento de distintas enfermedades, lo que conlleva, como apuntaba al inicio, no solo una reducción de los costes para el Sistema Nacional de Salud, sino también al aumento de la accesibilidad de los pacientes a estos medicamentos (5). Sin embargo, dado que la inversión necesaria para el desarrollo y fabricación de los medicamentos biosimilares es considerable (entre 150-250 millones de euros; de 6 a 7 años de desarrollo de producto; más de 250 test de calidad y la realización de ensayos no clínicos y clínicos-Tabla 2), el sector mostró la preocupación de que la oportunidad, tanto en sostenibilidad como en accesibilidad, pudiera no ser tan grande como fue originalmente prevista. Estas preocupaciones a día de hoy parecen haber quedado en gran medida sin fundamento, según se recoge en el estudio publicado por P. Gascón (4).

Tabla 2.

		Genérico	Biosimilar
Procedimiento de obtención		Síntesis química	Fuente biológica
Estructura molecular		Sencilla. Idéntica al producto de referencia	Compleja. Similar al producto de referencia
Desarrollo	Coste 	0,6-4 millones de \$	100-300 millones de \$
	Tiempo 	2-3 años	6-7 años
Ensayos preclínicos		No requeridos	Extensa caracterización físicoquímica y biológica
Estudios clínicos		Estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos	Comparativa farmacocinética y estudios de Fase III
Pacientes (muestra)		> 12	≈ 500
Seguimiento post-autorización		Farmacovigilancia	Fase IV. Plan de Gestión de Riesgos (incluida farmacovigilancia) (*)
Prescripción		Principio activo	Nombre comercial (*)
Sustitución		Permitida	No permitida (*)

En la misma línea, IMS ha publicado recientemente un estudio de evaluación del impacto de competencia de los biosimilares en Europa, confirmando que la suma del efecto de reducción de precio junto con el incremento de la competitividad por la entrada de uno o más biosimilares en el mercado, tiene impacto no solo en el volumen del medicamento de referencia, sino en el volumen del total de la clase de medicamentos (2).

Cuando hablamos de sostenibilidad, deberíamos abordarla en profundidad desde una visión holística, no solo en su dimensión de contribución a los Sistemas de Salud, sino en un sentido más amplio que incorpore todos los agentes de la cadena.

¿A qué nos referimos cuando hablamos de sostenibilidad para la Industria Farmacéutica que invierte en el desarrollo, producción y comercialización de medicamentos biosimilares?. Esto es lo que se conoce como "mercados sostenibles"

El concepto de **sostenibilidad del mercado de los medicamentos biológicos** lo aborda en profundidad el informe "Payers' price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market" de Simon-Kucher&Partners publicado en Septiembre de 2016 (7).

Analizados los principales mercados europeos, el informe concluye que las políticas de fijación de precios y acceso en aquellos mercados que imponen precios más bajos a los biosimilares en comparación con sus medicamentos de referencia, deben ir acompañadas de medidas de orientación específica sobre el uso del biosimilar. Un precio más bajo de los medicamentos biosimilares por sí solo, sin medidas de impulso, podría evitar la generación del retorno necesario de las inversiones para los fabricantes de medicamentos biosimilares.

Las políticas de precios y acceso al mercado, continúa el informe, sólo son sostenibles si los Sistemas de Salud y las Administraciones son capaces de asegurar la implementación de medidas de impulso del biosimilar, haciendo partícipes de su cumplimiento a los Profesionales Sanitarios.

Otro de los aspectos de relevancia y claves para el futuro desarrollo de los medicamentos biosimilares son las políticas de adquisición por parte de los Sistemas de Salud, que difieren en mayor medida entre los diferentes países europeos. Según los autores, la decisión de adjudicación de una licitación no debe basarse únicamente en el precio. También deben reflejar un enfoque basado en los valores, teniendo en cuenta múltiples factores que influyen además del precio. Factores inherentes al producto, como los dispositivos de administración del medicamento, o servicios de valor añadido para el paciente (ej. teleasistencia, programas de soporte de la adherencia al tratamiento), para el hospital (ej. optimización del stock de la farmacia hospitalaria, garantía de suministro), y formación, y educación para Profesionales Sanitarios y Pacientes, deben ser tenidos en cuenta como valores para mejorar aún más la eficiencia del Sistema Sanitario.

Así mismo en el verano de 2016, el grupo de trabajo EFPIA "Pérdida de exclusividad" (LoE) Biologics" ya identificó como una de las áreas clave la "sostenibilidad de los mercados de medicamentos biológicos, incluyendo biosimilares". Desde entonces, otras Asociaciones Industriales han empezado a abordar en profundidad el concepto de "mercados sostenibles".

Las conclusiones son claras, estableciendo los siguientes principios básicos que los entornos regulatorios en los distintos países de la UE deberían incluir:

- *Valorar la complejidad de las moléculas biológicas, lo que significa que las normas deben ser creadas exclusivamente para éstas, considerando las especificidades de cada área terapéutica y las características biológicas de cada molécula.*
- *Asegurar a los pacientes el acceso al mejor tratamiento para sus necesidades individuales de manera oportuna (abarcaría la innovación y los desabastecimientos que pudieran surgir de las prácticas de licitación).*
- *Suscitar competitividad entre productos biológicos fuera de patente que pueden contribuir a generar ahorros para que los sistemas de salud inviertan en ampliar el acceso al tratamiento.*
- *Proporcionar incentivos para la inversión en la fabricación, la investigación y el desarrollo biosimilares, tales como: niveles de precios sostenibles u oportunidades no discriminatorias para asegurar volúmenes de tratamiento.*

Los mercados biológicos sostenibles deben proporcionar condiciones que permitan a todas las partes interesadas beneficiarse de la competencia que introduce el medicamento biosimilar. Las siguientes prácticas que se producen en Europa podrían comprometer los principios de mercados sostenibles:

- *Cambios de tratamiento o switches forzados que no ofrecen a los prescriptores individuales la opción de elegir el más adecuado.*
- *Utilización del biosimilar como comparador “Standard of care” para los lanzamientos de nuevos biológicos por área terapéutica.*
- *Prácticas de licitación que dan lugar a precios insostenibles y desabastecimientos de productos.*
- *Reducciones obligatorias de los precios oficiales para medicamentos biológicos que dificultan el acceso de los medicamentos biosimilares en el mercado.*

Si como apuntaba al principio, la sostenibilidad y el acceso son características intrínsecas de los medicamentos biosimilares, la innovación también lo es. La innovación aportada por los biosimilares es la pieza clave que cierra el círculo.

3. LA RUEDA DE LA INNOVACIÓN

La innovación como concepto, tiene un alcance muy extenso dentro de la Industria Farmacéutica. Además de nuevas moléculas o nuevas formas de dosificación/liberación y/o nuevas indicaciones, también podemos innovar en aspectos como la productividad, la sostenibilidad o los resultados en salud. Y es esto concretamente a lo que nos referimos cuando afirmamos que los medicamentos biosimilares también son innovadores, poniendo la innovación al servicio de los pacientes en procesos de I+D y producción, dispositivos de administración y/o gestión asistencial.



Algunos ejemplos de Innovación de los medicamentos biosimilares son:

Innovación en procesos de I+D y producción, como es la selección de líneas celulares de partida capaces de aumentar la productividad, o el desarrollo y selección de medios de cultivos más apropiados, mejorándose de esta manera la eficiencia en los procesos manteniendo costes estables y asegurando el abastecimiento del medicamento.

En dispositivos de administración implementando mejoras en los sistemas de administración tras un análisis exhaustivo de las necesidades no cubiertas de los pacientes.

En gestión asistencial permitiendo de forma directa maximizar las ganancias marginales de salud de la sociedad. Estas fuentes de eficiencia son:

- a) La reducción de los precios directos de los medicamentos biológicos originales donde entra la alternativa biosimilar.
- b) La reducción de inversión en adquisición de biosimilares liberan recursos que podrían emplearse para atender otras necesidades sanitarias.

También de forma indirecta la entrada de los biosimilares produce los siguientes efectos:

- a) El incremento de la competitividad genera una mayor capacidad de negociación para los gestores, lo que les permite elegir entre varios proveedores.
- b) La competencia comercial que suponen los biosimilares para las compañías de originales, incentiva y acelera la investigación de las empresas ante la expiración de sus patentes.

La incorporación de los medicamentos biosimilares al sistema representa una gran oportunidad de innovación en la gestión de la prestación farmacéutica por cinco vías: i) permiten tratar al mismo número de pacientes con un menor presupuesto; ii) permitirían tratar a un mayor número de pacientes con el mismo presupuesto; iii) liberan recursos que contribuyen a que pueda abordarse tam-

bién la incorporación de nuevos tratamientos a la práctica clínica; adicionalmente, iv) aumentan la competencia de precios entre compañías; y v) incentivan y aceleran la investigación de las compañías de originales para el desarrollo de nuevas moléculas.

4. CONCLUSIÓN

Queda de manifiesto a lo largo del capítulo que el principal, aunque no el único, valor añadido atribuible a la entrada de los biosimilares es la posibilidad de que un mayor número de pacientes accedan a tratamientos biológicos con altos niveles de eficiencia para el Sistema Sanitario. Garantizar este mayor acceso es una responsabilidad compartida que requiere el compromiso de todos los agentes sanitarios que contribuimos a preservar la salud de los ciudadanos.

Es necesario que entre todos realicemos un esfuerzo para:

- Crear un marco regulatorio adecuado, estable y predecible, que garantice un interés para fomentar la investigación de las compañías que desarrollan medicamentos biosimilares,
- Implementar medidas de impulso al biosimilar que contribuyan a generar mercados sostenibles.

Además, es importante que en este proceso, trabajemos de manera conjunta para familiarizar a los Profesionales Sanitarios y a los Pacientes en el uso de estos fármacos, a través de programas de Formación e Información.

Desde BIOSIM estamos trabajando con las Administraciones Públicas sobre cuatro grandes objetivos para sentar con ellos las bases de un Plan Estratégico de Biosimilares para el Conjunto del Sistema Nacional de Salud (SNS). Estos objetivos son: la adecuación de la normativa española a las particularidades de los medicamentos biosimilares; la formación de los profesionales en biosimilares; la formación e información de los pacientes y maximizar las oportunidades que se abren en la contribución a la sostenibilidad del SNS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christian Schneider: EMA Q&A on Biosimilars 2012
2. IMS Institute “The impact of Biosimilars Competition in Europe” May 2017
3. Position paper. Asociación Española de Biosimilares
4. Pere Gascón, Hans Tesch, Karl Verpoort, Maria Sofia Rosati, Nello Salesi, Samir Agrawal, Nils Wilking, Helen Barker, Michael Muenzberg, Matthew Turner. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned?. Support Care Cancer (2013) 21:2925–2932
5. Cornes P (2012) The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. Target Oncol 7(suppl 1):S57–S67
6. Apro M, Cornes P, Abraham I (2012) Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract 18:171–179
7. SKP report. http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication.pdf



FUTURE VIEW FROM EUROPE: A ROADMAP

Adrian Van Den Hoven · Regina Múzquiz



ADRIAN VAN DEN HOVEN

Adrian van den Hoven joined Medicines for Europe as a Director General in September 2013. His priorities at Medicines for Europe are to stimulate competition in off-patent medicine markets, to foster market access for generic, biosimilar and value added medicines, to support policy measures for sustainable pricing, to promote high regulatory standards while ensuring that the associated costs can be integrated into market dynamics and to develop a coherent EU industrial strategy to support the long-term viability of the generic, biosimilar and value added medicines industries. Prior to joining Medicines for Europe, Adrian van den Hoven was Deputy-Director General of BUSINESSEUROPE where he was responsible for the International Relations department, covering trade negotiations and bilateral relations, and the Industry department, covering industrial, energy, environmental and research policy. He previously worked as an International Relations researcher and an adjunct professor in Italy (EUI), France (Nice) and Canada (Windsor). He obtained his doctorate in Political Science from the University of Nice, France in 2000.



REGINA MÚZQUIZ VICENTE-ARCHE

• Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Funcionaria del Cuerpo de Farmacéuticos de Sanidad Nacional (Nº 1 de su promoción). Funcionaria del Cuerpo Sanitario de la Administración de la Seguridad Social. Escala de Inspectores Farmacéuticos del INSALUD. (Nº 1 de su promoción). Diplomada en Sanidad por la Escuela Nacional de Sanidad. Especialista en Análisis Clínicos.

Actividad Profesional:

- Actual Directora General de BIOSIM
- Directora de Relaciones Institucionales en PHARMAMAR
- Directora de Relaciones Institucionales de SANOFI-AVENTIS y Vicepresidente Ejecutiva de la Fundación AVENTIS España.
- Directora General de Relaciones Institucionales y Alta Inspección en el Ministerio de Sanidad y Consumo y Subdirectora General de la Secretaría del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
- Subdirectora de Área Médica del Hospital San Millán -San Pedro (La Rioja)
- Farmacéutica Inspectora del INSALUD de La Rioja.

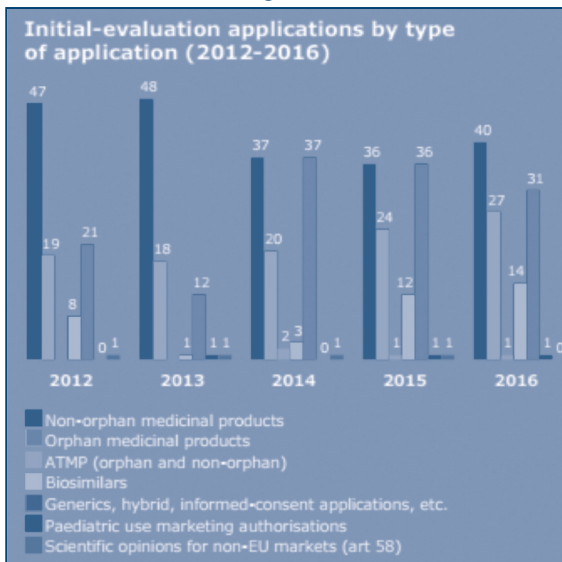
1. FUTURE VIEW FROM EUROPE: A ROADMAP

The European biosimilar medicines experience is a success story which we should be proud of. Europe has lead the worldwide development of a legal, regulatory and scientific biosimilar framework, inspiring other jurisdictions to do the same while it enjoys already over a decade of safe clinical experience and increased patient access.

Key physician organisations have referred to biosimilar medicines as a “must-have weaponry” and a “catalyst for equal access” for patients and physiciansⁱ. This is a positive development which contrasts with the growing pressure on European Member states to solve the difficult equation of growing & ageing populations, high prices of innovative medicines and capped healthcare budgets.

The EU experience includes a wealth of real world data and has delivered significant healthcare benefits for patients. Still the uptake of biosimilar medicines is patchy across Europe with some countries and therapies taking full advantage of this opportunity for better access, better health. It is time for patients and their doctors to benefit more from this opportunity to sustainably transform healthcare, working together to use biosimilar medicines in clinical practice.

Figure 1.



| Source | EMA Annual Report 2016

Let's step back and look at the underlying science. Biosimilar medicines are biological medicines and as such, will primarily be authorised for marketing authorisation via the Centralised Procedure¹ under the European Medicines Agency (EMA) and the European Commission.

The EMA highlights in its annual report 2016² that “the number of applications for biosimilar medicines continues to increase year on year with 14 applications received in 2016 compared to eight five years ago. This is the highest number of applications for biosimilars received in one year so far”. Since January 2017, there have been 6 (six) new approvals representing the first biosimilar medicines authorised for 3 (three) new reference products³.

Figure 2.

Over 30 EU approved biosimilar medicines

Active substance	Reference product	Biosimilar medicines
Adalimumab (2)	Humira®	Amgevita®, Solymbic®
Enoxaparin sodium (2)	Lovenox®	Inhixa®, Thorinane®
Epoetin (5)	Erypo®/Eprex®	Abseamed®, Binocrit®, Epoetin Alfa Hexal®, Retacrit®, Silapo®
Etanercept (2)	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®
Filgrastim (7)	Neupogen®	Accofil®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim, Zarzio®
Follitropin alfa (2)	Gonal f®	Bemfola®, Ovaleap®
Infliximab (3)	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®
Insulin glargine (2)	Lantus®	Abasaglar®, Lusduna®
Rituximab (6)	MabThera®	Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo®, Truxima®
Somatropin (1)	Genotropin®	Omnitrope®
Teriparatide (2)	Forsteo®	Movymia®, Terrosa®

Source: European Medicines Agency (August 2017)

| Source | EMA Centrally Authorised Biosimilar medicines (Apr 2017)

1. An Enoxaparin biosimilar (low molecular weight heparin) was approved via Decentralised Procedure (DCP) early 2017.

2. EMA Annual Report 2016 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2017/05/WC500227334.pdf

3. Centrally authorised biosimilar medicines - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jsenabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=authDate&pageNo=1

While in 2006, the new biosimilar medicines approval framework was established based on science and decades of experience with the approval and life cycle of biologic medicines, it has since evolved into a science and knowledge based framework validated by over a decade of biosimilar-specific experience. EU authorities have reviewed and authorised over 30 biosimilar medicines and experience with a vast majority of those has been generated through their use in the clinical setting. The European Medicines Agency is the recognised global leader in biosimilar regulatory science and plays an important role in shaping the global environment.

The key underlying scientific principles allowing regulators to determine that a biosimilar medicine is an equivalent treatment to an originator biologic medicine already authorised for use (i.e. reference product) have been refined overtime. This is particularly the case for extrapolation of indication, immunogenicity and traceability which are well-known important features for biologic medicines, including biosimilar medicines.

The European Commission – EMA Guide for Healthcare professionals⁴ released early May 2017 provides the latest scientific and regulatory knowledge on these three important features, as part of EU officials' efforts to enhance communication towards stakeholders.

Extrapolation of indications

In essence, EU regulators have clarified that “Extrapolation [of indications] is not a new concept but a well-established scientific principle used routinely when biological medicines with several approved indications undergo major changes to their manufacturing process (e.g. to introduce a new formulation). In most of these cases, clinical trials are not repeated for all indications and changes are approved based on quality and in vitro comparability studies”.⁴ They further clarify that the granting of indication(s) based on extrapolation is not automatic and systematically founded on a scientific rationale and set of data, reminding all that “All indications of biological medicines (including biosimilars) have been granted based on sound scientific evidence.”⁴

Safety - immunogenicity and traceability

Regarding biosimilar medicines safety, EU regulators underline that the “safety of biosimilars is monitored through pharmacovigilance activities, in the same way as for any other medicine. There is no specific safety requirement applicable only to biosimilars because of their different development route.”⁴

In another publication, a panel of EU regulators reflecting on a decade of regulatory assessment and scientific considerations further emphasised that “the risk of exaggerated immune reactions as a result of switching between a biosimilar and its reference product is substantially overrated”. In addition, where a product exchange had taken place between a reference product and its biosimilar medicine, “switch-related immunological adverse drug reactions (ADRs) were not found to be caused by differences in active substances”⁵.

In other words, while immunogenicity is a key feature of biological medicines which requires adequate monitoring and vigilance, the clinical experience to date has demonstrated that biosimilar medicines are just like their reference products with no evidence of unexpected adverse events (ADRs).

Notably, two agencies, the European Medicines Agency and the Danish Medicines Agency studied to a great extent, the traceability, in case of ADRs, of biologic, including biosimilar medicines. Preliminary results of these studies have been shared in public forums and illustrate that the EU policy in place allows robust levels of overall product identification (> 95.5%) in spontaneous reports from European clinical practice in classes of biologicals for which biosimilar medicines are approved. This is in line with previous findings⁶.

These studies show the effectiveness of the EU post-marketing pharmacovigilance system to adequately monitor and attribute ADRs in presence of multiple products containing a version of the same biological active substance.

Dr. Guido Rasi, Director of the EMA, the scientific body in charge of the biological medicines review process, recently confirmed that for the biosimilar medicines authorised to date, “*the EU monitoring system for safety concerns has not identified any relevant difference [...] between biosimilars and their reference medicines*”. This shows that we can have full confidence in the EU regulatory

system and its ability to safeguard public health for all medicines.

Obtaining an EU marketing authorisation is a key step to reaching the market however, there are a number of additional steps which need to be completed before a medicine actually reaches patients in a given market. These steps actually fall under the EU Member State competence. This is the case for national pricing and reimbursement policy, procurement regiment as well as prescribing and dispensing rules.

EU regulators recently underlined that “On the basis of current knowledge, it is unlikely and very difficult to substantiate that 2 products, comparable on a population level, would have different safety of efficacy in individual patients upon a switch. Our conclusion is that biosimilars licensed in the EU are interchangeable”⁵. Each EU Member State is responsible to translate the EU scientific assessment and medicine authorisation into practice in its territory. It decides, according to local rules and practices, the national legal prescribing and medicines replacement/exchange rules: i.e., physician-led switching or pharmacy-led substitution.

The current EU landscape growingly appears to converge, both from national authorities and medical societies, in favour of multi-stakeholder frameworks favouring a central role for physician both at the initiation and for ‘in use’-monitoring of the medicine.

The next sections will detail the national specificities of the Spanish market as well as look at the desirable key milestones for the Spanish and EU Roadmaps to sustain greater access to biosimilar medicines and deliver on the promise of better health.

4. Biosimilars in the EU - European Commission – EMA Guide for Healthcare professional 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

5 Interchangeability of biosimilars: A European perspective, Kurki et al. 2017 - <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-017-0210-0>

6 Ana Hidalgo Simone presentation - Biosimilar Medicines Conference, 23-24 March 2017, London

7. Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>

2. THE ROADMAP OF BIOSIMILAR MEDICINES IN EUROPE

The macro-environment – the context

Biosimilar medicines are and will continue to be increasingly important over the next years, becoming an integral part of the healthcare systems.

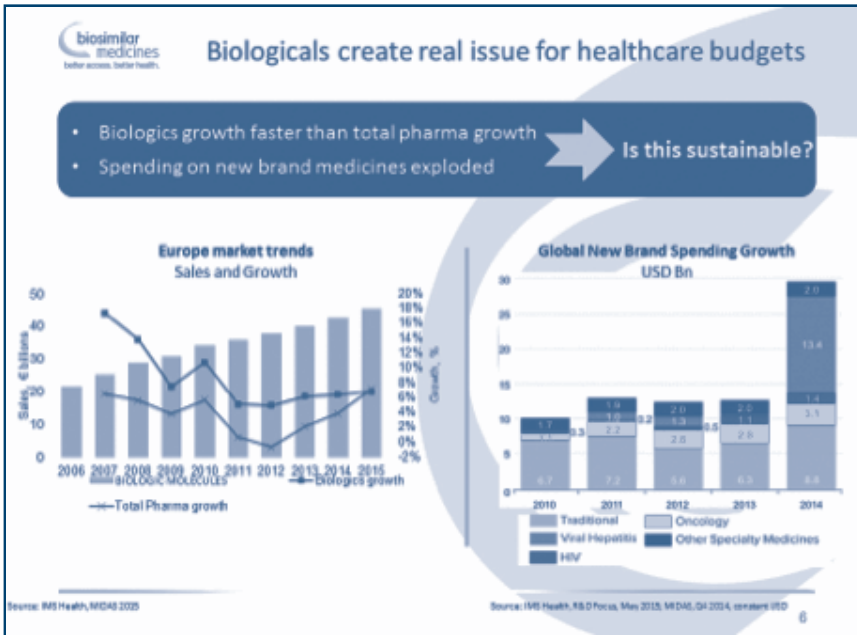
Biological medicines are used in important therapy areas including auto-immune diseases or oncology and their high cost has a big impact on healthcare budgets. In fact, the growth of pharmaceutical spending on biological medicines far exceeds the total pharma growth. The high expenditure on biological medicines in conjunction with the losses of exclusivities for key products drive an unprecedented opportunity for cost-effective biosimilar treatments.

Whereas in the past the biosimilar medicines market was limited to therapy areas which covering only around 8% of the biological market, the new biosimilar medicines pipeline will cover around 60% of the total biological market, including important therapy areas such as autoimmune diseases (e.g. infliximab, etanercept), oncology (e.g. rituximab, trastuzumab) and diabetes (e.g. insulin glargine).

At this moment, Europe cumulates an overwhelming 87% of the global biosimilar medicines sales and over 10 years of safe experience with clinical use of biosimilar medicines in Europe.

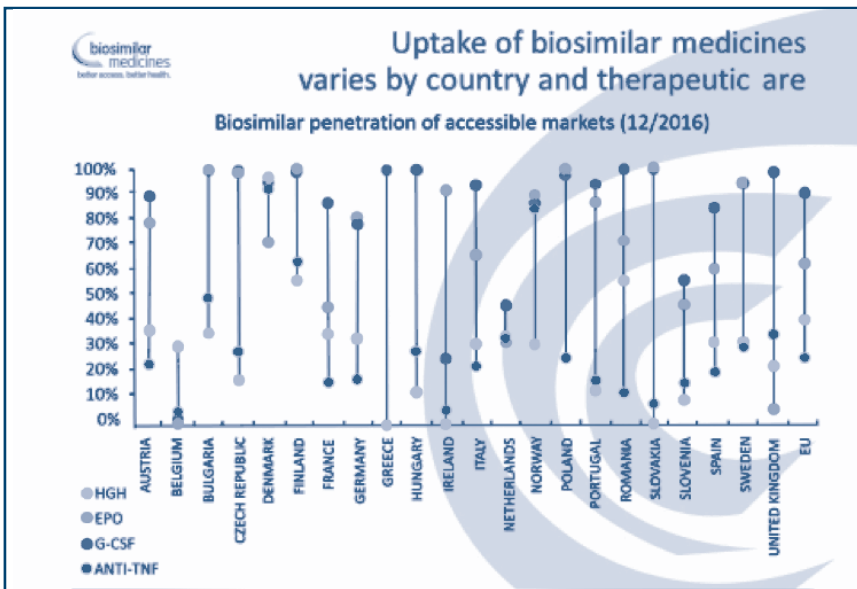
In spite of the outstanding track record of delivered health benefits, the clinical use of biosimilar medicines remains highly variable⁸ depending on the product, the therapeutic area or the country.

Figure 3.



The number of candidate biosimilar medicines keeps growing with more and more pharmaceutical companies adding biosimilar medicines to their development pipelines.

Figure 4.



3. DELIVERING ON THE BIOSIMILAR MEDICINES BENEFITS: THE REMAINING CHALLENGES AHEAD

Experience has shown that there is no magic formula to promote access to biosimilar medicines. However, there have been many positive lessons that can be shared across Europe.. Looking long-term, there are 4 major policies that can ensure better access to biosimilar medicines.

- Confidence and Trust building across actors of the healthcare system

Education and awareness raising are very important to empower stakeholders to improve access to biologic medicines and other health services thanks to the use of biosimilar medicines. Healthcare professionals and patients want to learn more about the scientific rationale underpinning biosimilar medicines and the data that has been validated through clinical experience. In addition, healthcare practitioners sometimes require practical information on how to introduce biosimilar medicines into their own practice.

Efforts to educate stakeholders in Denmark and Germany have proven their value as access to biosimilar medicines has been quite high in these markets.

-Healthy competition in biological medicine markets

Stimulating competition in the biologics market is challenging and requires a strong commitment by policy makers. The market should encourage companies to enter the market to stimulate price competition with efficient timelines and procurement systems. The contribution of the biosimilar medicines market to the sustainability of healthcare correlates with the need for a sustainable biosimilar industry, able to bring competition today but also with the biosimilar medicines of tomorrow.

The biosimilar medicines market is global which puts industrial policies at the heart of the success of this industry. The European industrial biotechnology know-how and expertise have a huge potential in terms of economic and strategic influence on the global scale provided the supporting legal and political infrastructures are in place.

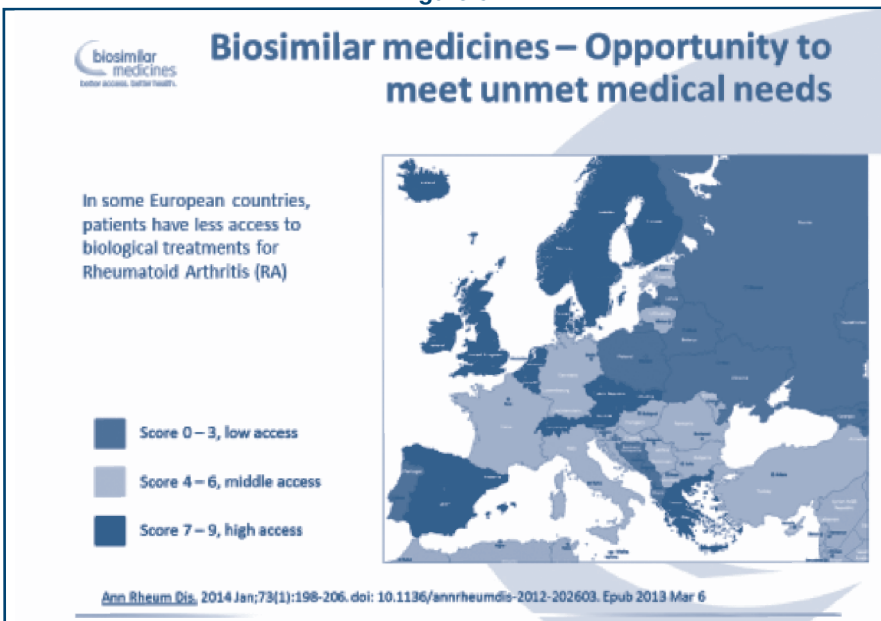
-Encouraging re-investment in health – the virtuous cycle

Biosimilar medicines competition can generate significant savings in pharmaceutical budgets. In Europe, many patients who should receive biological medicines face restricted access mainly due to cost reasons. This is the case for instance in rheumatology where sub-optimal access to standard of care has been documented.

When it comes to the biosimilar anti-TNFs, recent data by QuintilesIM⁸ confirm the net impact of biosimilar medicines entry (competition) and the greater equality for patient access with an average of 33% increase in treatment days / capita, sometimes, like in Bulgaria, literally creating access when there was none prior to biosimilar competition.

Biosimilar medicines have shown that they can foster health equality through a significant increase in access to biological medicines in Europe. For example, the availability of biosimilar filgrastim has triggered an average of 44% increase in the number of patients treated through the improvement of the cost-effectiveness for this treatment.

Figure 5.



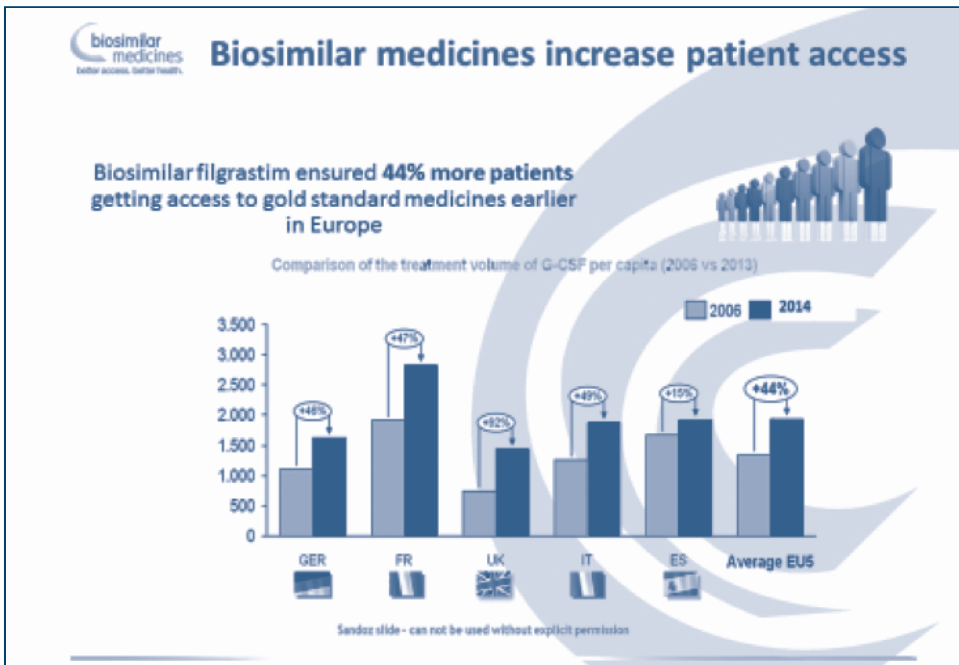
patients • quality • value • sustainability • partnership

-International Convergence of regulatory and legal environments

The 10 years of experience with biosimilar medicine approvals and use has shown that the EU system ensures high quality, safe, and efficacious biosimilar medicines for patients.

Now that other countries like the US, South Korea or Canada have experience with biosimilar medicines, there is an opportunity to deepen in regulatory cooperation to share scientific, regulatory knowledge and to reduce the requirement to duplicate clinical studies where there is no scientific or ethical justification to do so. Regulatory convergence supports the sustainable development of biosimilar medicines, and contributes to create trust among stakeholders.

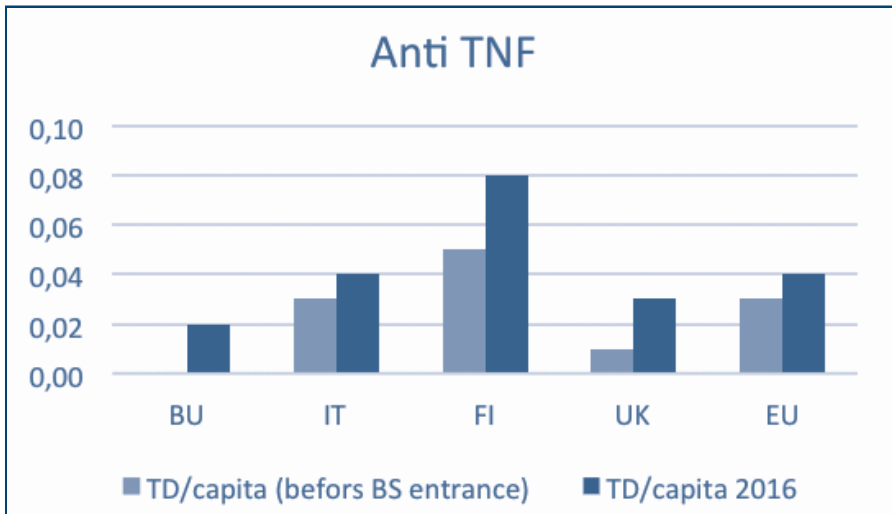
Figure 6.



patients • quality • value • sustainability • partnership

Source: IMS Health Care Information 2014

Figure 7.



4. CONFIDENCE AND TRUST BUILDING ACROSS ACTORS OF THE HEALTHCARE SYSTEM

We have witnessed a real transformation in the EU further to educational and information efforts led by EU and national institutions. In spite of the plethora of information available on biosimilar medicines, a few years ago, it was clear that very few stakeholders had a clear understanding on biologic medicines feature, and as such lacked the necessary foundations to grasp what biosimilar medicines were particularly given that the underlying scientific concepts are often complex in nature.

To overcome this at the EU level, the European Commission and European Medicines Agency (EMA) have successfully led multi-stakeholder dialogue for several years. The results have translated into a series of documents aimed at providing the needed background information for patients and doctors to confidently use biosimilar medicines as cost-effective equivalent to originator medicines. They constitute the most significant consensus resource to understand what biologic, including biosimilar medicines are, what opportunity they offer and how they can improve the sustainability of health systems .

At national level, similar multi-stakeholder dialogues are a common feature to countries with higher uses of biosimilar medicines. They are instrumental in shaping national frameworks and legislations for tangible results (e.g. payer policies, procurement rules).

In Denmark, a comprehensive national plan has been developed for the introduction and monitoring of the use of biosimilar medicines. A large part of the plan is dedicated to information both on the fundamentals, but also to feedback on the real world experience.

EU regulations and regulators are at the centre of this process and, as they do for all medicines, are responsible for safeguarding public health, through the authorisation of safe, efficacious and high quality medicines.

Dissemination and enabling easy access to authoritative information should therefore remain a priority focus for all. The equation is rather intuitively resolved: awareness and understanding will grow according to how easy it is to find the information and to understand its content. Each of us has the responsibility to support progress in the patient-physician dialogue on the very important alternative therapeutic options presented by biosimilar medicines.

The European Commission should continue to lead the dialogue among stakeholders and encourage countries that have not yet done so to up multi-stakeholder dialogue to 1) create and disseminate information on the fundamental underlying scientific principles, 2) develop national policies to enhance access to public health services highlighting the role of biosimilar medicines, 3) report and share the positive real world experience of clinical use of biosimilar medicines and 4) evaluate policies and best practices at regular intervals.

Moreover, the key challenge today consists in ensuring healthcare system actors are able to effectively introduce biosimilar medicines in medical practice. Support on how to do so in the clinic is being developed, e.g. hospital pharmacists or specialised nurses. A key learning from recent experience is that exchanging a reference medicine for its biosimilar a reference to a biosimilar medicine requires time and resources for sustainable results. In the University Hospital Southampton (UHS), in the UK, the introduction of biosimilar infliximab through

a managed switching programme was designed with input from all key stakeholders, including the local IBD patient panel, gastroenterologists, pharmacists, and the IBD nursing team, to support patients through this process. The programme also included a risk management plan to re-assure physicians and patients. To ensure good communication with patients, the hospital invested to increase the capacity of the nurse-led IBD biologics service. In order to do that all savings of the managed switching program were shared 50/50 between the hospital and the local clinical commissioning group.

EU Member States need to establish incentivising schemes and/or re-investment schemes to support the initial introduction of biosimilar medicines and accompany product exchange practices.

5. HEALTHY COMPETITION FOR BIOLOGIC MEDICINES IN ALL MARKETS

Competition is a reality in the EU biologics market today: biosimilar medicines are used in all EU Member States. With biosimilar medicines available for a dozen of reference products in key disease areas, the latest EU report "The Impact of Biosimilar Competition" prepared by IMS Health in co-operation with the European Commission and its stakeholders sets out to describe the effects on price, volume and market share following the arrival and presence of biosimilar competition in the European Economic Area. The report highlights that there is a high level of heterogeneity between products, therapy areas and countries. No country has equally high penetration for all biosimilar medicines studied in the report.

In an earlier report, Simon Kucher and Partners had pinpointed essential features of market access frameworks able to deliver continued benefits⁹.

With converging regulatory agency and medical society positions recognising and supporting the introduction of biosimilar medicines in clinical practice¹⁰, the role of payer driven policies is growing in importance.

The following factors were identified as key enablers to a sustainable framework:

- Collaborative multi-stakeholder dialogue and education is essential.
- Healthy competition among manufacturers can deliver long term sustainability where stability and predictability of the pricing & market access policies is assured over time, procurement practices encourage the participation of multiple manufacturers to supply the market and tender decisions go beyond the absolute lowest price and reflect a value-based approach, taking into consideration multiple influencing factors apart from price (e.g. supply guarantee, provision of education, value added services, etc.).
- To maintain healthy competition, pricing and market access policies should **ensure market attractiveness from a combined manufacturer and payer perspective** with a balanced relationship between price erosion and clinical use of biosimilar medicines.
- Benefit sharing schemes in which the gains of increased use of biosimilar medicines are shared among the different stakeholders (e.g. prescribers, patients, payers and manufacturers), have proven to be a successful driver of clinical use of biosimilar medicines.

With the right framework in place, biosimilar medicines can transform healthcare, by prioritising greater patient access to biologic medicines treatment and supporting the sustainability of healthcare systems in the long run. Aligning payer and manufacturer understanding of the short, medium and long-term benefits of biosimilar medicines is a cornerstone of sustainable biosimilar policy making.

EU Member states will need to carefully tailor market access models so that key sustainability principles are factored in to amplify biosimilar medicines' role in the sustainability of healthcare system: 1) Stable pricing and reimbursement policies, 2) Procurement models with considerations for multiple manufacturers, price-volume relationship, and 3) Benefit-sharing and re-investment schemes

From an industrial policy perspective, Europe has been an early adopter and champion when it comes to biosimilar medicines development and manufacturing.

At the moment, the EU legislation unintendedly prevents biosimilar medicines producers from manufacturing for commercial purposes during the Supplementary Protection Certificate (“SPC”). The original purpose of the legislation was to reward companies for the time taken to obtain regulatory approval of new medicines and give them a longer market monopoly in the form of an SPC. This unfortunately translates into a competitive disadvantage for European biosimilar medicines’ manufacturers, vis-à-vis manufacturers producing in non-EU countries where no similar patent or SPC protection exists. The latter are able to take advantage of export markets years earlier than European producers and to enter the EU market immediately as soon as SPCs expire in Europe.

EU Legislator and Policy Makers should implement an SPC Manufacturing Waiver to support the competitiveness of the EU biotechnology sector.

8. The impact of Biosimilars Competition, QuintilesIMS May 2017 -

http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf

9. Simon-Kucher and Partners (2016). *Payers’ price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market*. Available at: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication.pdf

10. Overview of positioning statements on physician-led switching -

<http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>

6. FOSTERING RE-INVESTMENTS IN HEALTH – THE VIRTUOUS CYCLE

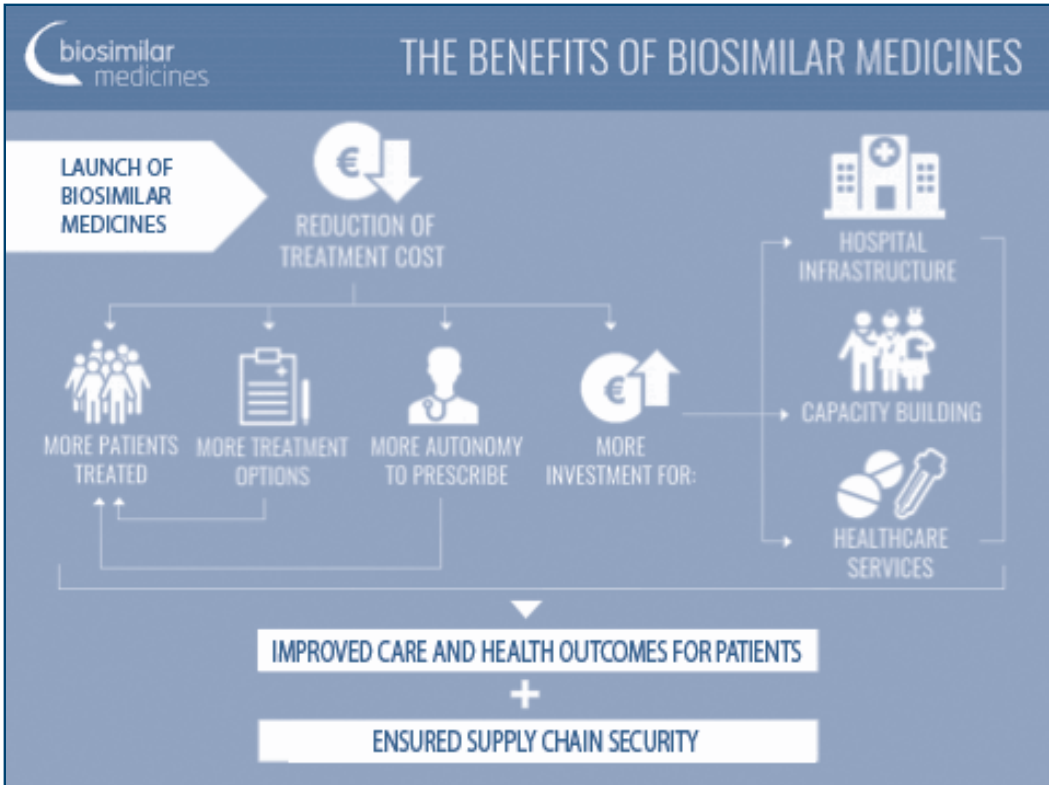
Where they have been used, biosimilar medicines have allowed to move towards greater health equality with more patients to be treatedⁱⁱⁱ, sometimes also earlier in the patient care pathway (e.g. with treatment guidelines being changedⁱⁱⁱ). This has not only resulted in better outcomes but has also enabled considerable re-investment, in times of high pressure on healthcare budgets. This has permitted the use of other medicines^{viii}, such as supportive therapies, or pricy innovative (personalised) medicines as well as enhanced health services through - for example - the hiring of additional nurses^{iv}, running an observational study, developing national action plans^v, etc.

Physician-led switching has been instrumental in the advent of biological therapy and remains fundamental for unlocking the full potential of biosimilar medicines. It is supported by both regulators and medical societies across therapeutic areas^{vi}. A consortium of EU regulators recently concluded^{vii} that *‘On the basis of current knowledge, it is unlikely and very difficult to substantiate that two products, comparable on a population level, would have different safety or efficacy in individual patients upon a switch’*.

Efficient health benefit re-investment, or benefit-sharing, requires all actors to consider the best mechanisms to reconcile finite budgets, unmet needs and opportunities. It has proven to be a successful driver of clinical use of biosimilar medicines and policy makers, in collaboration with physicians and patients, should be encouraged to implement more of these schemes.

EU Member states should foster re-investment schemes through e.g. tool kit supporting the practical roll out of such schemes at regional, local or hospital level.

Figure 8.



7. MATURING AND CONVERGENCE OF THE REGULATORY AND LEGAL ENVIRONMENTS BOTH IN THE EU AND INTERNATIONALLY

The robustness of the EU system in consistently delivering quality, safe and efficacious biologic, including biosimilar medicines, is established and validated by significant real world experience.

Going forward, the key challenges to address will be to fine tune and update regulatory requirements in light with the growing available data, ensure the global convergence of standards and secure adequate regulatory capacity and capability with the emergence of international frameworks and some important changes within the EU Regulatory Network to be anticipated following Brexit.

Continuous evolution of the EU regulatory framework

In recent years, EU regulators based on accumulated knowledge, have reconsidered and revised some product specific guidance documents in order to take into account the scientific and technological advances, the experience gained with the scientific advices, the applications and the behaviour of the approved biosimilar medicines in clinical practice.

This has led to the waiving of some clinical trials, no longer considered needed to ensure safe and efficacious biosimilar medicines. The EMA has embarked on a promising pilot project for tailored biosimilar medicines scientific advice¹¹ which by allowing “*applicants to make a more informed decision on the development strategy once sufficient quality data has been accumulated*” will support streamlined and more predictable development and registration lead times.

The first biosimilar monoclonal antibody, infliximab, was authorised in the EU in 2013. Within the next 5 years, regulators will have further gathered a large body of evidence on authorised biosimilar monoclonal antibodies and reconsideration of the essential features of the establishment of the biosimilarity will be of significance to inform the regulatory science and foster efficiency in the regulatory system while keeping the safety, efficacy and quality as primary endpoints.

EMA to prioritise the assessment of the body of evidence on monoclonal antibodies and review requirements for the demonstration of biosimilarity, as applicable.

Global convergence of standards

The current convergence of regulatory standards in authorising biosimilar medicines is a needed feature to allow the biosimilar medicines industry to deliver benefits.

The convergence of regulatory standards contributes to confidence and trust building efforts made by authorities. In addition, convergence fosters efficiency gains in terms of timelines for development or approval, fit-for-purpose development and clinical programme all important when it comes to provide

cost-effective equivalent treatment options for patients who need them as early as possible.

The EMA-US FDA Cluster or the International Pharmaceutical Regulators Forum (IPRF) Biosimilars Working Group have allowed alignment and clarification on key scientific topics, essential to support true global development and increased patient access.

Great efforts have been undertaken to map international initiatives (EMA on behalf of the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities - ICMRA) as a means to foster synergies and efficiency gains. These need to further intensify over the next years so that regulatory science and real world data are factored in, in a coordinated fashion.

EMA to pursue engagement in international dialogue and initiatives to advance regulatory efficiency and science in a consistent and timely way.

Regulatory evaluation capacity building

The biosimilar medicines development pipeline is growing exponentially with literally hundreds of programmes ongoing. This figure is unlikely to correlate with the actual number of marketing authorisation procedures to come however, the EMA has another 15 ongoing procedures in the pipeline at the moment. The US FDA and other jurisdictions will face similar situations for the coming years.

The EU Regulatory Network Training Centre has therefore prioritised capacity and capability building within the EU network and beyond. In November 2016, a “Biosimilar assessors training” was organised for some 200 participants, including 6 non-EU delegations.

Mindful of the impact Brexit could have on the running of the EMA and Centralised Procedures and considering the near-future implementation of the WHO Prequalification procedure for biosimilar medicines, it is very important that a strategic plan is set to ensure fit-for-purpose regulatory authority's evaluation capacity.

The EU Regulators Network should develop and implement a strategic plan to enable capability and capacity in terms of biosimilar medicines evaluation.

An assessment of existing data shows that no proof can be found within the existing literature of safety concerns from product exchange between a reference product and its biosimilars. This concludes that the framework in place is delivering on the promise i.e. biosimilar medicines behave in the clinical practice as anticipated by the regulators.

8. HEALTH EQUALITY ADVANCES – THE CONTRIBUTION OF BIOSIMILAR MEDICINES

There is a growing acknowledgment of the essential role biosimilar medicines have played to date and what remains to be harvested in terms of opportunities going forward. New biosimilar medicines offer an opportunity to significantly improve treatment access for millions of patients. Adding to the experience in gastroenterology, rheumatology, dermatology, key biotherapeutic treatments for cancer have become the standard of care over the years and monopolies are naturally coming to an end, opening the way for competition.

There is a major access opportunity just around the corner. Biosimilar medicines can transform patient care, by prioritising greater and equal patient access to biologic medicines treatment, supportive care and needed health services. They can support the sustainability of national healthcare systems in the long run. Biosimilar policies taking due account of the role they play and systems where benefits are shared among all, will allow for reinvestment in the most needed areas for the patients of today and tomorrow.

11. Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002668.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

REFERENCES

1. Taberbero J. – Biosimilars create opportunity for sustainable cancer care; European Pharmaceutical Review, 22 Feb 2017
2. What you need to know about biosimilars”ii (2013), EC Q&A for patientii (2016) and Biosimilars in the EU – Guide for Healthcare professionals (2017)
3. IMS Institute for Healthcare Informatics - Delivering on the potential of Biosimilar medicines – March 2017
4. Razanskaite V and Cummings F. Biosimilar Remicade – the cost-savings benefits. Hospital Pharmacy Europe Issue 80 Winter 2015
5. DKMA Action Plan on biological and biosimilar medicines – <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/biological-and-biosimilar-medicinal-products/>
6. Biosimilar Medicines Group – Positioning statements on physician-led switching (March 2017) <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>
7. Kurki P. et al, Interchangeability of biosimilars: A European perspective ; January 2017 – Biodrugs 2017 <http://link.springer.com/article/10.1007/s40259-017-0210->

1. INTRODUCCION

Determinar la hoja de ruta que seguirán los medicamentos biosimilares en España en los próximos años no es tarea fácil. Lo que sí resulta más evidente es identificar los agentes que participarán en ella, y el impacto que cada uno tendrá sobre la consolidación de este segmento de fármacos. Con estas premisas sí podemos intentar situar la posición de los biosimilares en un marco temporal de cinco años.

Es indudable que algunos factores serán especialmente relevantes en la generación de un entorno que propicie el acceso de los pacientes a los medicamentos biosimilares a corto plazo, y también su afianzamiento en el mercado a medio y largo plazo. Entre ellos están las políticas farmacéuticas que establezcan las administraciones sanitarias, los sistemas de fijación de precios de los medicamentos -y en particular el Sistema de Precios de Referencia-, las medidas de gestión sobre el gasto farmacéutico -tanto las organizadas de manera centralizada como las que respondan a la actividad gerencial de los hospitales-, y, en un sentido más general, las iniciativas que se adopten para dotar de suficiencia económica y sostenibilidad a los servicios sanitarios.

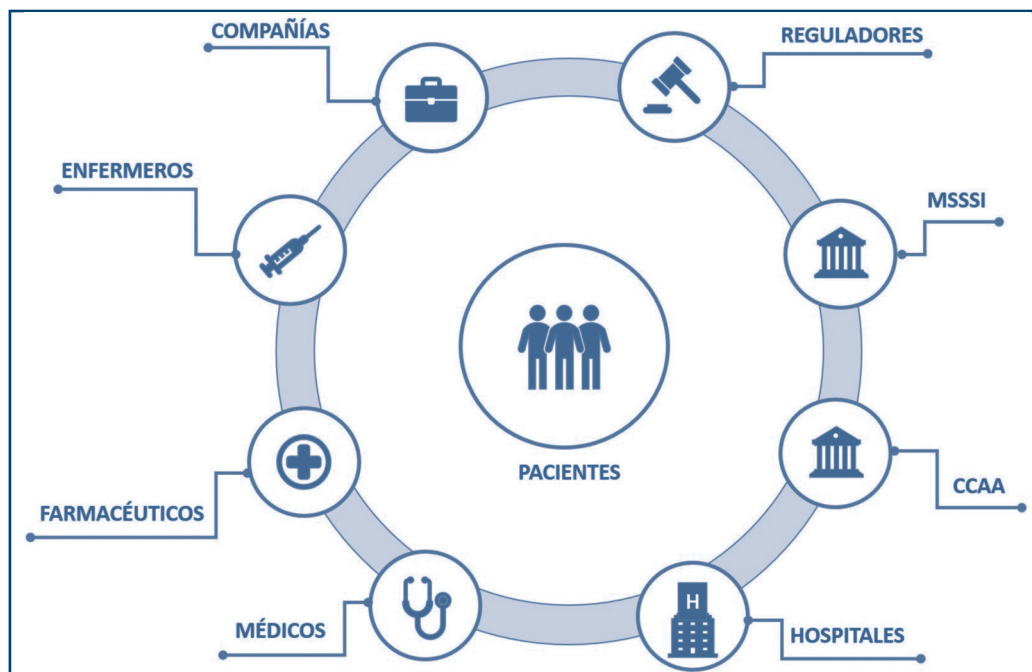
En todas estas dimensiones relacionadas con el impacto del gasto del medicamento en el presupuesto sanitario, el biosimilar habrá de ser considerado como un elemento promotor de la eficiencia y la calidad terapéutica a unos costes razonables. La posibilidad que ofrecen para aunar una alta calidad farmacoterapéutica con unos menores costes unitarios de los tratamientos constituye un valor que indudablemente será apreciado dentro del sistema de salud.

Podemos señalar a los principales agentes involucrados en la evolución futura de los biosimilares (Figura 1.), que son los actores de su presumible hoja de ruta:

- i. Las compañías farmacéuticas, tanto de biosimilares como de biológicos originales, y las pautas comerciales que adopten para ponerlos a disposición del mercado y establecer prácticas competitivas dentro de un entorno tan esencialmente regulado.

- ii.** Las agencias reguladoras, en sus diversos niveles competenciales, y la orientación que den a la evaluación de los medicamentos biosimilares.
- iii.** El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), como responsable de las políticas farmacéuticas, a través de las reformas normativas que impulse dentro de las competencias que le son propias.
- iv.** Las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas (CCAA) y los Servicios Autonómicos de Salud, como promotores de las políticas farmacéuticas y las medidas de gestión de la prestación farmacéutica en relación con el fomento del uso de los biosimilares y sus procedimientos de adquisición.
- v.** Los hospitales y los centros de salud, en muchas ocasiones espacios en los que se generan las medidas que establecen procesos de adquisición y compra, y donde además se puede evaluar directamente el valor sanitario que ofrecen los medicamentos en términos de eficacia y seguridad.
- vi.** Los médicos, como protagonistas en la determinación de las necesidades de los pacientes y responsables de las decisiones finales en relación con la prescripción.
- vii.** Los Servicios de Farmacia Hospitalaria, en coordinación con los servicios clínicos hospitalarios, así como el papel relevante de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- viii.** La oficina de farmacia, y el rol que se le atribuya en la dispensación de medicamentos biológicos y la información al paciente.
- ix.** Los enfermeros, por su importante papel en la asistencia directa al paciente.
- x.** El paciente, como destinatario final en el que confluyen las acciones de todos los demás agentes, y que cada vez reclama mayores niveles de información y participación en el proceso asistencial.

Figura 1. Hoja de ruta de los medicamentos biosimilares.



2. LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS

Actualmente existe un número creciente de compañías farmacéuticas que están iniciándose en el sector del medicamento biosimilar. Entre ellas se encuentran compañías tradicionalmente dedicadas a los medicamentos genéricos, otras creadas *ex novo* para especializarse muy concretamente en el segmento de los biosimilares, y también compañías de originales que han decidido incorporar en su actividad este tipo de fármacos de tanta proyección. Como ejemplo valga el caso de algún principio activo, que se emplea en tratamientos oncológicos de los que en la actualidad existen más de quince empresas dedicadas al desarrollo de biosimilares. Indudablemente, los medicamentos biosimilares constituyen un mercado atractivo por la necesidad imperiosa que tienen los sistemas públicos de salud de contener el crecimiento del gasto farmacéutico, que se plasma en una demanda cada vez más exigente y rigurosa en relación con los costes que conllevan los tratamientos. Sin embargo, es obvio que los esfuerzos que estas compañías dediquen al desarrollo, producción y comercialización de los

biosimilares dependerán directamente de la capacidad de disponer de retorno de su inversión. Las exigencias regulatorias orientadas a garantizar siempre la eficacia y seguridad del biosimilar le sitúan como una opción que, de inicio, ha de cumplir con requerimientos de inversión importantes simplemente para cumplir con estos altos niveles de exigencia de producto. En este punto, es relevante reseñar que las compañías de biosimilares no encontrarán el incentivo a su empeño en el caso de que el mercado se quiera guiar únicamente mediante el racional de la simple reducción del precio de los biológicos, sin que existan medidas razonables de incentivación de un mercado que, recordémoslo, es emergente y todavía no totalmente estructurado. No hay que olvidar que la puesta en el mercado de un biosimilar, lejos de resultar sencilla, encierra procesos productivos de alta complejidad técnica y mecanismos regulatorios altamente exigentes por parte de las agencias evaluadoras [2].

En este sentido, las compañías de medicamentos originales también tendrán un papel esencial en la aceptación de las reglas del juego, sin generar barreras a la entrada de biosimilares una vez finalizados los periodos de protección de sus productos de referencia. Así, no sólo facilitarían el acceso de los pacientes a los tratamientos biológicos ya existentes, sino que además redundaría en el beneficio de sus propios productos, presentes y futuros, al contribuir la moderación de costes de los tratamientos a la posible entrada de más tratamientos innovadores, generalmente muy costosos para los sistemas de salud. Parece evidente que sólo a través de la liberación de recursos se podrá introducir más innovación en la prestación farmacéutica, y los biosimilares contribuyen a ello.

Por su parte, las compañías de biosimilares tienen mucho trabajo por delante para demostrar que el biosimilar es un claro aliado del sistema sanitario, aportando el mismo valor clínico a un menor coste. De su ahínco por difundir los resultados de estudios post-comercialización y, entre otros, y por dar a conocer los estrictos procesos de producción y de control de la calidad y la seguridad, dependerá, en definitiva, la mejora de la percepción actual del medicamento biosimilar.

3. LOS REGULADORES

La gran mayoría de los medicamentos biosimilares, por su origen biotecnológico, son evaluados por procedimiento centralizado desde la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y, posteriormente, aprobados por la Comisión Europea (CE). No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también desempeña un papel clave en la evaluación y autorización de los medicamentos biosimilares de origen biológico, de aquellos que no están obligados a seguir el procedimiento centralizado para su aprobación. Además, de forma general, la AEMPS es responsable del seguimiento continuado de la seguridad y la eficacia de los medicamentos una vez comercializados, y del control de su calidad, así como de la información a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios de todo lo que tenga relación con estos aspectos.

En línea con esto, la creación y publicación de guías de uso y recomendaciones sobre los medicamentos biosimilares, tanto por parte de la EMA como de la AEMPS, resultará determinante para que los clínicos tengan una mayor certidumbre sobre la base científica que sustenta el desarrollo y la evaluación de los biosimilares.

Un ejemplo de las cuestiones que suscitan cierta controversia en materia de biosimilares es la extrapolación de indicaciones. Hay que recordar que los mismos reguladores de la EMA que evalúan los medicamentos originales son quienes, en base a la evidencia científica, extrapolan, una por una, las indicaciones para el medicamento biosimilar. Sin embargo, hay ocasiones en las que los clínicos, a través de las Sociedades Científicas, reclaman en sus posicionamientos sobre biosimilares ensayos clínicos que demuestren eficacia y seguridad para cada indicación. Ante estas demandas, la AEMPS trabaja activamente para dar a conocer la extensa evaluación científica que sustenta la extrapolación de esas indicaciones. El hecho de que los evaluadores sean los mismos para originales y biosimilares aporta plena garantía al procedimiento. Pero además hay que subrayar que la extrapolación no es un concepto nuevo, sino ya aplicado a medicamentos originales cuando estos sufren cambios importantes en sus procesos de producción.

4. EL MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

El proceso de descentralización de la gestión de la asistencia sanitaria a las CCAA hace especialmente necesaria la puesta en práctica de herramientas de coordinación que aseguren la equidad territorial. En este sentido, el papel del MSSSI es el de establecer mecanismos efectivos de coordinación que garanticen un acceso en condiciones de igualdad efectiva en el conjunto de todo el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Sin embargo, en la actual coyuntura económica, garantizar la equidad pasa también por asegurar que el sistema sea económicamente viable. En línea con esto, la posibilidad de disponer de medicamentos biosimilares, equivalente en calidad, seguridad y eficacia a su biológico de referencia, pero a un coste menor, abre un gran abanico de oportunidades, y constituye parte de la solución al tradicional problema de la financiación de los servicios sanitarios. La optimización de los recursos disponibles, la mejora en el acceso de pacientes a tratamientos de alta complejidad y elevado coste, la liberación de recursos que pueden ser destinados a facilitar la entrada de innovación contribuyen, en definitiva, a la sostenibilidad del SNS.

Para poder maximizar estas oportunidades, es imprescindible impulsar el uso racional de los medicamentos biosimilares, y hacerlo de manera equilibrada con las estrategias que permitan aprovechar las ventajas que puede ofrecer un incipiente mercado competitivo en este sector.

Previo a ello, es imprescindible la creación de un marco normativo específico para los medicamentos biológicos y biosimilares, adecuadamente relacionado con sus particularidades esenciales. Por ejemplo, el hecho de que se respete la prescripción por marca comercial y se refrende su condición de no sustituibles en la dispensación. Un paradigma de regulación adecuada sería la inclusión de un diseño específico para el cálculo del precio de referencia de estos medicamentos, en el marco general del Sistema de Precios de Referencia.

Asimismo, si el Ministerio realizara, como hizo en su momento con los medicamentos genéricos, medidas de estímulo y campañas de comunicación que informen sobre qué son los medicamentos biosimilares, haciendo partícipes a pacientes y a ciudadanos de la aportación que suponen estos medicamentos

al SNS, mejoraría el conocimiento y la confianza que el ciudadano en general, y el paciente, en particular, puede otorgar a estos fármacos.

5. COMUNIDADES AUTÓNOMAS, CONSEJERÍAS DE SANIDAD Y SERVICIOS AUTONÓMICOS DE SALUD

Las CCAA, responsables de la gestión de la asistencia sanitaria, desempeñan un papel sustancial como decisoras en los procesos de compra de medicamentos a través de sus Servicios Autonómicos de Salud. En este sentido, promover el uso de modelos de “Acuerdo Marco” en los concursos públicos para la adquisición de medicamentos biológicos por parte de dichos servicios permitiría la libre concurrencia de los diferentes licitantes que se encuentren en disposición de cumplir con las condiciones previstas en las bases que se establezcan. A su vez, se evitaría una segunda negociación de precios en cada uno de los diferentes centros asistenciales, lo que impediría, de facto, la modificación de las condiciones de adjudicación fijadas por el servicio de salud correspondiente. Esto permitiría promover políticas realmente estratégicas, evitando decisiones descoordinadas entre los diferentes centros asistenciales a nivel autonómico que acaban propiciando la inequidad y rompiendo las estrategias a medio y largo plazo.

Otra contribución esencial que podrían realizar las CCAA., auspiciadas por el Ministerio a través del Consejo Interterritorial, es fomentar la realización, publicación y difusión de estudios fármaco-económicos que valoren el impacto presupuestario de la entrada de los nuevos medicamentos biosimilares, así como del efecto en los resultados en salud. De esta forma, los gestores sanitarios podrían percibir claramente la liberación de recursos que los biosimilares suponen ya para el sistema y que, con una penetración adecuada en el mercado, podría multiplicarse en el futuro.

Por otra parte, la formación continuada de sus profesionales sanitarios debería ser el pilar fundamental de las acciones realizadas por las CCAA. La sostenibilidad del SNS va de la mano de un profesional bien formado e informado, capaz de utilizar de la forma más eficiente los recursos que le han sido asignados. Con este fin, promover programas de formación destinados especialmente a los médicos especialistas de aquellas áreas con mayor

presencia de los biosimilares favorecerá un uso racional de los medicamentos biológicos y, en consecuencia, un mayor acceso a la innovación terapéutica.

6. LOS HOSPITALES

Los servicios de salud, a través de las figuras del Contrato de Gestión o Contrato Programa, establecen los objetivos anuales enmarcados dentro de sus planteamientos estratégicos y de cumplimiento presupuestario. Este contrato busca encaminar todo el entramado asistencial (personal, estructura, etc.) a la consecución de los objetivos planteados. Por lo tanto, de cómo el Contrato de Gestión de cada hospital contemple la inclusión de los medicamentos biosimilares en su prestación farmacéutica dependerá la penetración de estos fármacos a nivel hospitalario.

Hay que recordar que los hospitales son complejos asistenciales formados por equipos multidisciplinares que aúnan esfuerzos con un objetivo común: dar al paciente la mayor calidad asistencial. Por ello, el buen funcionamiento de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y la adecuada coordinación de los médicos prescriptores con el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el resto de facultativos determinarán, en gran medida, el buen uso de los medicamentos biosimilares.

Es obvio que promover el uso de los medicamentos biosimilares en los hospitales permitiría, por el menor coste de estos fármacos, liberar recursos a nivel hospitalario que podrán emplearse en financiar más terapias, hacer que el número de pacientes que se beneficien de los tratamientos biotecnológicos sea mayor, o también atender otras necesidades sanitarias.

7. LOS MÉDICOS

Sin lugar a dudas, el médico es actor principal en esta hoja de ruta. Por su condición de prescriptor, el médico será quien escriba, en gran parte, el futuro del biosimilar. Más allá de las estrategias a nivel nacional o autonómico, o de las directrices marcadas desde la gerencia de cada hospital, el médico es quien tiene la última palabra en las decisiones que afectan a los pacientes. Por ello resulta esencial aumentar el conocimiento que los clínicos tienen sobre los

medicamentos biosimilares, lo cual sólo se logra a través de una formación de calidad, basada en el conocimiento científico, y en la información rigurosa, transparente y veraz.

Del aumento de la confianza de los médicos en estos fármacos dependerá claramente la mayor o menor utilización de los biosimilares, y, por ende, su penetración en el mercado y la contribución que supongan para los servicios sanitarios. Por ello, es importante generar evidencia científica en aquellas cuestiones que demandan estudios complementarios como es la extrapolación de indicaciones o la intercambiabilidad de medicamentos biológicos. En línea con esto, los médicos líderes de opinión, a través de sus Sociedades Científicas, serán determinantes en la demostración de dicha evidencia y en la percepción que el resto del colectivo tenga sobre estos medicamentos.

Las Sociedades Científicas contribuyen a generar conocimiento científico entre los clínicos, por lo que su labor en la formación médica es fundamental. Muchas de ellas están comprometidas con la información y la formación de distintos grupos profesionales: médicos, administraciones sanitarias, pacientes, ciudadano, etc. Es decir, su papel va más allá, al generar un impacto en la toma de decisiones de gestores, pagadores, prescriptores y beneficiarios. Por ello, de cómo se pronuncien sobre los biosimilares a través de sus posicionamientos y de cómo estos evolucionen en el tiempo acorde a la nueva evidencia clínica, dependerá también la percepción general sobre estos medicamentos.

8. LOS FARMACÉUTICOS

Actualmente, la inmensa mayoría de los medicamentos biosimilares se dispensan en la farmacia hospitalaria, mientras que aún son pocos los biosimilares suministrados en la oficina de farmacia.

Como ya se ha comentado, en el caso de la farmacia hospitalaria, el farmacéutico tiene un rol fundamental en la gestión de estos fármacos y en la relación que establece con el paciente en el caso de la dispensación ambulatoria a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Estos profesionales, por su amplia formación y dilatada experiencia en el manejo de estos fármacos, son grandes conocedores del medicamento biosimilar, lo que los convierte en un valioso

aliado del clínico. De la estrecha colaboración que establezca el binomio médico / farmacéutico dependerá también el futuro de los biosimilares en los hospitales.

En relación a la oficina de farmacia, aún está por dilucidar el papel que el farmacéutico comunitario tendrá en la dispensación de los medicamentos biosimilares. Sin embargo, es un hecho que existen dos medicamentos biosimilares, la insulina glargina y, próximamente, la enoxaparina sódica, que se dispensan en la oficina de farmacia. Por este motivo, y ya que son profesionales con la cualificación idónea para la gestión y dispensación de estos fármacos, así como para la información al paciente, es necesario que estos profesionales estén plenamente formados e informados sobre los medicamentos biosimilares. Esto contribuirá sin duda a que las administraciones consideren la posibilidad de que alguno de estos fármacos se dispense en la oficina de farmacia.

9. LA ENFERMERÍA

Los profesionales de enfermería tendrán un rol activo en el futuro de los biosimilares. Este papel se deriva de la importancia que estos profesionales tienen en la administración de los fármacos, al requerir de conocimientos y habilidades específicas para su administración. Como es sabido, existe una amplia variedad de medicamentos biosimilares y cada uno de ellos requiere un proceso de preparación y un protocolo de administración distinto, normalmente intravenoso o subcutáneo. Sin embargo, su labor no acaba aquí, ya que el profesional de enfermería también se implica activamente en la formación de los pacientes cuando estos deben autoadministrarse el fármaco, y presta soporte en muy diversas facetas derivadas de la complejidad asistencial.

Por tanto, el papel de los enfermeros, no sólo en el plano asistencial sino también en el formativo y como responsables de recursos, tendrá un efecto directo sobre la percepción que el paciente tenga de su tratamiento. Se hace entonces patente la necesidad de crear un área de capacitación para estos profesionales que aumente sus conocimientos técnicos sobre estos medicamentos.

10. LOS PACIENTES

El paciente es el destinatario final de la asistencia sanitaria por lo que todas las acciones tomadas por los agentes anteriormente mencionados tendrán un efecto directo sobre él. Justamente por esta razón, los pacientes necesitan información de calidad, veraz y no sesgada, que atienda meramente a criterios médicos, y que dicha información les sea proporcionada por profesionales sanitarios, aquellos que mejor capacitación tengan para ello. De esta forma, el paciente deja de ser un mero receptor del medicamento para convertirse en un activo fundamental en esta hoja de ruta. Además, el creciente protagonismo que es previsible que adquiera en el futuro lo convertirá en agente decisivo en su propio tratamiento.

En definitiva, los ciudadanos y, en especial los pacientes mediante las organizaciones que actúan en su nombre, deben participar en la toma de decisiones que definan las condiciones de acceso a los servicios sanitarios y que contribuyan a identificar, valorar y satisfacer sus necesidades de salud [3].

CONCLUSIONES

Cuanto más sólida sea la coordinación entre Administración, profesionales y pacientes, mayor será la oportunidad de registrar datos de resultados en salud, lo cual, no olvidemos, contempla los resultados clínicos, los resultados centrados en el paciente y los resultados económicos y de actividad asistencial [4].

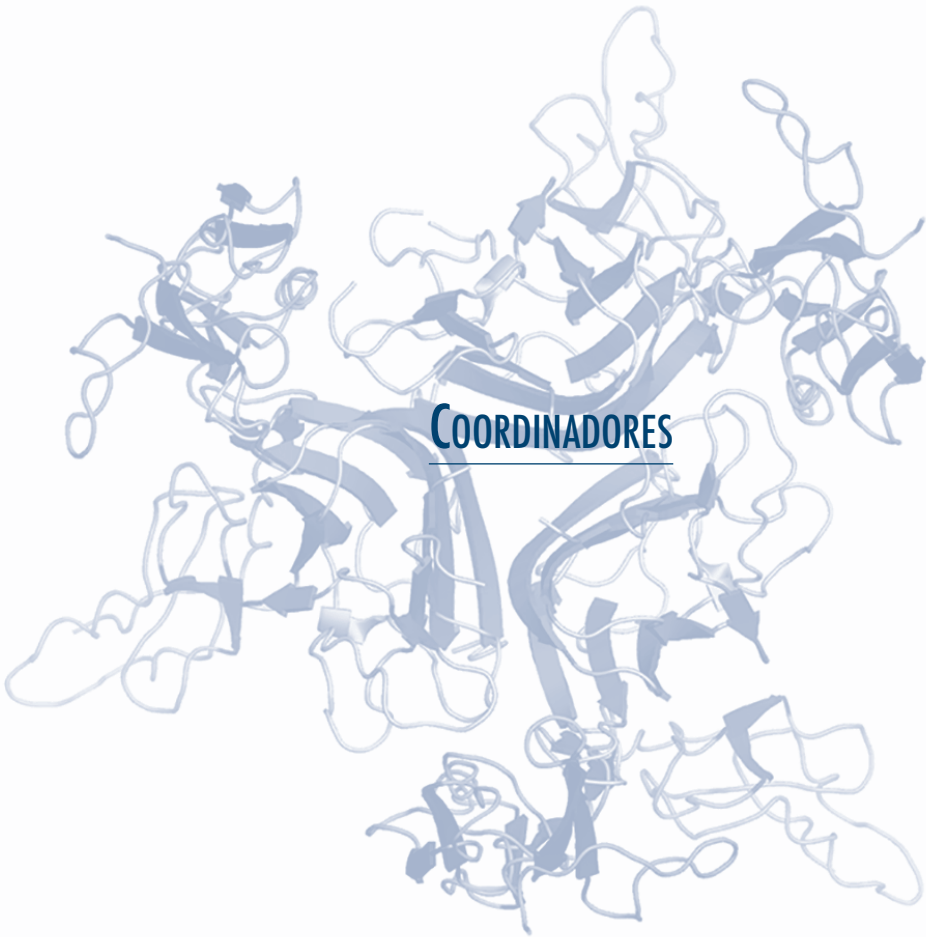
De esta forma, se podrá valorar objetivamente el impacto que las medidas de incorporación de los biosimilares al arsenal terapéutico han supuesto, suponen y supondrán para nuestro sistema sanitario.

Por último, todos y cada uno de los agentes implicados, aquí descritos brevemente, van a tener una especial trascendencia en los próximos cinco años dentro del SNS. En cualquier caso, una actitud responsable de los actores implicados en la financiación, gestión o manejo de los medicamentos biosimilares pasa por detectar y corregir aquellas actuaciones y mensajes

alejados de criterios científicos que interfieran en la normal introducción de biosimilares en el mercado, pues van en detrimento del uso racional de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-trastuzumab>.
2. *Biosimilares: nuevas formas de innovar. Position Paper* de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares.
3. Decálogo de los pacientes. Declaración de Barcelona. 2003.
4. García-Alcaraz et al., 2009. Evaluación de Resultados de Salud. Panorama sobre el uso de medidas de Resultados de Salud basadas en el paciente en la práctica clínica. *Rev Clin Med Fam* vol.2 no.6.





FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA

Doctor en Farmacia. Catedrático de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá. Miembro de la Comisión Permanente del Consejo Asesor de Sanidad. Miembro del Comité Técnico del programa Profarma. Académico de 4 Reales Academias de Farmacia Nacionales y dos extranjeras. Director de tres Cátedras de Patrocinio de la Universidad de Alcalá (Lilly, Celgene y Amgen, esta última codirigida con L. Villaescusa). Ex- Presidente del Comité Consultivo Farmacéutico Europeo. Vocal Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Farmacéuticos de España. Colegiado de Honor de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Madrid, Castellón y Ciudad Real.



LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO

Doctora en Farmacia. Profesora Titular de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá. Miembro del grupo de investigación “Innovaciones terapéuticas. Productos naturales. Agregación plaquetaria” de la Universidad de Alcalá. Codirectora de la Cátedra Amgen “Medicamentos Biotecnológicos: De la Biología Molecular a las Terapias Humanas”. Miembro del Comité Técnico del programa Profarma.



GEMA PI CORRALES

Licenciada en Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Master en Análisis Clínicos, Facultad de Ciencias Químicas y Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Máster en Administración y Dirección de Centros Educativos, Universidad Francisco de Vitoria de Madrid. Exresponsable Gestión de RRHH y Exdirectora del Departamento de Cooperación al Desarrollo, Obra Social Caja Madrid. Diploma Universitario en Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Fundación Gaspar Casal y UPF. Responsable Relaciones Institucionales y Difusión Científica de la Fundación Gaspar Casal.

