



LIBRO BLANCO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA: CALIDAD SOSTENIBLE

La garantía del acceso universal
a medicamentos clave

LIBRO BLANCO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA: CALIDAD SOSTENIBLE

La garantía del acceso universal
a medicamentos clave

Autores

Carme Alerany, Adriana Armellini, Virginia Bosó, Gonzalo Calvo,
Encarnación Cruz, Laura Diego, Victor Manuel Ferreira Lino Santos Mendonça,
Jesús García-Foncillas, Álvaro Hidalgo, Carlos Lens, Juan del Llano,
Joan Carles March, Josep Monterde, Fernando de Mora, José Luis Poveda,
Pedro Rey-Biel, Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda, Joaquín Rodrigo,
Sol Ruiz, Joaquín Sáez y Pilar Vicente

Revisión:

Gema Pi Corrales



Edición: Fundación Gaspar Casal

Coordinación: Gema Pi Corrales

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-697-0300-7

Depósito Legal: M-13997-2014

Maquetación, impresión y encuadernación:

Helios Producción Gráfica

PRÓLOGO

¿Por qué es necesario para nuestro Sistema sanitario y por tanto para nuestros pacientes que se escriba este libro?

La irrupción de los medicamentos biológicos en la Terapéutica ha tenido un efecto sobre la salud pública comparable al de las vacunas o los antibióticos. La razón es simple. Todos los fármacos actúan sobre estructuras biológicas y suplantando o interfieren a sustancias activas de origen biológico.

Los primeros pasos en la aplicación de medicamentos biológicos fueron difíciles y, en no pocos casos, decepcionantes. La falta de pureza de los primeros medicamentos derivados de organismos vivos produjo efectos adversos tan graves que sólo de manera excepcional el médico se atrevía a utilizar estas herramientas. Incluso cuando se avanzó decididamente por la senda de la purificación de proteínas y demás sustancias biológicas con potencial terapéutico –recuérdese el caso de las heparinas, hoy imprescindibles en Cirugía- presentó problemas de difícil solución, especialmente si el ingrediente activo procedía de una especie animal diferente del ser humano, como sucedió con la insulina obtenida del cerdo.

Fue necesario esperar a los años setenta del pasado siglo para que la Biotecnología proporcionase un método de producción de sustancias proteicas fácilmente reproducible y por tanto estandarizable. Inmediatamente se dio respuesta a necesidades clínicas tan acuciantes como la diabetes, el enanismo hipofisario y los trastornos de la coagulación. El pronóstico de estas patologías ha cambiado drásticamente desde que los fármacos producidos por métodos biotecnológicos han pasado a ser de uso rutinario.

La segunda fase de la revolución biotecnológica se situó en los albores del siglo XXI. El desarrollo y puesta en juego de los anticuerpos monoclonales humanizados, sustancias dirigidas específicamente contra *loci* celulares íntimamente asociados a los mecanismos patológicos, introdujo una nueva forma de abordar numerosas patologías que hasta el momento carecían de tratamiento suficientemente eficaz que únicamente recibían medidas sintomáticas o de sostén. Si bien estos fármacos producen resultados clínicos muy inferiores a los inicialmente esperados, no es menos

cierto que determinados tumores y algunas enfermedades raras han visto cambios radicalmente sus pronósticos merced a estas sustancias.

A finales del siglo XXI cambió asimismo el panorama internacional de la protección de la propiedad intelectual e industrial. Los tratados ADPIC recibieron aceptación prácticamente mundial en la ronda Doha de la Organización Mundial del Comercio y las patentes pasaron a ser respetadas en todo el orbe. Los efectos de esta protección universal de la materia patentada no se hicieron esperar. En el área sanitaria, los precios demandados por las innovaciones protegidas ascendieron hasta niveles insospechados y, en el caso de los nuevos medicamentos, el efecto neto es que únicamente los países desarrollados tienen acceso a ellos si sus sistemas sanitarios están bien configurados.

El proceso se ha acelerado en las dos primeras décadas del siglo XXI y, en el momento de escribir estos párrafos, se ha producido una restricción de la innovación terapéutica no sólo a los países con mayor renta *per capita* sino que dentro de los mismos se aprecian importantes problemas en la equidad en el acceso a estos tratamientos. La inmensa mayoría de la población mundial está excluida de estos tratamientos por su incapacidad para sufragarlos.

Afortunadamente, la protección que otorgan las patentes tiene horizonte temporal determinado y al expirar estos títulos de propiedad intelectual e industrial se produce la entrada de medicamentos que compiten con los hasta ese momento denominados innovadores. Durante la primera década del siglo XX se han registrado prácticas tendentes a prolongar la protección derivada de las patentes aplicando todo tipo de argumentos que han sido finalmente desarticuladas por la acción legislativa. Las instancias legisladoras mundiales han recordado a la industria financiadora de la innovación que el tiempo concedido para comercializar las sustancias protegidas en situación de privilegio es suficiente y no tienen derecho a alargarlo.

La lógica para conceder protección está reconocida en los ordenamientos jurídicos imperantes pero quedan aspectos por resolver. La competencia mediante introducción de medicamentos genéricos a la fecha de expiración de las patentes ha necesitado de dos décadas para abrirse camino y romper con los tabúes preexistentes pero en estos momentos nadie duda de la racionalidad que el medicamento genérico introduce en la Terapéutica ni de su capital aporte a la sostenibilidad de los Sis-

temas nacionales de salud. Otro tanto debería suceder con los medicamentos biosimilares pero, desafortunadamente, no es así.

El medicamento biosimilar es, ante todo, un medicamento biológico y esta característica definitoria determina su ciclo vital, lastrando en gran medida su entrada en el arsenal terapéutico. Se ha extendido por la comunidad científica la aseveración de que el medicamento biosimilar no es idéntico al medicamento biotecnológico de origen y la misma ha cobrado visos de principio orientador tanto para el regulador como para el clínico. La máxima hipocrática *Primum non nocere* se desempolva rápidamente –fácil y hábilmente olvidada cuando se trata de dar entrada a la innovación terapéutica- y la empresa que decide desarrollar un medicamento biosimilar se ve obligada a efectuar desembolsos cuantiosos para gozar del derecho a competir en un segmento de mercado hasta ese momento protegido por la patente y ahora, a punto de expirar ésta, bloqueado por normativas teóricamente enfocadas a la protección de la salud pública pero que, en la realidad, ayudan a mantener el status de privilegio del titular de la autorización de comercialización de un fármaco que en su día fue innovador pero a quien el ordenamiento jurídico concede ventajas adicionales. Por último, la decisión de permitir la entrada en el uso clínico del medicamento biosimilar ha de vencer reticencias relevantes nacidas del dogma hipocrático. No pocos médicos se muestran contrarios a la rápida entrada de los medicamentos biosimilares en la práctica habitual.

Este es sin duda, el principal obstáculo del medicamento biosimilar para asentarse en Terapéutica. Al médico le sobran razones para aferrarse a la prescripción del medicamento biológico de origen, empezando por la seguridad en el resultado clínico derivado de la intervención farmacológica. (Por qué arriesgarse a empeorar el registro de resultados cambiando las prescripciones a un medicamento que, en el mejor de los casos, igualará al denominado innovado) En tiempos pasados este razonamiento podría ser tenido por aceptable pero que hoy, en un mundo sometido a rápidos cambios, ha perdido toda su validez.

De nada sirve el planteamiento conservador manifestado en el párrafo anterior si contribuye al estancamiento científico, que es precisamente lo que puede suceder si se mantiene a ultranza el bloqueo o el retraso injustificado en la entrada de competidores en el segmento dominado por el medicamento en su día innovador. Por una parte, el titular de la autorización de comercialización de dicho fármaco encontrará más atractivos en la búsqueda de artificios que extiendan los períodos de

ausencia de competencia en el mercado que la actividad auténticamente innovadora de la que pueden surgir nuevas opciones terapéuticas. Opera de este modo el paradigma netamente conservador, siempre presente en el mundo financiero. ¿Por qué asignar recursos a la incertidumbre siempre presente en la I+D cuando se puede bloquear la introducción de competidores? Este planteamiento, con tintes de sofisma, sobrevuela el escenario de los medicamentos biológicos y no debe despreciarse sin más porque está muy reciente -2007- la *Encuesta farmacéutica* realizada por la Comisión Europea cuyo resultado dejó en mal lugar a la industria farmacéutica que se autodenomina innovadora. El informe demostró con claridad que las prácticas para obstaculizar y retrasar la entrada de medicamentos genéricos al momento de expirar la protección de patente eran habituales y se fundamentaban en la credulidad de los tribunales de justicia ante los argumentos de las partes actoras. El retraso en la comercialización de los genéricos y el consiguiente abaratamiento de la factura farmacéutica de los Sistemas nacionales de salud son hechos incontrovertibles y han movido al legislador y a los jueces a actuar para evitar tales prácticas.

Con estos antecedentes, que han retrasado extraordinariamente la competencia en el mercado de medicamentos cuyos ingredientes activos tienen estructura química, es lógico esperar que las empresas en cuyas carteras figuren medicamentos biológicos de elevado precio e importante implantación en los mercados se esfuercen para mantener sus posiciones de privilegio o minoren la erosión que los medicamentos biosimilares pueden producir en sus cifras de negocio.

Otro aspecto no menos relevante es el enorme monto de recursos que los Sistemas nacionales de salud dedican al pago de estos medicamentos. Los sistemas de fijación de precio y condiciones de financiación pública tienen en cuenta la necesidad de recompensar el esfuerzo innovador y así se ha venido haciendo hasta que la crisis económica de 2008 ha puesto de manifiesto la insuficiente generación de recursos para atender estos costes. Si no se liberan recursos públicos mediante políticas de racionalización y, en casos extremos, de exclusión de la financiación pública, es matemáticamente imposible pagar los precios demandados por los nuevos medicamentos mientras disfrutan de la protección de patente y/o de los períodos de protección de datos.

La entrada de medicamentos biosimilares da respuesta a alguno de estos interrogantes. Antes de abordar esto, no obstante, procede efectuar algunas reflexiones

sobre el papel de la Ciencia en este entramado de intereses en el que el bienestar del paciente parece contar poco.

Cuando se cuestionó la calidad de los medicamentos genéricos fueron los expertos en Química y Galénica quienes demostraron la falta de fundamento de tales acusaciones. Cuando se puso en duda la equivalencia terapéutica de dos medicamentos de igual composición fue la Biofarmacia quien demostró que no era necesario acudir al ensayo clínico para demostrar dicha equivalencia. La Farmacología y las diversas ramas de la Medicina acotaron los casos en que la igualdad de forma de dosificación y de composición no constituía garantía suficiente de la equivalencia terapéutica. Las publicaciones de más de dos décadas avalan estos hechos. La Ciencia despejó el panorama de la biodisponibilidad y equivalencia farmacológicas y gracias a ello el medicamento genérico del siglo XXI compite sin estigmas con el medicamento de marca.

Los medicamentos biológicos quedaron excluidos de la equivalencia *ex ante* y por ello deben demostrar dicha equivalencia biológica y terapéutica con carácter previo a su comercialización. Lo mismo sucede con el cambio de medicamento biológico en el mismo paciente, que está sujeto a decisión médica y no cabe la sustitución automática. En ambos casos se hace necesaria la intervención de la Ciencia para clarificar hasta qué punto estas cautelas son necesarias. Es una tarea nada sencilla en un momento histórico en el que los grupos de investigación tienen que allegar recursos para mantener una actividad científica suficientemente digna que les permita sobrevivir.

He aquí una cuestión pendiente para la comunidad científica: acotar suficientemente los casos en que la sustitución de medicamentos biológicos sea lesiva o arriesgada para la salud de los pacientes y, en ese caso, establecer la metodología procedente para que la sustitución sea efectiva y se fortalezca la competencia.

De inmediato, una vez superada dicha fase, deben ocuparse los poderes públicos para recoger en el ordenamiento jurídico las prácticas por las que la sustitución de medicamentos biológicos se introduzca en la práctica sanitaria de modo que se mantengan altos estándares asistenciales sin incurrir por ello en costes superiores a los necesarios.

No bastará con que científicos y reguladores hagan su trabajo. La práctica asistencial cambiará si los gestores se afanan en aplicar las herramientas jurídicas y se im-

ponen a las innumerables manifestaciones de la resistencia al cambio. Bueno será que las instituciones trabajen pensando en el bienestar de los pacientes y la sostenibilidad del sistema y ayuden al cambio de paradigma. Las organizaciones médicas y farmacéuticas tendrán mucho que decir si, finalmente, llega a producirse.

El gran beneficiado, el paciente, contribuirá al avance en el conocimiento médico porque un menor coste unitario de los medicamentos biológicos hará posible tratar a mayores colectivos de enfermos que ahora se ven privados de tratamientos biológicos que, por su elevado coste, se reservan a las subpoblaciones en las que el beneficio del tratamiento sea mayor y justifique la consunción de recursos. Mayor número de tratamientos significa más datos clínicos y más rápido acúmulo de conocimiento científico, que es tanto como decir mayor velocidad de avance para la Ciencia.

Finalmente, las empresas y entidades comprometidas con la innovación recibirán un mensaje claro y transparente de lo que la sociedad espera de ellas y lo que está dispuesta a retribuir.

No son éstos los únicos aspectos científicos colaterales a los medicamentos biológicos. No es justo atribuir la totalidad de la carga innovadora a los medicamentos patentados porque desarrollar medicamentos genéricos y biosimilares es tarea ardua y, en ocasiones, muy costosa. No obstante, estos u otros aspectos se tratan en los capítulos de este libro en suficiente profundidad y con exactitud y pulcritud que merecen los más altos calificativos.

No es exagerado afirmar que en 2014 el posicionamiento adecuado de los medicamentos biosimilares figura entre los desafíos más relevantes de la Farmacología y la Terapéutica. Es necesario liberarse de los corsés antiguos que impiden el avance rápido de la Biomedicina, tan necesario en el mundo de hoy y que tantas esperanzas levanta. Los logros de la ciencia médica durante los últimos cincuenta años deben continuar y no figurar en la Historia como una época dorada que precedió al estancamiento. La entrada de medicamentos biosimilares en la práctica médica rutinaria exige esfuerzos pero aportará beneficios muy relevantes, de los que el primero será la ampliación del número de pacientes tratados con las terapias biológicas que vieron la luz en los albores del siglo XXI.

Lo anterior constituye un simple resumen de la situación de los medicamentos biológicos en 2014. El lector apreciará fácilmente que la utilización amplia de los medi-

camentos biosimilares sólo será posible si se vencen obstáculos científicos, jurídicos, económicos y conductuales. Esta obra enuncia con precisión dichos aspectos y pretende orientar a aquellos que están interesados en su abordaje y solución. Que este libro sea una realidad se debe a la visión preclara del doctor Juan del Llano, un hombre siempre preocupado por los grandes temas de la Medicina que, al frente de la Fundación Gaspar Casal dedica su tiempo a la elaboración del pensamiento biomédico. En esta ocasión su empeño cristaliza en un libro que revisa la situación de los medicamentos biosimilares y aporta al lector una perspectiva amplia y actual de este apasionante asunto. Su estructura y contenidos se deben al entusiasmo y al esfuerzo incansable de Gema Pi, también de la Fundación Gaspar Casal.

No es un libro destinado al gran público porque las plumas que se han sumado para su composición pertenecen a grandes expertos de la Medicina y la Farmacia y, en tanto que grandes profesionales, en los capítulos que firman recogen no sólo su experiencia personal sino también los elementos esenciales de cada una de las facetas de la Terapéutica con medicamentos biológicos. Es, pues, una obra concebida para profesionales del sector sanitario que desean conocer no sólo los aspectos básicos de los medicamentos biosimilares sino los detalles y especificidades de esta área del conocimiento biomédico.

No debe, sin embargo, entenderse este libro como un conjunto de capítulos destinados al amante de la erudición. Las aportaciones de los autores son, ante todo, prácticas. El elenco escogido para redactar los capítulos son, como ya se ha señalado, profesionales de la Medicina y Farmacia clínicas, de las tareas de gobierno y regulación de la prestación farmacéutica y del sector académico. Cada una de las páginas de este libro está cargada de experiencia y pragmatismo, y éste es uno de los principales valores de la obra.

Valorar los méritos de cada uno de los autores y de los capítulos que con tanto entusiasmo han redactado exigiría un capítulo adicional. Baste indicar que el autor del prólogo ha tenido la fortuna de interactuar con la mayoría de los demás autores a lo largo de su trayectoria profesional y que tiene en la más alta consideración sus contribuciones a la Biomedicina y a la función asistencial en el contexto del Sistema Nacional de Salud de España. Gracias a labores esforzadas y continuadas como las de los autores se van sumando experiencia y conocimientos de modo que el proceso de mejora asistencial y, por consiguiente, de la salud pública se mantiene y supera los obstáculos que cada momento del devenir histórico pone en la senda del progreso.

La obra posee un potencial divulgativo que no debe soslayarse. El profesional de la comunicación encontrará en ella las claves necesarias para comprender e interpretar la problemática de los medicamentos biosimilares en la segunda década del siglo XXI que es tanto como centrar y enfocar el problema del acceso a las nuevas terapias biológicas. Es posible que este tipo de lector precise de alguna guía o apoyo pero en la sociedad de las comunicaciones esta necesidad es extremadamente fácil de cubrir. Estos profesionales proporcionarán un gran beneficio al Sistema Nacional de Salud y a la sociedad si deciden colaborar en la transmisión y difusión de algunos mensajes básicos contenidos en estas páginas.

Esperemos que la Fundación Gaspar Casal nos siga sorprendiendo con iniciativas como la presente y que los autores elegidos para futuros proyectos mantengan el elevado nivel que, a juicio de este prologuista, poseen los capítulos de este libro. Estas aportaciones son pasos adelante en el tránsito hacia nuevos avances biomédicos.

Carlos Lens

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

PREFACIO

El término medicamento biosimilar se aplica a aquel medicamento biológico cuya similitud con el producto de referencia ha sido demostrada mediante estudios comparativos de calidad, clínicos y no clínicos. Un medicamento biosimilar no es un genérico. Éste último es un producto químicamente sintetizado (molécula pequeña) y por eso, porque es menos complejo estructuralmente y porque se sintetiza por procedimientos químicos, se pueden hacer copias exactas, mientras que un producto biosimilar hace referencia a un producto sintetizado mediante la utilización de organismos vivos, no son idénticos al original, son similares.

Los medicamentos biológicos pueden ser proteínas obtenidas por biotecnología, productos inmunológicos como vacunas y alérgenos, productos derivados de la sangre, plasma y alternativas recombinantes y productos para distintas especialidades clínicas obtenidos a partir de terapias avanzadas, génica y celular. Pueden producirse a partir de, tanto células microbianas, como líneas celulares de mamíferos y cultivos de células vegetales.

Los biosimilares, a diferencia de los genéricos, no se prescriben por principio activo. Además los biológicos no son sustituibles por el farmacéutico. Están elaborados por un fabricante con mucha expertise y con sofisticada tecnología que trabaja en nuevas líneas celulares, con nuevos procesos y con nuevos métodos analíticos. Aunque no sean estructuralmente idénticos, sin embargo, una vez aprobados por las autoridades, se pueden utilizar para las mismas indicaciones que el original. Se necesitan pues datos de calidad, pre-clínicos y clínicos para demostrar la similitud de cada producto biológico. Los medicamentos biosimilares son, como hemos apuntado, mucho más difíciles de fabricar que los genéricos y los productores deben cumplir con un amplio conjunto de regulaciones y normativas que permitan demostrar un perfil beneficio/riesgo equivalente al del producto original.

La única manera de demostrar la similitud entre el producto innovador y el biosimilar en su desarrollo es mediante estudios en los que se compara la estructura y la actividad biológica de ambos compuestos y posteriormente ensayos clínicos comparativos confirmatorios. Un requisito indispensable para su autorización y comercialización es la instauración de una farmacovigilancia activa. La Unión Europea es

la primera región del planeta con un marco regulatorio para los productos biosimilares que incluye guías generales y específicas para cada tipo de medicamento.

Los medicamentos biosimilares en España se estima que podría generar un ahorro de 1.500 millones de euros entre 2014 y 2020 si se lanzasen e incorporaran biosimilares de todos aquellos medicamentos biológicos cuya patente expire. Este ahorro se podría incrementar a partir de 2020 como consecuencia del ritmo de expiración de las patentes de nuevos productos biológicos. Fomentan también la innovación farmacéutica.

Se precisa desarrollar una política de información y formación diligente tanto para prescriptores como para pacientes. Este libro apoya esta necesaria intervención.

Cuenta con un atinado prólogo a cargo de Carlos Lens del MSSSI donde enfatiza en la necesidad de casar calidad con sostenibilidad. El “libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible” consta de 12 capítulos.

El primero, introductorio, clarifica y sistematiza con mucho conocimiento el tema que nos ocupa, corre a cargo de Gonzalo Calvo y Joaquín Sáez del Hospital Clinic de Barcelona. En qué es y qué no es un medicamento biosimilar, Fernando Mora de la Universidad Autónoma de Barcelona, borda un segundo capítulo. Sol Ruiz de la AEMPS, a continuación, nos adentra en la normativa legal europea. En el cuarto capítulo, Laura Diego de CedimCat y Pedro Rey-Biel de la UAB, abordan desde una perspectiva holística la carga del cáncer en nuestro país y el papel que pueden jugar los medicamentos biosimilares. Sigue Álvaro Hidalgo de la UCLM, con una aportación desde la perspectiva económica del valor de los medicamentos biosimilares. En el sexto capítulo Josep Monterde de Asserta Foundation y Carme Alerany del Hospital Universitario Vall de Hebrón, nos sitúan con precisión en el mercado de medicamentos biosimilares en España. Posteriormente, Jesús García-Foncillas del Hospital Fundación Jiménez Díaz, nos aporta la lúcida visión del oncólogo clínico acerca de los biosimilares existentes y venideros en su campo. No lo tiene fácil Joan Carles March de la EASP con su capítulo sobre la visión de los pacientes, y sin embargo, sale bien parado del lance. En el noveno capítulo, José Luis Poveda y Virginia Bosó del Hospital Universitario La Fé, aportan el rol que tiene la farmacia hospitalaria. A continuación, Encarnación Cruz del SERMAS, señala el papel de garante que le toca a la Administración. En el décimo, Joaquín Rodrigo de Sandoz, expone los desafíos que este tipo de medicamentos de delicada fabricación suponen para la

industria farmacéutica. Y, por último, Victor Lino de EGA y Ángel Luis de AESEG, trazan una Hoja de Ruta, no exenta de dificultades, pero también de claras oportunidades; para la extensión del uso de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea y en España.

Estoy seguro que este libro, que ha sido posible por la sensibilidad de Sandoz, viene a cubrir un hueco en un asunto de gran trascendencia pública y es ahí en donde nos gusta estar a la Fundación Gaspar Casal. Espero que les resulte útil su lectura sosegada.

Juan E. del Llano-Señarís

Director, Fundación Gaspar Casal

Madrid, 30 abril 2014

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| Prólogo: ¿por qué es importante que se escriba un libro así para nuestro sistema sanitario y por lo tanto para nuestros pacientes? | 3 |
| Carlos Lens , <i>Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios (MSSSI)</i> | |
| | |
| Prefacio | 11 |
| Juan del Llano , <i>Director de la Fundación Gaspar Casal</i> | |
| | |
| Introducción. Cara y cruz del progreso biotecnológico | 17 |
| Gonzalo Calvo , <i>Consultor, Hospital Clinic Barcelona</i> Joaquín Sáez , <i>Hospital Clinic Barcelona</i> | |
| | |
| Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? | 37 |
| Fernando de Mora , <i>Profesor del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona</i> | |
| | |
| Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilares | 61 |
| Sol Ruiz , <i>Jefa de División de Biotecnología y Terapias Avanzadas. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), MSSSI</i> | |
| | |
| El coste del cáncer en España: ¿qué podemos esperar de los medicamentos biosimilares? | 81 |
| Laura Diego , <i>Coordinadora del CedimCat</i> Pedro Rey-Biel , <i>Profesor del Departamento de Economía e Historia de la Universidad Autónoma de Barcelona</i> | |
| | |
| El ‘valor’ de los medicamentos biosimilares | 115 |
| Álvaro Hidalgo , <i>Profesor Titular Fundamentos y Análisis Económico, Universidad Castilla La Mancha</i> | |
| | |
| Mercado de los medicamentos biosimilares en España | 139 |
| Josep Monterde , <i>Consejero Delegado Asertta</i> Carme Alerany , <i>Jefe de Sección Servicio de Farmacia, HU Valle de Hebrón, Barcelona</i> | |
| | |
| Medicamentos biosimilares: la visión del oncólogo clínico | 165 |
| Jesús García-Foncillas , <i>Jefe de Servicio de Oncología de la Fundación Jiménez Díaz</i> Adriana Armellini , <i>Coordinadora de Regulatory Affairs & Data Management (Oncología) de la Fundación Jiménez Díaz</i> Pilar Vicente , <i>Coordinadora de la Unidad de Farmacia Investigacional (Oncología) de la Fundación Jiménez Díaz</i> | |

| | |
|---|-----|
| Medicamentos biosimilares: la visión de los pacientes | 191 |
| Joan Carles March , <i>Codirector de la Escuela de Pacientes de la Consejería, de Igualdad Salud y Política Social en la Escuela Andaluza de Salud Pública</i> | |
| Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria | 213 |
| José Luis Poveda , <i>Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Jefe de Servicio de Farmacia del HU La Fe, Valencia</i> | |
| Virginia Bosó , <i>Servicio de Farmacia del HU La Fe, Valencia</i> | |
| Medicamentos biosimilares: la visión desde las CCAA | 233 |
| Encarnación Cruz , <i>Subdirectora General de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS)</i> | |
| Medicamentos biosimilares: la visión de la industria | 249 |
| Joaquín Rodrigo , <i>Director General de Sandoz en España</i> | |
| Hoja de ruta | 265 |
| Victor Manuel Ferreira Lino Santos Mendonça , <i>Head of Pharmaceutical Policy and Health Economics, EGA (European Generics Association)</i> | |
| Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda , <i>Director General de AESEG (Asociación Española de Medicamentos Genéricos)</i> | |

INTRODUCCIÓN.
CARA Y CRUZ DEL PROGRESO BIOTECNOLÓGICO

| Gonzalo Calvo Rojas, MD, PhD · Joaquín Sáez Peñataro, MD |

GONZALO CALVO ROJAS, MD, PhD

Consultor en Farmacología Clínica en el Hospital Clínic de Barcelona. Posee una amplia experiencia reguladora, habiendo sido miembro del Comité para Medicamentos Humanos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde 2002 a 2011. Durante más de 10 años ha sido presidente del CHMP CV Working Party, el organismo normativo en enfermedades cardiovasculares de la EMA desde 2000 a 2011. Actualmente preside la Asociación Europea de Farmacología Clínica y Terapéutica (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)). Desde el 24 de septiembre de 2013 es Co-Presidente del grupo Healthcare Professionals Working Party (HCPWP) de la EMA.

JOAQUÍN SÁEZ PEÑATARO, MD

Residente de Farmacología Clínica en el Hospital Clínic de Barcelona (desde 2011 hasta la actualidad). Previamente residente de Neurocirugía desde 2009 a 2011. Es Experto Científico de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde febrero de 2012, con especialización en las áreas terapéuticas de Neurología, Psiquiatría, Farmacogenética y Farmacogenómica y Biomarcadores. Actualmente es estudiante de Doctorado en la Universidad de Barcelona, donde realiza tareas de investigación en Neurofarmacología y Farmacogenética.

1. INTRODUCCIÓN

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. 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”). A pesar de que a lo largo del tiempo se han empleado otras denominaciones, como agentes biológicos *follow-on* (EEUU) o agentes biológicos de entrada posterior (del inglés *subsequent entry* [SEB]) en Canadá, actualmente el término “biosimilar” es mundialmente aceptado y ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (“Health Canada. Guidance for sponsors”, “World Health Organization. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products” y “Food and Drug Administration. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product”) y es empleado por sociedades científicas globalmente.

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.

2. ¿QUÉ APORTAN LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

El fundamento de la introducción de los medicamentos biológicos similares no se diferencia en esencia de la filosofía de los medicamentos genéricos, a pesar de sus notables diferencias prácticas que se discuten más adelante. El desarrollo de biosimilares puede considerarse por un lado como un potente incentivo al fomento de la innovación

y desarrollo de nuevas moléculas, a la vez que puede ser un elemento capital en la contención del gasto sanitario de los sistemas de salud (véase Kelly C, Shapiro RJ). De hecho, el precio de los medicamentos suele concebirse como un factor que permite un rápido y relativamente fácil control del gasto de la asistencia sanitaria. En este punto, no obstante, podría cuestionarse si el precio más alto de los medicamentos biológicos innovadores realmente está justificado por sus mayores costes de producción. Lo cierto es que independientemente de la causa, los medicamentos biológicos suelen ser más caros que los medicamentos químicos convencionales. En este sentido, cabe destacar las importantes implicaciones económicas sobre los sistemas sanitarios en los últimos decenios de medicamentos biológicos como la eritropoyetina (EPO), citoquinas como el interferón alfa y beta, el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) o los anticuerpos monoclonales. Por ello, es esperable a priori que la introducción 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, Shapiro RJ, Dorantes Calderón B).

3. BIOSIMILARES Y GENÉRICOS

La caracterización completa de la estructura de moléculas pequeñas sintetizadas químicamente es relativamente sencilla. Sin embargo, es mucho más complicado caracterizar la identidad estructural de un medicamento biológico similar con respecto al innovador con el mismo grado de certeza, bien por la complejidad de su estructura molecular o como consecuencia de la heterogeneidad del producto final extraído de fuentes biológicas. Por este motivo, los biosimilares se consideran fármacos independientes por sí mismos, con sus peculiaridades, y su MAA, por lo tanto, no sólo debe tener en cuenta los datos detallados de comparabilidad en calidad, sino también el conjunto de datos clínicos y no clínicos que permitan una comparación relativa fundamentada con el medicamento innovador en lo respectivo a farmacocinética (FC), farmacodinamia (FD), seguridad y eficacia clínica. Además, quienes solicitan una MAA para medicamentos biosimilares deben presentar, al igual que para el biológico de referencia, un plan detallado de gestión de riesgos (RMP, del inglés *risk management plan*), así como un programa de farmacovigilancia que asegure un seguimiento post-comercialización adecuado. De estas exigencias, se puede derivar el hecho de que el margen de reducción de costes para biosimilares sea menos amplio que para los medicamentos genéricos, teniendo en cuenta que para éstos últimos sólo son necesarios datos de FC y calidad. No obstante, incluso

una reducción más moderada del coste podría comportar importantes consecuencias económicas en términos de ahorro para los sistemas de asistencia sanitaria.

Las directivas existentes fundamentan un enfoque regulador diferencial para medicamentos biosimilares y genéricos en base a las diferencias existentes entre ambos. La misma Directiva (véase Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003) además define a los medicamentos biológicos como un producto cuyo principio activo *se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control*. De aquí se deduce el hecho de que, desde una perspectiva europea, no sólo se considera esencial el origen del producto, sino también el proceso de producción para definir un medicamento biológico innovador o biosimilar concretos.

La reglamentación establece que, aunque un expediente abreviado pueda ser suficiente para una MAA de un producto biológico similar, la cantidad de datos necesaria suele ser considerablemente superior a la necesaria en el caso de los medicamentos genéricos. En general, podemos describir tres situaciones principales: la autorización de un nuevo medicamento en fase de investigación (IMP, del inglés *Investigational Medicinal Product*), la autorización de un medicamento genérico y de un biosimilar. Mientras que para los IMP se exige que haya un conjunto completo de datos en relación a los resultados de las investigaciones de calidad, no clínicas y clínicas, la autorización de los medicamentos genéricos se basa, fundamentalmente, en su caracterización química y en un estudio de bioequivalencia como única evidencia clínica de apoyo necesaria. En el caso de los medicamentos biosimilares, la caracterización molecular es considerada crucial, y por ello las demandas de calidad son superiores incluso al del producto biológico innovador. Además, también deben aportarse datos de estudios clínicos y no clínicos que aporten evidencia de la biosimilitud. En último término, debido a las características peculiares de los medicamentos biosimilares, cada caso debe evaluarse independientemente, y la cantidad y tipo de datos requeridos dependerán de diversos factores, como el tipo y naturaleza del medicamento en concreto, el mecanismo de acción, el área e indicación terapéuticas o los principales riesgos potenciales de seguridad.

En la práctica la experiencia de regulación de biosimilares en Europa hasta el momento actual se ha limitado, principalmente, a proteínas recombinantes, para las cuales la evaluación de comparabilidad es ligeramente más sencilla, dado que el

producto inicial de partida es una población celular clonal caracterizada con detalle (obtenida y conservada en bancos celulares). En teoría, podría haber MAA de biosimilares de cualquier producto biológico cuyo periodo de protección de datos haya expirado. En la tabla 1 presentamos una relación de los diferentes medicamentos biosimilares autorizados por la EMA (Agencia Europea del Medicamento, del inglés *European Medicines Agency*).

Tabla 1. Medicamentos biosimilares aprobados por la EMA

| NOMBRE | PRINCIPIO ACTIVO | INDICACION | FECHA DE | STATUS AUTORIZACION |
|------------------------|---------------------------------|---|------------|---------------------|
| Abseamed® | Epoetin alfa | Anemia secundaria procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal | 28/08/2007 | Autorizado |
| Alpheon® | Interferon alfa-2a recombinante | Hepatitis C | 05/09/2006 | Rechazado |
| Binocrit® | Epoetin alfa | Anemia secundaria insuficiencia renal terminal | 28/08/2007 | Autorizado |
| Biogastrim® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 15/09/2008 | Autorizado |
| Epoetin alfa Hexal® | Epoetin alfa | Anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal | 28/08/2007 | Autorizado |
| Filgastrim Hexal® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 06/02/2009 | Autorizado |
| Filgastrim Ratiopharm® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 15/09/2008 | Rechazado |
| Nivestim® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 08/06/2010 | Autorizado |

| | | | | |
|---------------|-------------------|--|------------|------------|
| Omnitrope® | Somatotropina | Enanismo, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Turner | 12/04/2006 | Autorizado |
| Ratiogastrim® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 15/09/2008 | Autorizado |
| Retacrit® | Epoetin Zeta | Anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal | 18/12/2007 | Autorizado |
| Silapo® | Epoetin Zeta | Anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal | 18/12/2007 | Autorizado |
| Tevagastrim® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 15/09/2008 | Autorizado |
| Valtropin® | Somatotropina | Enanismo, Síndrome de Turner | 24/04/2006 | Retirado |
| Zarzio® | Filgastrim | Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos, trasplante de precursores hematopoyéticos | 06/02/2009 | Autorizado |
| Infectra® | Infliximab | Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, psoriasis | 10/09/2013 | Autorizado |
| Remsima® | Infliximab | Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, psoriasis | 10/09/2013 | Autorizado |
| Ovaleap® | Foliotropina alfa | Anovulación | 27/09/2013 | Autorizado |

(Modificado de: EMA, European Public Assessment Reports, Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WCOb01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=With drawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomy-Path=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit, Ultimo acceso: 01 de octubre de 2013)

4. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA PERSPECTIVA REGULADORA EN EUROPA

La legislación europea no detalla el tipo ni la cantidad de datos clínicos y no clínicos que son necesarios para los medicamentos biosimilares. Esta decisión más bien, es delegada para la evaluación individualizada de cada caso concreto según las directrices científicas.

La primera directriz científica elaborada fue una directriz general que entró en vigor en octubre de 2005 (véase European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP/437/04)). Esta directriz describe el concepto de medicamentos biosimilares así como los principios generales básicos a seguir en su aplicación. Posteriormente, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMA elaboró unas directrices adicionales en materia de calidad general, en relación a datos clínicos y no clínicos en el desarrollo de medicamentos biosimilares (véase “European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: Quality issues” “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”).

Finalmente, el tercer paso ha sido la publicación de diversos anexos específicos en los que se detallan los requerimientos específicos clínicos y no clínicos para cada clase determinada de productos. Por ejemplo, se han desarrollado anexos para insulinas de acción corta, somatropina, G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos), interferón alfa y beta, EPO (eritropoyetina), hormona foliculo-estimulante, heparinas de bajo peso molecular y anticuerpos monoclonales (véanse anexos específicos en las referencias). Por tanto, el desarrollo de la regulación de medicamentos biosimilares en Europa ha seguido un curso progresivo desde su introducción inicial hasta la regulación específica de las diferentes clases de biosimilares y la incipiente inclusión de nuevos productos, como los anticuerpos monoclonales y sus derivados biosimilares (véanse anexos específicos en referencias). En estos anexos 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. En estos anexos se analizan aspectos clínicos como el diseño y tamaño de los estudios, la posibilidad de extrapolar los datos existentes en una indicación concreta a otras indicaciones y la necesidad de abordar específicamente la potencial inmunogenicidad de cada

medicamento biosimilar. Además, el CHMP también ha elaborado otros documentos complementarios sobre aspectos específicos relevantes del desarrollo de medicamentos biosimilares como la inmunogenicidad de las proteínas obtenidas mediante biotecnología, o directrices sobre la comparabilidad de medicamentos producidos mediante biotecnología (véase “European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins” “European Medicines Agency. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Nonclinical and clinical issues”). Estos documentos aportan un marco de referencia en regulación bien detallado dentro de Europa y facilitan, tanto a los fabricantes como a las autoridades reguladoras, la preparación y evaluación de una MAA. Aunque en general las directrices reguladoras no tienen fuerza legal, en el caso de los medicamentos biosimilares la legislación hace referencia específicamente al cumplimiento de estas directrices.

Aplicando esta línea de pensamiento, el desarrollo regulador de medicamentos biosimilares, iniciado primeramente en Europa, se ha extendido a otros países del mundo. Por ejemplo, la FDA contempla directrices semejantes en el proceso de evaluación y registro de biosimilares (véase “US. Food and Drug Administration. Draft guidance on biosimilar product development”). La OMS también ha adoptado guías de consenso elaboradas por expertos, siendo muy similares a las directrices reguladoras en sus aspectos más esenciales (véase “WHO expert committee on biological standardization”).

El desarrollo de medicamentos biosimilares es un campo en rápida evolución. Por ejemplo, en la actualidad se hace especial énfasis en evitar la experimentación animal innecesaria. En abril de 2013 se publicaron unas nuevas directrices modificadas que aplican el concepto de 3R (del inglés *Replacement, Reduction, Refinement*, “sustitución, reducción y perfeccionamiento”) (“European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. Draft. (CHMP/437/04 Rev 1) de 26 de abril de 2013”). Es decir, existe una tendencia actual y creciente hacia la simplificación y el perfeccionamiento de los datos realmente necesarios en la evaluación de los medicamentos biosimilares. Este hecho se plasma claramente en los estudios de toxicología animal, que no son considerados necesarios en la actualidad para los medicamentos biosimilares (exceptuando casos especiales). Del mismo modo, el epicentro de la evaluación de la parte clínica se está desplazando de los ensayos convencionales de equivalencia de la eficacia a enfoques basados en farmacodina-

mia, evaluando la actividad terapéutica del fármaco en sí más que la eficacia clínica. De hecho, el análisis de variables relacionadas con la farmacodinamia de la molécula es lícito y coherente si asumimos que están relacionadas, como variables subrogadas, con la eficacia clínica demostrada previamente por el producto innovador ya autorizado previamente. Como ejemplos de variables farmacodinámicas aceptadas para el análisis de la eficacia citaremos: la tasa de infusión celular de glucosa en insulinas de acción corta, el recuento absoluto de neutrófilos en G-CSF o el número de oocitos conseguido en procedimientos de fertilización *in vitro* con el empleo de FSH. Un caso particular es el de la hormona de crecimiento, para la cuál no hay una correlación adecuada entre el **marcador farmacodinámico IGF-1** (Factor de Crecimiento Relacionado con la Insulina, del inglés *Insuline Growth Factor 1*) y su **eficacia clínica**. Por ello, la comparabilidad tiene que evaluarse en ensayos clínicos comparativos de al menos seis meses de duración que permitan contrastar los resultados clínicos del biosimilar en comparación con el innovador, requiriendo evidencias clínicas más sólidas de su eficacia.

5. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: EFICACIA Y SEGURIDAD ¿COMPARABLES?

5.1. La eficacia comparable

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 riesgo-beneficio 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 incluso podría cuestionarse si es ético llevar a cabo ensayos clínicos amplios cuando el mecanismo de acción es ampliamente conocido y el riesgo previsible es bajo. Estas consideraciones ya se han tenido en cuenta previamente en las directrices para el establecimiento de los requerimientos mínimos. Habitualmente 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. En algunas situaciones clínicas en las que existe un déficit intrínseco, como de EPO u hormona de crecimiento, la probabilidad de detectar diferencias pequeñas entre ambos productos es mayor (“European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins”).

Por otra parte, la aceptación de extrapolación de datos entre distintas indicaciones resulta más sencillo cuanto mayor es el conocimiento de la farmacodinamia. En este sentido, incluso a veces los datos de farmacodinamia convincentes pueden ser suficientes para fundamentar la demostración de un efecto farmacológico similar. Este es el caso, por ejemplo, las insulinas de acción corta o el G-CSF. No obstante, en determinadas situaciones puede no ser tan evidente (“European Medicines Agency. Reflection paper nonclinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa”, “European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins”” European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)” “European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta””” European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues”).

5.2. La seguridad comparable. Inmunogenicidad

Como comentábamos previamente en el texto, 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. No obstante, si bien es cierto en parte, estos argumentos podrían llevar a confusión. Es preciso 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, tanto si se trata de un biosimilar como de un innovador, 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 CL *et al.*, Casadevall N *et al.*). 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.

6. EXTRAPOLACIÓN A OTRAS INDICACIONES. SENSIBILIDAD DEL MÉTODO DE ANÁLISIS

La extrapolación de datos clínicos para indicaciones en las que el fármaco no ha sido evaluado es posible con la justificación adecuada. Esta consideración se refleja en las directrices científicas y en el prospecto del producto, prácticamente idéntico al de referencia. Hay que destacar, llegado este punto, que las directrices europeas no permiten la extrapolación como regla general, sino que debe evaluarse caso por caso. No obstante, a pesar de que esta evaluación es exhaustiva y se tienen en cuenta diversos factores como la complejidad estructural de la molécula, la disponibilidad de métodos de análisis para caracterizar el producto, el mecanismo de acción, los antecedentes de uso y aspectos de seguridad específicos, y que estos factores se reflejan en los informes públicos europeos de evaluación, entre los profesionales sanitarios persiste la preocupación de que el perfil de seguridad pueda diferir en poblaciones de pacientes diversas (Casadevall N *et al.*).

El enfoque empleado para autorizar la extrapolación se base principalmente en el mecanismo de acción conocido y en los datos procedentes de estudios realizados en la indicación más sensible, en los que sería más fácil encontrar diferencias más pequeñas entre el producto biosimilar y el innovador de referencia. Esta es la situación que tiene lugar en el caso de biosimilares ya autorizados (como los de la hormona de crecimiento o la EPO). Para otros productos, como los interferones o los anticuerpos monoclonales, la situación es más complicada. De este modo, en los casos en los que el mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico no

esté claro, la extrapolación podría resultar menos razonable y requeriría una justificación adicional. En otras situaciones, sin embargo, sí se conoce el mecanismo de acción pero las situaciones clínicas posibles son tan variadas y potencialmente poco relacionadas, que la extrapolación no es aceptable. Esta última situación es característica de los anticuerpos monoclonales y los interferones.

Este hecho se ha convertido en un problema en algunos países de la UE en los que las agencias de salud son las responsables de tomar la decisión final sobre la recomendación de uso y/o financiación por parte del sistema público de salud, ya que perciben que su labor es todavía más difícil con la extrapolación de datos (“EMA Press Release. European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Raptiva (efalizumab)”). Concretamente, estas dificultades parten de situaciones como por ejemplo, la realización de estudios en poblaciones selectivas, la fundamentación de la extrapolación únicamente en estudios de FC/FD o el hecho de no evaluar específicamente la extrapolación a otras indicaciones.

Finalmente, hay situaciones especialmente difíciles, como la evaluación de la extrapolación en el caso de medicamentos con escaso efecto terapéutico y mecanismo de acción desconocido o con limitada sensibilidad de los modelos predictivos farmacodinámicos que explican su funcionamiento. Éste es el caso del interferón beta en esclerosis múltiple.

7. MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Un nuevo producto biosimilar que es autorizado y comercializado en la UE, es considerado seguro cuando se emplea según las indicaciones de la ficha técnica, que en definitiva, reflejan las consideraciones de la evaluación exhaustiva previa y de los datos clínicos y no clínicos sólidos obtenidos con anterioridad. No obstante, los requerimientos posteriores a la comercialización son diferentes con respecto a los medicamentos genéricos. Mientras que en éstos últimos, el perfil riesgo-beneficio se considera igual al del medicamento innovador, y no son necesarios programas específicos de farmacovigilancia post-comercialización, 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 RMP y un sistema de farmacovigilancia adecuados. De este modo, el objetivo es conseguir un sistema de vigilancia continuo

que sea capaz de detectar riesgos potenciales asociados con el producto, aunque sean poco frecuentes. De hecho, ésta ha sido la base para la identificación de problemas de seguridad en medicamentos biológicos innovadores, algunos de ellos muy poco frecuentes. Por ejemplo, los casos de invaginación intestinal observados en niños a los que se había administrado la vacuna para rotavirus RotaShield® (finalmente retirada) (Desai R *et al.*), los de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Tysabri® (natalizumab) (Hirschler B *et al.*) y en pacientes con psoriasis tratados con Raptiva® (efalizumab) (“EMA Press Release. European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Raptiva® (efalizumab)”) o la anemia eritrocitaria pura asociada a EPO (Bennett CI *et al.*, Casadevall N *et al.*).

En conclusión, todos los medicamentos de origen biológico (tanto biológicos innovadores como biosimilares) requieren un plan de vigilancia post-comercialización continuo, donde tendríamos la oportunidad de registrar acontecimientos adversos poco frecuentes y que se observan cuando los medicamentos son empleados por un gran número de pacientes. Ésta es una característica diferencial de este grupo de medicamentos, pero no un motivo de preocupación en sí mismo. Asimismo, éste sistema resulta especialmente útil para evaluar y monitorizar la seguridad en poblaciones específicas, con un buen sistema de rastreo que incluya la información pertinente, como el nombre comercial y el número de lote, así como el nombre del principio activo o Denominación Común Internacional (DCI o INN, del inglés *International Nonproprietary Name*).

8. RETOS EN LA INTRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los biosimilares han sido objeto de un amplio debate en todo el mundo, el cual no siempre ha sido de carácter puramente científico (Melstedt H *et al.*). Aunque muchos han considerado que esta regulación 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 cuestiones junto con otros problemas continúan dificultando el incremento del uso de biosimilares y su implantación consolidada.

A pesar de que se ha adquirido una experiencia relativamente amplia, el marco de regulación en Europa es reciente. Además, a pesar de que la MAA se concede cen-

tralizadamente para todos los países de forma simultánea, existen diversos factores “idiosincrásicos” que hacen que la implantación de los biosimilares en los diferentes mercados europeos sea desigual.

9. PECULIARIDADES DEL MERCADO EUROPEO

El establecimiento de un marco regulatorio de referencia ha sido un elemento clave en el desarrollo de los medicamentos biosimilares. Las estimaciones apuntan a que aproximadamente más del 40% del mercado mundial corresponde a productos biofarmacéuticos, con un aumento constante del gasto farmacéutico en Europa (Kambhammettu S). En este contexto económico, el aumento de la disponibilidad de medicamentos genéricos durante muchos años ha contribuido significativamente a la contención del gasto sanitario. Por ello a priori, podría considerarse que los medicamentos biosimilares tendrían el mismo efecto positivo. No obstante, hay que considerar a este respecto que el mercado de genéricos está muy fragmentado en Europa y su implantación difiere de forma relevante en los diferentes países (Pisani J, Moran N). Por ejemplo, Alemania y Reino Unido tienen un mercado de genéricos bien consolidado, mientras que en España, Italia o Francia los genéricos han carecido de traducción real en la práctica diaria hasta hace poco tiempo. Las diferencias en los sistemas de precios, los incentivos, la promoción de los medicamentos e incluso factores culturales pueden haber contribuido a este mosaicismo (Pisani J *et al.*). En este contexto, es posible que los medicamentos biosimilares hayan seguido el mismo camino que los medicamentos genéricos. Sin embargo, la estrategia a seguir en su caso es diferente a la de los medicamentos genéricos, dado que la comercialización, el uso, el apoyo al paciente y la farmacovigilancia post-comercialización requieren en general mayores recursos y experiencia. Probablemente esta situación continúe evolucionando en los próximos años.

10. BIOLÓGICOS INNOVADORES Y BIOSIMILARES: ¿SON INTERCAMBIABLES?

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 trata-

miento 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, con un potencial ahorro de costes. 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. Además, los biosimilares actualmente comercializados en Europa son, generalmente, productos de dispensación hospitalaria no cubiertos por la legislación aplicable en farmacias. 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.

11. CONCLUSIONES

Los medicamentos biosimilares representan un avance sustancial en la racionalización del gasto farmacéutico. Si bien el proceso de generación, evaluación y aplicación están enmarcados por ciertas dificultades, el continuo desarrollo de estas moléculas guiado por directrices científicas específicas y una evaluación rigurosa facilita la adquisición de este tipo de medicamentos, para los cuales existe una demanda importante considerando el elevado coste de los medicamentos biológicos innovadores y la necesidad de su aplicación en la práctica clínica diaria. Las recomendaciones reguladoras están bien organizadas a nivel europeo, garantizando la seguridad de estos productos. No obstante, todavía el grado de implantación global es considerablemente bajo. Probablemente su influencia aumente en los próximos años en paralelo con la necesidad de contener los gastos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

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).

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).

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).

Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Parashar UD, *et al.* Potential intussusception risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(1): 1-7. (Revista).

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).

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

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP/437/04) Londres, 30 de octubre de 2005. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: Quality issues. (EMA/CHMP/BWP/49348/2005). Londres, 22 de febrero de 2006. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. 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 recombinant human insulin (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005). Londres, 22 de febrero de 2006. (Anexo a Guía reguladora).

European Medicines Agency. Guidance on similar medicinal products containing somatropin. (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005). Londres, 22 de febrero de 2006. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Review). EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.*, 18 de marzo de 2010. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. 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 recombinant granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005). Londres, 22 de febrero de 2006. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Reflection paper nonclinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). Londres, 23 de abril de 2009. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007). Londres, 19 de marzo de 2009. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. 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 de febrero de 2013. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta (EMA/CHMP/BMWP/652000/2010). 21 de febrero de 2013. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). 30 de mayo de 2012. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). 13 de diciembre de 2007. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Nonclinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/101695/2006). 19 de julio de 2007. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. Draft. (CHMP/437/04 Rev 1). 26 de abril de 2013. (Guía Reguladora).

European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). 13 de diciembre de 2007. (Guía Reguladora).

EMA Press Release. European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Raptiva (efalizumab) (2009). Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014516.pdf (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web).

Food and Drug Administration. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Draft. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf> (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Guía Reguladora).

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). Londres, 22 de febrero de 2006. (Guía Reguladora).

Health Canada. Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Guía Reguladora).

Hirschler B, Cowell D. EU agency reports 24th case of Tysabri infection. Reuters, 29 October 2009. Disponible en: <http://es.reuters.com/article/idUKLT39797520091029> (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web).

Hirschler B. EU prepares for biosimilar antibody drugs. Reuters, 1 October 2010. Disponible en: <http://www.reuters.com/article/idUSTRE69047620101001> (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web).

Kelly C, Mir F. Biological therapies: how can we afford them? *BMJ* 2009; 339: 666-9. (Revista).

Kambhammettu S. The European biosimilars market: trends and key success factors. Disponible en: <http://scicasts.com/specialreports/9-bio-it-a-biotechnology/2152-the-european-biosimilars-market-trends-andkey-success-factors> (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web).

Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 411-9. (Revista).

Moran N. Fractured European market undermines biosimilar launches. *Nat Biotechnol* 2008; 26(1): 5-6. (Revista).

Pisani J, Bonduelle Y. Opportunities and barriers in the biosimilar market: Evolution or revolution for generics companies? Disponible en: http://ableindia.in/admin/attachments/reports/reports14_biosimilars.pdf. (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web).

Shapiro RJ. Huge potential savings from biogenerics: a report by Economist Dr Robert J. Shapiro, <http://www.thefreelibrary.com> (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Página web)

U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on biosimilar product development. Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>. Ultimo acceso el 23 de septiembre de 2013 (Guía Reguladora).

World Health Organization. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (último acceso: 29 de octubre de 2013). (Guía Reguladora).

WHO expert committee on biological standardization. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Ultimo acceso: 29 de septiembre de 2013. (Consenso de Expertos).

MEDICAMENTO BIOSIMILAR: ¿QUÉ ES Y QUÉ NO ES?

| Fernando de Mora |

FERNANDO DE MORA

Fernando de Mora es Profesor de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona (acreditado como Catedrático por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación, ANECA). Entre 2005 y 2011 fue Director del Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Facultad de Medicina de la UAB. Es docente en diversos grados y másters, entre ellos el Máster Oficial en Farmacología de la UAB, del que también fue Director. Además de la Universidad Autónoma de Barcelona, se ha formado en la Universidades de Utrecht (Países Bajos) y Southampton (Reino Unido), y ha trabajado como Investigador postdoctoral durante dos años y medio en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard (Estados Unidos). Lidera un grupo de investigación en inmunofarmacología, ámbito en el cual ha publicado numerosos artículos nacionales e internacionales, además de actuar como revisor de revistas especializadas y evaluador de proyectos. El Profesor de Mora contribuye a la transferencia de conocimiento y tecnología desde la universidad hacia el sector productivo mediante convenios de colaboración experimental con laboratorios farmacéuticos y biotecnológicos, y como consultor en el mercado de los medicamentos biotecnológicos biosimilares. Su formación en dirección y administración de empresas (obtuvo el título de MBA por la Universidad de Chicago en Estados Unidos en 1999) le llevó a dirigir la start up Salupharma Biosimilars S.A. de la que fue socio. Colabora como ponente nacional e internacional en regulación y mercado de biosimilares con agencias reguladoras, ministerios de sanidad, sociedades médicas, laboratorios biofarmacéuticos y asociaciones empresariales.

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”, de uso ya habitual en foros de expertos, y que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) utiliza en sus documentos. El concepto ha ido tomando forma desde entonces y lo sigue haciendo, y aunque los fenómenos biológicos y clínicos no están sujetos a exactas leyes matemáticas, se puede hoy definir con cierta precisión lo que es un biosimilar. La palabra está cargada de significado y un uso equivocado, de la misma puede adquirir gran trascendencia, e incluso llegar a poner en riesgo la seguridad de los pacientes.

España y el resto de los estados amparados por la EMA, está protegida frente a riesgos de esa naturaleza. Fuera de nuestras fronteras sin embargo, en territorios no vinculados a la EMA o a agencias reguladoras de análoga exigencia, la errónea o malintencionada atribución de biosimilitud (o biosimilaridad, si adaptamos literalmente la palabra del inglés “*biosimilarity*”) a determinados productos, ha suscitado preocupación y ha desencadenado batallas legales.

Este capítulo ha sido concebido para informar, pero también para tranquilizar a pacientes, médicos, farmacéuticos, profesionales sanitarios en general, y gestores de la sanidad pública y privada, porque cuando en España, y demás países de la Unión Europea, se registra un medicamento biológico similar... se trata efectivamente de un biosimilar en toda regla. Esa es nuestra mejor salvaguarda. Pero, ¿Qué es un biosimilar? Veámoslo. Pero sobre todo, para acotar mejor el concepto, definámoslo por exclusión, explicando también lo que no es.

2. BIOSIMILAR: UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO MÁS

A menudo se hace una distinción imposible; se distingue biosimilar de biológico (o de biotecnológico). Se suele hacer esa diferenciación errónea en foros informales, pero esa idea cala, e incluso expertos, por simplificar, llegan a contraponer el con-

cepto de biosimilar al de biológico (1-3). 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 (4), e incluso en los borradores de la FDA, son eso... medicamentos biológicos. Se trata pues de medicamentos obtenidos de organismos vivos. La condición de medicamento biológico viene determinada por lo tanto por el proceso de manufactura. 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 (ejemplos de estos son el ibuprofeno, la atorvastatina, o el metotrexato). Se incluye en la lista de los fármacos biológicos a un largo etcétera. Entre ellos cabe destacar la insulina, la hormona de crecimiento (o somatropina), la eritropoyetina, los interferones, el filgrastim (o factor estimulador de colonias de granulocitos – GCSF), hemoderivados como los factores de la coagulación, las heparinas de bajo peso molecular y, por último, los numerosos anticuerpos monoclonales. Una proporción muy notable 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 específicamente medicamentos biológicos derivados de procesos biotecnológicos o, por acortar la denominación, medicamentos biotecnológicos. Se trata de medicamentos cuya elaboración requiere de una manipulación previa mediante ingeniería genética del organismo productor. Por ejemplo, el factor VIII utilizado frente a la hemofilia se puede aislar de la sangre de personas, sin necesidad de que para que éstas lo produzcan se requiera de intervención genética alguna (se trata de un hemoderivado) (5). Puede también producirse en células, humanas o no, modificadas genéticamente (6). Mediante ambos métodos la molécula que se extrae es esencialmente la misma, pero cuando su producción se ha inducido previa manipulación, se habla de medicamento biotecnológico.

Por ser preciso terminológicamente, la distinción conceptual que sí es pertinente es la que se establece entre “medicamento biológico innovador” y “medicamento biológico similar” o “biosimilar”. Esta diferenciación tiene un trasfondo regulatorio. Al catalogar a un biológico como innovador o como biosimilar, aludimos indirectamente al grado de innovación del producto y/o de su aplicación terapéutica, y ese grado de innovación incide en los requerimientos regulatorios, es decir en la naturaleza y el número de estudios a los que habrá que someter al producto durante su desarrollo.

Para que un candidato a biosimilar pueda acreditar en la misma medida que un innovador, calidad, eficacia y seguridad, lo que se le demanda al laboratorio promotor es que lleve a cabo un ejercicio de comparación entre ambos productos. La EMA fue pionera en publicar en 2005 los exigentes criterios que deben regir en la demostración de equivalencia entre productos biotecnológicos. Criterios que están sujetos a continua revisión, pero que en lo sustancial no se han modificado, como queda plasmado en dos recientes borradores de las llamadas “Overarching Guidelines” o “Directrices Básicas” sobre biosimilares, de la EMA (7,8). Otros capítulos de esta publicación describen esos criterios pormenorizadamente. La definición formal de biosimilar la conocemos. La recoge una de esas directrices emitidas por la EMA todavía en fase de borrador (9): 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 similaridad con el producto de referencia en calidad, en actividad biológica, en seguridad y en eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación”*. Pero ¿Qué quiere decir todo esto en términos prácticos?, ¿A qué llama la EMA “un exhaustivo ejercicio de comparación”? ¿Qué tenemos entre manos si disponemos de un biosimilar? Respecto a lo que se entiende por “ejercicio exhaustivo”, como se ha dicho, a ello da respuesta otro capítulo de esta publicación. En él queda claro el muy elevado grado de exigencia de la EMA respecto al ejercicio de comparación. Por lo tanto, si disponemos de un biosimilar disponemos de un producto enormemente parecido estructuralmente al biotecnológico innovador/original (a veces la distinción analítica resulta complicada), con una actividad funcional que no difiere significativamente de la del producto innovador, y para el cual además se ha demostrado respecto a este equivalencia farmacoterapéutica en estudios clínicos comparados. Disponemos, en definitiva, de un producto biológico que contiene esencialmente el mismo principio activo (al que 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 garantías que el innovador

Como recoge el apartado anterior, la condición de “innovador” o “biosimilar” no alude a calidades, o a las garantías de eficacia y/o seguridad que ofrece uno u otro. Precisamente el objetivo durante el desarrollo de un candidato a biosimilar es demostrar experimentalmente su equivalencia con el producto innovador. No se trata por lo tanto de distintas categorías. Lo que los diferencia es el hecho de que el pro-

ducto innovador se desarrolló en su día con el objetivo, bien de interactuar con una nueva diana terapéutica, bien de modificar las características farmacológicas de un producto existente, o de estudiarlo frente a una nueva indicación. Un biosimilar por el contrario se desarrolla con la idea de reproducir lo más fidedignamente la conformación estructural del principio activo de un medicamento biológico innovador y el perfil terapéutico del producto, de manera que se pueda excluir la posibilidad de que haya entre el candidato a biosimilar y el producto de referencia diferencias que modifiquen su eficacia y/o su seguridad (pudieran aceptarse mejoras en la seguridad si están debidamente justificadas). Amgen, un laboratorio puntero en el desarrollo y lanzamiento de productos biotecnológicos innovadores, dio respaldo público en un artículo reciente a los criterios de la EMA en el desarrollo de biosimilares (10). Si no se lograra el objetivo de demostrar la similitud, o si existieran dudas razonables, o si no se tuviesen garantías de que se haya acometido un detallado ejercicio de comparación, el candidato a biosimilar no recibiría luz verde. El marco regulatorio de la EMA es conservador; es decir muy garantista para los pacientes (11). Algunos estiman que en exceso (12). La demostración de biosimilaridad requiere de la demostración de que se ha llevado a cabo una exhaustiva comparación analítica que dura años y que requiere de multiplicidad de abordajes experimentales, porque es la fase más sensible en la detección de posibles diferencias estructurales o funcionales (7). Por si hubiera diferencias que no fueran revelables por métodos analíticos (muy improbable), o por si se desconociera si las leves diferencias observadas pudieran incidir en el perfil de eficacia y seguridad, conviene confirmar en pacientes que terapéuticamente ambos productos tampoco difieren significativamente en su perfil riesgo/beneficio(8).

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 innovador en pacientes, que orientan acerca de las pruebas pertinentes exigibles al candidato a biosimilar. Los evaluadores que deben pronunciarse acerca de la posible equivalencia, tienen un profundo conocimiento del producto de referencia. Todo ese bagaje permite diseñar un plan de desarrollo comparado muy a la medida del candidato a biosimilar. Permite en suma, sin rebajar garantías, establecer en ciertas fases del desarrollo un plan de desarrollo a medida (*customized*) en función de las características del producto original y del conocimiento “histórico” que de él se tenga. Parece lógico... y ético. Debido a la necesidad de comparar ambos productos, ese plan es notablemente más extenso que el del innovador en el módulo de calidad. Un ejemplo clásico de la importancia que adquiere la experiencia clínica con el producto in-

novador ante el desarrollo de un candidato a biosimilar es el de la inmunogenicidad y sus posibles consecuencias adversas, que se desvelaron fundamentalmente por el uso de una eritropoyetina (EPO) original (13). Esa experiencia y conocimiento llevó a las agencias a poner el foco en los estudios de inmunogenicidad ante una solicitud de registro de cualquier EPO. Fueron por lo tanto los graves problemas detectados con el producto innovador 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 innovadores, si no que también de los candidatos a biosimilar (14).

En este escenario, no hay argumentos que permitan anticipar que el uso de un producto biosimilar pueda entrañar más riesgos que el de un innovador, ni pruebas que avalen esa idea desde que Sandoz lanzó al mercado el primer biosimilar en 2006; Omnitrope® (15). 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 sin duda un biológico más que sigue su propio “camino terapéutico” y comercial. Ninguna norma impediría por ejemplo que ese producto biosimilar pudiera, tras su aprobación, ser evaluado como innovador ante una nueva indicación, y autorizado como tal por la CE. Si así fuera, se produciría la aparente paradoja de que el producto lanzado como biosimilar tendría legalmente una aplicación terapéutica no autorizada, al menos durante un tiempo, para el producto de referencia.

3. UN BIOSIMILAR NO ES UN GENÉRICO

Cuando un producto de síntesis química es equivalente a otro en calidad, eficacia y seguridad, se le suele denominar Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG o genérico). Cuando esa equivalencia se demuestra adecuadamente para un producto biológico, se habla de biosimilar. Recalco que ambos términos aluden al camino regulatorio recorrido para poder certificar 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 regiones altamente reguladas por agencias de referencia. 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? Veámoslo a continuación, pero, mientras tanto, quede claro que un biosimilar no es un genérico y, hoy por hoy, no conviene tratarlo como tal ni regulatoriamente, ni terapéuticamente, ni económicamente. No utilicemos 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).

3.1. Producto de síntesis 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 rHu-EPO, rHu-insulina, rHu-somatropina, rHu-filgrastim, rHu-interferones, 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 estructural y funcionalmente, que es inestable (muy sensible a condiciones atmosféricas durante su manufactura, distribución, uso y/o conservación), y además que la composición en isoformas proteicas del producto es microheterogénea (no hay uniformidad en las formas moleculares del preparado proteico a pesar de que se alcanzan purzas superiores al 99,5% tras los métodos actuales de purificación). 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 variabilidad. La combinación de la complejidad estructuro-funcional, la microheterogeneidad y la variabilidad resultante de la producción biológica, inciden directamente en la dificultad de replicar este tipo de compuestos cuando se modifica el proceso productivo (16). 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 por leves que estos sean (cambios de pH, temperatura, volumen de producción, etc.). Un cambio por lo tanto en las condiciones de fabricación pudiera generar cambios estructurales, y quizás funcionales, en el medicamento biotecnológico, que a su vez pudieran incidir en su eficacia y/o su seguridad. Así, cuando el laboratorio biotecnológico Amgen, líder en su sector, modificó el proceso de la darbepoetina (Aranesp®), lo acompañó de una demostración ante las autoridades regulatorias de que el producto que se obtuvo tras esa modificación era

equivalente al que se obtenía antes de la misma (17). Lo hizo no solamente comparándolos analíticamente, si no que incluyó ensayos *head-to-head*, o paralelos, en pacientes. Poco, o nada de lo anterior es extrapolable o generalizable a los fármacos de síntesis química (o moléculas pequeñas, como se les llama habitualmente). 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 conformacionalmente), se puede llegar a sintetizar un principio activo virtualmente idéntico al del producto original aunque las condiciones de manufactura difieran.

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 original. ¿Cuales son entonces los escollos principales que debe salvar un laboratorio que quiera desarrollar un biosimilar?

Son tres:

- La dificultad de replicar con exactitud la estructura molecular del biológico innovador mediante un nuevo proceso productivo.
- El desconocimiento de las implicaciones clínicas de las posibles modificaciones estructurales, por pequeñas que sean.
- La no disponibilidad en ocasiones de pruebas analíticas que permitan acreditar inequívocamente la equivalencia estructural entre ambos productos.

Estos escollos son tanto más difíciles de salvar cuanto más compleja sea estructural y funcionalmente la molécula biológica original. No son lo mismo, por ejemplo, la insulina que el rituximab.

Con estas premisas ¿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, lo afirman. Y la experiencia durante estos años lo ha suscrito hasta ahora. Por lo menos para los productos biotecnológicos innovadores de primera y segunda generación cuya patente ya ha expirado o lo hará en pocos años. 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 farmacéutica (si bien la curva de aprendizaje no cesa de crecer). Pero a juicio de la EMA eso no es suficiente para los fármacos biotecnológicos. Hay que ir más allá de la demostración de equivalencia farmacéutica; conviene en la mayoría de los casos realizar estudios clínicos confirmatorios comparados en pacientes que permitan descartar que las posibles leves modificaciones estructurales tengan un impacto terapéutico.

3.2. Biosimilaridad: más allá de bioequivalencia

El concepto de genérico se ha manejado y se ha asentado socialmente 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 estudios analíticos que certifiquen la obtención del mismo principio activo con los mismos estándares de calidad del producto (e.g. pureza) y la misma forma farmacéutica, y además, de un estudio clínico de equivalencia farmacocinética que permita aseverar mediante pruebas directas que las características cinéticas 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, pasan desde una forma farmacéutica a la circulación general coinciden. Cuando se demuestra esa virtual identidad estructural, inalcanzable hoy por hoy en el caso de los productos biológicos, y se establece bioequivalencia, se asume por lo general que esa misma equivalencia existirá en eficacia y seguridad (18). La dificultad en reproducir idénticamente los medicamentos biológicos, mencionada en el apartado anterior, obliga a un ejercicio de comparación mucho más extenso. Puesto que, como se ha dicho, aunque leves, pudiera haber diferencias conformacionales/estructurales entre un candidato a biosimilar y el producto de referencia, sean estas perceptibles o no 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 alteraciones terapéuticas inaceptables (la EMA exige además un 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 desvelen divergencias. Ya se ha dicho; la europea de biosimilares es una normativa muy garantista para los pacientes (11). 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. De ahí que los conceptos biosimilar y genérico no deban tomarse por 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 “en toda regla” requiere por lo general 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, hablar de genérico (o de biogénico) refiriéndose a un producto biológico es incorrecto en nuestro escenario regulatorio, porque implicaría que el desarrollo de ese producto ha seguido una pauta regulatoria que no permite aseverar que dos productos biológicos son comparables.

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

Ya se ha mencionado que la UE fue pionera en establecer un marco legal para la autorización de comercialización de biosimilares. A él le siguieron directrices emitidas por la EMA para delimitar los criterios o recomendaciones en I+D 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 fijarse en los principios de la EMA, todavía muchas de ellas distan de estar alineadas con ella; 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”

Más allá del claro liderazgo de los países más desarrollados en el sector biofarmacéutico, determinados países emergentes latinoamericanos y asiáticos se están constituyendo en avanzada del conocimiento (*know how*) en biotecnología. Ejemplo 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 supuestamente análogos a medicamentos 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 ésta y, lo que puede ser más preocupante, se aplican en muchos de esos países con cierta laxitud. Esa “distancia regulatoria” es particularmente clara en muchas regiones que por diversidad de razones (económicas y políticas) no han emitido leyes y directrices basadas en el fundamento científico que debe regir una normativa de esa naturaleza. ¿Cuáles son las consecuencias de una menor exigencia regulatoria en la demostración de equivalencia entre productos biológicos? El peligro de que ese ejercicio de comparación no se exija y/o ejecute debidamente es que se registren como biosimilares en esos mercados, o se denominen como tal, a productos biológicos que no lo son, o que no se haya demostrado que lo sean por un procedimiento adecuado (19). Se está extendiendo para estos productos la denominación de “biológicos no originales” (o NOB del inglés *non-original biologics*) o “biológicos no comparables” (o NCB del inglés *non-comparable biologics*).

Científicos especializados han analizado algunos de esos medicamentos lanzados en países con una regulación menos exigente que la europea (20,21). Se han detectado diferencias estructurales notables entre estos y el producto de referencia 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. 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 hay implantado un sistema de farmacovigilancia,

o no está debidamente consolidado. Sin embargo, por ejemplo el estudio y seguimiento de la capacidad inmunogénica de algunos de estos productos NCB ya apunta a preocupantes diferencias con los correspondientes innovadores (22,23). 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 administre un 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 esos productos NCB, si no todos, hoy por hoy no entrarían en la UE, y por lo tanto no alcanzarían el mercado español. La EMA, por su nivel de exigencia, presumiblemente emitiría una opinión negativa. Es probable que tampoco superasen los requisitos canadienses, australianos, japoneses y norteamericanos; 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, ha sido el primero en desarrollar con éxito un biosimilar de Remicade®. El principio activo es infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF administrado a enfermos con artritis reumatoide, y pacientes con enfermedad de Crohn, que ha obtenido la aprobación por parte de la CE tras la opinión positiva emitida por la EMA (Junio 2013 (24)). Con ello se han logrado dos importantes hitos: la primera aprobación de un biosimilar de un anticuerpo monoclonal, y la incipiente consolidación de la industria biotecnológica asiática como proveedor de los mercados europeos y norteamericanos.

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 innovador, ni biosimilar), cuando en España se registra un biosimilar, lo hace con el aval de la garantía de eficacia y seguridad que precede al innovador de referencia.

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

Las autoridades regulatorias son tanto más exigentes en las pruebas que deben acometerse para evidenciar la calidad, la eficacia y la seguridad de un producto, cuanto mayor sea el grado de innovación de ese producto candidato a registro. Parece lógico asumir 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, los evaluadores de las agencias de medicamentos sean particularmente celosos a la hora de demandar pruebas y garantías de que su utilización clínica, una vez lanzado, reportará unos beneficios que superen a los riesgos. Los laboratorios biofarmacéuticos solventes responden a esas elevadas exigencias. Por ejemplo, la estrategia terapéutica frente a la artritis reumatoide consistente en neutralizar el receptor de IL-6 mediante el anticuerpo monoclonal tocilizumab (RoActemra®), fue una estrategia rompedora propuesta por Laboratorios Roche, cuya aprobación por parte de la EMA se acogió lógicamente a la ruta regulatoria de un producto innovador en toda su dimensión (25). Hasta entonces no existían antecedentes de una intervención farmacológica sobre ese receptor frente a ninguna enfermedad. Su utilización clínica, una vez lanzado, parece por ahora corroborar las expectativas creadas antes de su aprobación, sustentadas en pruebas preclínicas, pero sobretodo en diversos ensayos en pacientes reumáticos. Los biosimilares, en cambio, desde el punto de vista de la diana sobre la que actúan, de la o las enfermedades frente a las cuales están indicados, y de la pauta de esa administración, no tienen componente innovador alguno (puede haber cierta innovación tecnológica en el método de producción o la formulación, pero eso no debe impactar en su perfil riesgo/beneficio). No todos los productos se enmarcan en uno u otro extremo; innovador o biosimilar. Puede haber solicitudes de registro para candidatos que aporten cierto grado de innovación, 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 a productos lanzados, se engloban en ocasiones erróneamente en el grupo de los biosimilares. No lo son. Decir que no son biosimilares no es únicamente una cuestión de semántica; no deben ni comercializarse como tal, ni ser utilizados clínicamente como tal por los profesionales sanitarios. A pesar de que el nivel de innovación científico-médica de estos productos pueda percibirse como menor, se trata de productos que pueden reportar beneficios clínicos relevantes

para los pacientes, y farmacoeconómicos para los clientes. Hablamos de dos grupos de fármacos; los “*biobetter*” y los productos “*stand-alone*”.

5.1. *Biobetter versus biosimilar*

Aunque los límites a veces son difusos y hay un debate permanente acerca de estas cuestiones, por lo general un producto biológico en cuyo principio activo, o en cuya formulación, se introduzca una modificación estructural relativamente menor de la naturaleza que sea con el fin de mejorar su eficacia, su efectividad o su eficiencia, no es un biosimilar. A medida que se avance en la tecnología proteica, será menos infrecuente la estrategia de alterar más o menos levemente una molécula para lograr una variación farmacocinética o farmacodinámica sustancial, como optimizar su semivida o incrementar su potencia (26,27). Ambas mejoras alterarían sin duda la pauta de administración del producto, manteniéndose la diana terapéutica y la indicación. Parece sensato pensar que las autoridades regulatorias en este caso demandarán estudios comparados con el producto no modificado para certificar esa ventaja clínica, y por eso es claro que esa comparación no debe tener como objetivo demostrar ni equivalencia, ni “no inferioridad” frente al producto tomado como referencia. Lo que se buscaría es demostrar superioridad en alguna faceta clínica. Por lo tanto, dicho producto no sería un biosimilar, y por ende, una vez lanzado, no debe ser utilizado como tal por parte de los profesionales sanitarios. Se le suele llamar “*biobetter*” por razones obvias. Hasta donde el autor sabe, no se trata de un término regulatorio. Por lo menos no está recogido en los documentos de la EMA. Pero es un término de uso creciente. La aclaración es pertinente porque en demasiadas ocasiones se incluyen en el mismo saco “*biobetters*” y biosimilares. Hoy en día es un ámbito tecnológico muy experimental, cuyo precursor principal, 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 frente a la EPO. Es probable que en los próximos años veamos cada vez con mayor frecuencia modificaciones leves de proteínas recombinantes con la intención de mejorar su perfil de eficacia/seguridad o su eficiencia terapéutica.

5.2. “*Stand-alone*” versus biosimilar

La EPOratio es una eritropoyetina que fue aprobada por la CE en 2009 (28). Tratándose de una rHuEPO, su cadena aminoacídica es idéntica a la de productos innovadores que contienen EPO humana y que llevan más de 15 años en el mercado,

y por supuesto a la de los biosimilares correspondientes, de lanzamiento más reciente. De hecho, no solamente la cadena aminoacídica, si no que estructuralmente el principio activo es esencialmente el mismo al de esos productos innovadores y biosimilares. Sin embargo la EPOratio no es un producto biosimilar. ¿Porqué la EPOratio no es un biosimilar? Porque no fue el objetivo de Ratiopharm (laboratorio promotor) acreditar experimentalmente la equivalencia de su medicamento con uno u otro producto innovador de referencia. Fue 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 recorrido regulatorio propio de los biosimilares a pesar de su presumible semejanza a uno u otro innovador. Es en este caso un producto sometido a un desarrollo conocido como “stand-alone”, traducible como “desarrollo no comparado”. La opción de desarrollo de determinados candidatos a registro como “stand-alone” la contempla la EMA como una alternativa a considerar en una directriz europea sobre biosimilares que todavía está en fase borrador (9). 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 alternativa en el armamento terapéutico contra la insuficiencia renal crónica y en pacientes oncológicos. *De facto*, si nos atenemos estrictamente al recorrido regulatorio, se puede calificar como producto innovador porque se ha sometido a estudios de eficacia y seguridad respecto a placebo, o respecto a un comparador, pero sin el objetivo de equivalencia o no inferioridad (11). Objetivo distinto al que se reclama a un candidato a biosimilar de un producto cuyo principio activo contenga rHuEPO (29,30). Eso sí, 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 mejoras respecto al producto original observables en las fases tempranas de desarrollo. Otra cuestión, que no es objeto de valoración 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 entiende por “Equivalente Terapéutico”. La Sociedad 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” (31), y otras publicaciones aluden también a él (32). 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 (31). 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) (33).

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 del análisis de evidencia indirecta) (32). No deben por lo tanto confundirse los conceptos “biosimilar” y “Equivalente Terapéutico”. Independientemente de cómo se les denomine, si el intercambio se contempla en el caso de los “Equivalentes 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 e innovador en uno u otro sentido, salvo que hubiera pruebas o antecedentes médicos que aconsejaran lo contrario. Con ello no se contravendría la Orden Ministerial de “no sustitución” que rige para productos biotecnológicos (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. No es el objetivo de este capítulo ahondar en ello, pero debe quedar claro que, a juicio del autor, esta visión a largo plazo no decantará la penetración en el hospital en favor de uno u otro producto, puesto que la posibilidad de intercambio se produciría en ambos sentidos; de innovador hacia biosimilar y de biosimilar hacia innovador.

Más allá de que sean innovadores o biosimilares, los medicamentos biológicos se ven también afectados por el debate acerca de la homología e intercambiabilidad entre productos. ¿Se ha propuesto en algún hospital la condición de “Equivalentes Terapéuticos” a dos o más productos biológicos con distinto principio activo pero pertenecientes a un mismo grupo farmacológico? El autor no tiene conocimiento de que se haya llegado a acordar en algún centro (no es a menudo una información fácilmente disponible), pero sin duda el debate se extenderá y los anticuerpos monoclonales anti-TNF (adalimumab e infliximab) estarán en el epicentro de la discusión, independientemente de que aludamos al monoclonal innovador o al biosimilar (como se ha dicho, la CE aprobó recientemente el primer producto biosimilar cuyo principio activo es infliximab, aunque su lanzamiento en España no será inmediato por estar todavía el producto original protegido por patente). 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 y farmacéuticas correspondientes y en base a qué evidencia.

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. Con la creciente entrada de los biosimilares, y ante el debate suscitado por la Orden Ministerial de “no sustitución” entre biológicos, sean estos innovadores o biosimilares, 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 nos podría presentar una paradoja: por un lado dispondríamos de “biosimilares” que son terapéuticamente (y estructuralmente) equivalentes al producto original de referencia pero que el farmacéutico no estaría autorizado a sustituir, y por otro de “Equivalentes Terapéuticos” cuya estructura molecular difiere, cuya comparabilidad no se ha acreditado mediante estudios directos, pero que podrían estar sujetos a intercambio terapéutico. Sé que se trata de distintas cosas, pero en aras a despejar confusiones, convendría ordenar todo esto.

7. CONCLUSIÓN

El término biosimilar ofrece mucho más que solo semántica. Bien aplicado, certifica que se trata de un producto cuya autorización se ha sustentando en un desarrollo sólidamente basado en evidencia científico-médica que demuestra su comparabilidad con el producto innovador de referencia. El término encierra por lo tanto garantías terapéuticas suficientes para médicos, farmacéuticos y administradores de la sanidad, y por lo tanto para pacientes. Ciertamente el riesgo cero no existe, ni para un biosimilar, ni para un producto innovador, pero nada apunta a que la exigencia que respalda la aprobación de uno u otro difiera. En los siete años transcurridos desde la comercialización del primer biosimilar no ha habido alertas clínicas atribuibles a la condición de biosimilar que deban inquietar. No debe sorprendernos puesto que los productos lanzados en España están amparados por la EMA, una agencia que ha establecido unos criterios de desarrollo de biosimilares eminentemente conservadores; es decir muy garantistas para los pacientes. Como ocurre con cualquier fármaco, solo el uso, y por lo tanto el tiempo, permitirán valorarlo con perspectiva. Mientras tanto, la EMA, y aquellas agencias que se sustentan en análogos principios, están haciendo un buen trabajo. Un trabajo en constante progresión al hilo del avance en el conocimiento científico-médico. ¿Por qué entonces surgen ciertas actitudes recelosas respecto a los biosimilares? No parecen justificadas salvo que se atribuyan al desconocimiento que todavía existe acerca de lo que significa “biosimilar”. Por lo

menos esos temores no se sustentan en evidencia médica alguna que permita desacreditar la condición de biosimilar. Pero, si bien un biosimilar, por su propia naturaleza, no es un producto innovador... sí que es innovador el concepto. Supone un cambio de paradigma. Habrá que acostumbrarse a él. Habrá que acostumbrarse a que la demostración de equivalencia entre dos productos biológicos (biosimilaridad) requiera de bastante más que la demostración de equivalencia entre productos de síntesis (genéricos), pero de menos en el frente clínico que la acreditación de calidad, eficacia y seguridad de un producto innovador puesto, que los estudios que sustentan la biosimilitud se construyen sobre la experiencia terapéutico-comercial de muchos años con ese innovador. Esto parece razonable desde el punto de vista científico-técnico, pero también lo parece bajo un prisma puramente ético.

Los biosimilares son versiones de productos biotecnológicos innovadores equivalentes a éstos en calidad, eficacia y seguridad cuyo valor añadido fundamental es su menor precio. Por eso están, a juicio del autor, llamados a introducirse a un ritmo creciente en el mercado español... algo tan deseable social y económicamente, como lo es la necesidad de seguir alentando la innovación biofarmacéutica. Además, sin duda, la entrada de los biosimilares contribuirá a ello. Además, sin duda, la entrada de los biosimilares contribuirá a ella.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schenck R. *Biologics and biosimilars: One and the same?* Abstracts of papers of the American Chemical Society. 240, Meeting Abstract: 87-CINF, Aug. 2010.
2. Publicación de Amgen. *Biologics and Biosimilars*, 2012. (http://www.amgen.com/pdfs/misc/Biologics_and_Biosimilars_Overview.pdf).
3. Propaganda conferencia PRA: *Biosimilars and Biologics Conference*, 2013. (http://www.prainternational.com/sites/default/files/resource_center/press_releases/Biosimilars_Presentation_Boston_26_FEB_2013.pdf).
4. EMA. *Guideline on similar biological medicinal products*. CHMP/437/04, 2005 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf).
5. Smit Sibinga CT. *Small-pool high-yield factor VIII production*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 24 : 43 – 70, 1986.
6. Jiang R , Monroe T, McRogers, R, Larson PJ. *Manufacturing challenges in the commercial production of recombinant coagulation factor VIII*. Haemophilia 8: 1-5, 2002.
7. EMA. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* (revision 1) (borrador) EMA/CHMP/BWP/247713/2012, 2012 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf).
8. EMA. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (borrador) EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1, 2013 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf).
9. EMA. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products* (borrador). CHMP/437/04 Rev 1,2013 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf).
10. Lee JF, Litten JB, Grampp G. *Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider*. Current Med Res & Opinion, 28: 1053-1058, 2012.

11. Schneider C, Borg JJ, Ahmann F et al. *In support of the European Union biosimilar framework*. Nature Biotechnology, 30(8), 745-748, 2012.
12. Schellekens H, Moors E. *Clinical comparability and European biosimilar regulations*. Nat Biotech, 28; 28-31, 2010.
13. 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.
14. EMA. *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, 2007 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf).
15. 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.
16. McCamish M, Woollett G. *The state of the art in the development of biosimilars*. Clinical pharmacology and therapeutics. 91(3), 405-417, 2012.
17. 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&jenabled=true).
18. Palma Morgado D, Dominguez Camacho JC. *Genéricos, cuestión de bioequivalencia*. Farmacia Hospitalaria, 31: 73-74, 2007.
19. Weise M, Bielsky MC, de Smet K et al. *Biosimilars - Why terminology matters?* Nature biotechnology, 29:690-3, 2011.
20. Schellekens H. *Biosimilar epoetins: how similar are they?* Eur J Hosp Pharma Sci 3, 43-47, 2004.
21. 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.

22. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K et al. *Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies*. *Kidney International*, 80, 88–92, 2011.
23. 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.
24. 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).
25. EMA. *RoActemra EPAR, summary for the public*. EMA/310205/2013 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf).
26. Beck A, Sanglier-Cianférani S et al. *Biosimilar, biobetter, and next generation antibody characterization by mass spectrometry*. *Anal Chem*, 84:4637-46, 2012.
27. BMC Cancer. 2009 Feb 18;9:58. doi: 10.1186/1471-2407-9-58. *Two mechanisms of the enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) efficacy of non-fucosylated therapeutic antibodies in human blood*. Iida S, Kuni-Kamochi R, Mori K, Misaka H, Inoue M, Okazaki A, Shitara K, Satoh M.
28. 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).
29. EMA. *Binocrit EPAR, summary for the public* EMA/289660/2012 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000725/WC500053613.pdf).
30. EMA. *Retacrit EPAR, summary for the public*. EMA/556801/2011 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000872/WC500054372.pdf).
31. Sociedad Española de farmacia Hospitalaria (http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf).

32. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc) 129 : 736-45, 2007.
33. 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).

**NORMATIVA LEGAL EUROPEA
SOBRE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

| Sol Ruiz Antúnez |

SOL RUIZ ANTÚNEZ

La Dra. Sol Ruiz es Jefe de la unidad de Biotecnología y Terapias Avanzadas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Obtuvo su doctorado en Biología (Inmunología) en 1997 por la UCM (Universidad Complutense de Madrid) después de completar su proyecto de investigación en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de California Irvine (CA, USA). Es la presidenta del BWP (Biologics Working Party) en la EMA (European Medicines Agency) desde marzo de 2014 y la representante española en dicho grupo desde 1997. Es la representante española en el CAT (Committee for Advanced Therapies) y miembro cooptado del CHMP (Committee for Human Medicinal Products) desde 2007. Es también la presidenta del Technical Advisory Board del Sistema de Certificación de TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathies) de la Farmacopea Europea desde 2001 y miembro de varios grupos de trabajo en la EMA y en la Farmacopea Europea.

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos biológicos (es decir, aquellos obtenidos a partir de material biológico como tejidos o fluidos animales o humanos –p.ej. heparinas o he-moderivados- o a partir de microorganismos –p.ej. algunas vacunas-) o biotecnológicos (obtenidos empleando técnicas de ingeniería genética) en el tratamiento de diversas patologías ha sido creciente desde que los primeros estuvieron disponibles. En 1923 el uso de la insulina de origen biológico (animal) para el tratamiento de pacientes diabéticos ya era muy amplio (1). En 1955 fue la primera proteína de la que se obtuvo su secuencia de aminoácidos completa y en 1978 fue también la primera proteína en ser obtenida mediante un procedimiento biotecnológico (recombinante), autorizada por la FDA en 1982 (2). De manera similar, la hormona de crecimiento de origen humano (obtenida a partir de hipófisis de cadáveres) se obtuvo en 1956 y comenzó a emplearse a finales de esa década en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (3). En 1981 se obtuvo la primera hormona de crecimiento recombinante. La obtención de estas proteínas terapéuticas por procedimientos biotecnológicos permitió evitar los problemas asociados al origen biológico de sus equivalentes previos (inmunogenicidad o hipersensibilidad, transmisión de enfermedades infecciosas –casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a mediados de los 80 en pacientes tratados con somatotropina obtenida de cadáveres-). Los avances en biología molecular e ingeniería genética han permitido obtener otros muchos productos biotecnológicos a partir de cultivos celulares (de bacterias, levaduras, o líneas celulares de mamífero) permitiendo así disponer de una fuente amplia y segura de estos medicamentos. Tenemos, además, versiones de estas proteínas modificadas respecto a su estructura natural para mejorar su perfil de eficacia (p.ej. insulina aspartato o lispro, darbepoetina), proteínas de fusión (p.ej. etanercept, abatacept) así como enzimas recombinantes y anticuerpos monoclonales que constituyen el tratamiento habitual de muchas patologías y han permitido también el tratamiento de enfermedades raras (p.ej. Myozyme, Cynrize, Soliris). Los medicamentos biotecnológicos han establecido claramente un excelente perfil de eficacia y de seguridad, en lo que se refiere a los aspectos relacionados con su producción, y quizá su inconveniente principal es su elevado precio, aspecto crítico para el tratamiento de enfermedades crónicas (p.ej. artritis reumatoide o alteraciones de la coagulación). Son muchos y complejos los

factores que contribuyen al elevado precio de los medicamentos biotecnológicos (el proceso de producción y su control constituyen sólo una pequeña parte del mismo) pero, al igual que ocurrió con los medicamentos genéricos, la legislación sobre medicamentos biológicos similares (o medicamentos biosimilares) tiene el mismo objetivo; tratar de reducir el coste de los tratamientos basados en medicamentos biológicos y biotecnológicos introduciendo competitividad en el mercado.

2. AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN LA UNIÓN EUROPEA

La legislación sobre medicamentos en la Unión Europea (UE) establece el *procedimiento centralizado*, coordinado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*), como procedimiento obligado para la evaluación y autorización de medicamentos biotecnológicos (4). El período de evaluación tiene una duración de 210 días y concluye con la opinión científica del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP; *Committee for Human Medicinal Products*), comité principal dentro de la estructura de la EMA. El CHMP está formado por representantes de cada una de las autoridades reguladoras de medicamentos de la UE (actualmente 28, más sus correspondientes miembros suplentes) y un máximo de 5 miembros cooptados, elegidos por el propio comité, expertos en áreas que resultan de especial interés para el mismo (en el momento actual, biotecnología y terapias avanzadas, estadística de ensayos clínicos, farmacovigilancia y aspectos de calidad de medicamentos obtenidos por síntesis química) (5). La opinión del CHMP se transmite a la Comisión Europea, que emite la opinión final 67 días después de recibir la opinión del CHMP. La autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado es válida en todos los países de la UE y espacio económico europeo (EEA-EFTA; Islandia, Liechtenstein y Noruega) y resulta en una misma ficha técnica y, por tanto, con las mismas indicaciones terapéuticas para todos los países involucrados. Únicamente la fijación del precio del medicamento y su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos y sociales, quedan a decisión de cada autoridad nacional.

El CHMP se reúne en la sede de la EMA con una periodicidad mensual y las opiniones sobre los medicamentos evaluados en cada reunión son publicadas en la página web de la EMA. También ahí se pueden encontrar los denominados *informes públicos europeos de evaluación* o EPAR (*European Public Assessment Report*) que incluyen un

resumen de los datos de producción y control del medicamento, los estudios no clínicos y los ensayos clínicos que avalan la autorización de comercialización del mismo.

3. REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN LA UE

La UE ha sido la región reguladora pionera en el desarrollo de requisitos para la autorización de medicamentos biosimilares, es decir, aquellos desarrollados como equivalentes a otros biológicos ya comercializados y cuyo período de protección de datos ha terminado. Dada la complejidad y heterogeneidad de los medicamentos biológicos, la Comisión Europea decidió desarrollar una legislación específica distinta de la de los medicamentos genéricos. Esta regulación puede dividirse en dos grandes apartados; directivas (en inglés, *directives*) y guías o directrices (en inglés, *guidelines or notes for guidance*) (6). La diferencia fundamental entre ambas es el grado de obligación de su cumplimiento.

Las **directivas** son leyes europeas que sientan principios básicos, pero dejan su puesta en práctica en manos de los gobiernos a través de las respectivas leyes o normativas nacionales.

Las **guías o directrices** incluyen recomendaciones basadas en el conocimiento científico en un área particular en el momento en el que se publican y, por tanto, están sujetas a revisión periódica para adaptarse al avance científico o a los cambios en una determinada estrategia reguladora. Las guías tienen por objeto proporcionar una base para la armonización práctica entre los países de la UE en la forma de interpretar y aplicar los requisitos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia que figuran en las directivas comunitarias. También contribuyen a asegurar que las solicitudes de autorización de comercialización se preparen de una manera que sea reconocida como válida por la EMA.

A continuación se describen las directivas y directrices o guías que son aplicables a los medicamentos biosimilares.

3.1. Directivas

La **Directiva 2001/83/CE**, publicada en el Diario Oficial de la CE de 28 de noviembre de 2001, es la ley europea básica que regula la autorización de medicamentos (7).

Esta directiva compila y deroga todas las anteriores relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, que se han ido elaborando desde el año 1965, y agrupa su contenido en un solo texto. Se aplica a los medicamentos para uso humano producidos industrialmente y destinados a ser comercializados en los Estados miembros de la UE y cubre los aspectos de comercialización, fabricación e importación, etiquetado y prospecto, clasificación de los medicamentos, distribución al por mayor de medicamentos, publicidad, farmacovigilancia, disposiciones particulares relativas a los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos y vigilancia y sanciones. También incluye en un anexo las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos. Esta directiva fue recogida en España en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

La **Directiva 2003/63/CE**, publicada el 27 de junio de 2003, modifica la Directiva 2001/83/CE y define (en su *Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos*) el concepto de “medicamento biológico similar”, comúnmente denominado “medicamento biosimilar” (8). Se considera biosimilar al medicamento biológico que ha sido desarrollado como equivalente a otro medicamento biológico ya comercializado (denominado “medicamento de referencia”). El principio activo del biosimilar y el del medicamento de referencia es esencialmente el mismo aunque pueden existir pequeñas diferencias debido a la complejidad de su estructura y al método de producción. Al igual que el medicamento de referencia, el biosimilar presenta una variabilidad natural, propia de los productos biológicos en general. Cuando se autoriza un medicamento biosimilar es porque se ha considerado, en base a los datos de comparabilidad disponibles, que esas pequeñas diferencias entre ambos no tienen un impacto significativo en la seguridad y eficacia del medicamento.

Los medicamentos biosimilares normalmente se autorizan años después de la autorización de comercialización del medicamento de referencia, una vez que ha concluido el período de protección de datos y, generalmente, para tratar la misma patología y empleando la misma dosis que el medicamento de referencia.

Esta directiva reconoce que, en el caso de los medicamentos biológicos, es posible que la información que se requiere en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permita la demostración de la naturaleza análoga de dos

medicamentos biológicos, y, por tanto, se deberán facilitar datos adicionales, en particular el perfil toxicológico y clínico. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos) se determinará en cada caso, considerando todas las directrices científicas pertinentes. Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la autoridad competente determinará la necesidad y el alcance de los estudios no clínicos y clínicos, teniendo en cuenta las características especiales de cada medicamento. En caso de que el medicamento autorizado originalmente tenga más de una indicación, deberá justificarse la extrapolación de la eficacia y la seguridad del medicamento biosimilar o, si es necesario, deberán demostrarse por separado para cada una de las indicaciones declaradas.

La Directiva 2003/63/EC se ha trasladado a la legislación española en la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

La **Directiva 2004/27/CE**, publicada el 30 de abril de 2004, modifica la Directiva 2001/83/CE (9) y considera que *“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.”* Incluye también una modificación del Artículo 10 con el texto siguiente: *“Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones.*

El tipo y la cantidad de datos suplementarios deben ajustarse a los criterios pertinentes expuestos en el anexo I y a las directrices detalladas afines. No será nece-

sario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia.”

Por tanto, quedan establecidos en la legislación los principios básicos de la autorización de medicamentos biosimilares empleando un procedimiento diferente del de los medicamentos esencialmente similares o genéricos y refiere a las directrices o guías en las que se detallan los requisitos específicos de calidad, estudios no clínicos y clínicos.

3.2. Guías o directrices

Se han desarrollado tres guías principales: una guía general sobre los principios generales para la autorización de medicamentos biosimilares (10), una general sobre los datos de producción y control del biosimilar, enfatizando los estudios de comparabilidad frente al medicamento de referencia (11), y otra sobre los estudios no clínicos y clínicos para demostrar comparabilidad (12). Esta última incluye una serie de anexos con requisitos específicos para determinados medicamentos. Todos los disponibles hasta la fecha se describen en detalle más adelante.

- Guía general sobre medicamentos biosimilares (*Guideline on similar biological products*).

Esta guía entró en vigor el 30 de octubre de 2005 (10) y se encuentra actualmente en fase de revisión (13). El objetivo de esta guía es introducir el concepto de medicamentos biológicos similares y definir los principios básicos que han de aplicarse en el desarrollo de los mismos.

La guía enfatiza la diferencia entre los medicamentos biológicos similares y los medicamentos genéricos como base para establecer unos requisitos distintos para su autorización. Considerando que podría haber diferencias sutiles entre el medicamento de referencia y el biosimilar que no sean completamente evidentes hasta que haya una mayor experiencia en su uso, es crítica la farmacovigilancia y, por tanto, el medicamento específico dado al paciente debe estar claramente identificado.

En principio, el concepto de *medicamento biológico similar* o *medicamento biosimilar* puede aplicarse a cualquier medicamento biológico. Sin embargo, en la práctica, su desarrollo estará limitado por la capacidad para caracterizar el producto y, por lo

tanto, para demostrar la naturaleza similar de los productos en cuestión. Los medicamentos biológicos son, generalmente, más difíciles de caracterizar que los medicamentos obtenidos por síntesis química. Además, hay un amplio espectro de complejidad molecular entre diferentes medicamentos biológicos (recombinantes, hemoderivados, vacunas, terapia génica y celular, etc.) que va a limitar el grado de caracterización de la molécula, el análisis de sus posibles variantes presentes en el medicamento y el análisis de las impurezas procedentes del proceso de producción. Parámetros tales como la estructura secundaria o terciaria, variantes moleculares de carga o tamaño, modificaciones post-traduccionales, tales como el perfil de glicosilación, que son relativamente fáciles de analizar en los medicamentos biotecnológicos (la heterogeneidad molecular es limitada), no lo son en medicamentos de origen biológico, como por ejemplo los hemoderivados, debido a la enorme heterogeneidad molecular determinada por la naturaleza del material de partida empleado en su fabricación. De ahí, que el desarrollo de medicamentos biosimilares se haya dirigido inicialmente a los productos recombinantes ya que son altamente purificados, con menor heterogeneidad y se pueden caracterizar a fondo. Sin embargo, los principios descritos en las guías son aplicables al desarrollo de cualquier medicamento biológico desarrollado como biosimilar. La aceptación o no de una solicitud de autorización como medicamento biosimilar dependerá de los procedimientos analíticos disponibles para caracterizar el producto y los procesos de fabricación empleados, así como la experiencia clínica y reguladora con ese medicamento particular.

Los datos de calidad del biosimilar deberán cumplir con todos los requisitos para el Módulo 3 (del denominado Common Technical Document o CTD) tal como se definen en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE y modificaciones posteriores y satisfacer los requisitos técnicos de la Farmacopea Europea o cualquier otro requisito adicional definido en las guías del CHMP e ICH (*International Conference on Harmonization*).

El medicamento de referencia elegido debe ser un medicamento autorizado en el espacio económico europeo (sobre la base de un expediente completo según el artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones) y debe ser el mismo para todo el programa de comparación de la calidad, la seguridad y los estudios de eficacia. Los estudios de comparabilidad realizados con medicamentos no procedentes del mercado comunitario han sido considerados hasta ahora como estudios de apoyo pero este es un aspecto que se flexibiliza en la nueva versión de la guía (13) con el objeto de facilitar el desarrollo global de biosimilares. Será responsabilidad

del solicitante demostrar que el comparador utilizado es representativo del producto de referencia autorizado en el espacio económico europeo.

La posología y la vía de administración del biosimilar deben ser iguales a los del medicamento de referencia y cualquier diferencia en materia de formulación o excipientes requieren justificación o estudios adicionales. Los cambios destinados a mejorar la eficacia no son compatibles con el establecimiento de biosimilitud.

El texto inicial de esta guía (10) incluye una mención especial a las vacunas y hemo-derivados. Debido a la complejidad de ambos grupos de productos y a su difícil caracterización, el desarrollo de biosimilares se consideraría caso por caso para las vacunas y se excluye completamente esta aproximación en el caso de los hemo-derivados. El borrador de la nueva versión de la guía (13) no excluye, en principio, a ningún medicamento biológico de seguir esta vía de autorización.

En resumen, el principio básico de un programa de desarrollo biosimilar es establecer la similitud entre el biosimilar y el medicamento de referencia empleando los mejores medios posibles, lo que garantiza que la seguridad y eficacia previamente demostradas para el medicamento de referencia son también aplicables al biosimilar. El biosimilar debe ser equivalente al medicamento de referencia en términos físico-químicos y biológicos y cualquier diferencia observada tendrá que ser debidamente justificada en relación con su potencial impacto en la seguridad y la eficacia. Las diferencias que pudieran tener una ventaja en materia de seguridad (por ejemplo, los niveles más bajos de impurezas o menor inmunogenicidad) deben ser explicados, pero no son incompatibles con el establecimiento de biosimilaridad.

Es recomendable seguir un enfoque paso a paso en el desarrollo de un biosimilar, es decir, comenzando por una caracterización físico-química y biológica completa. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y estudios clínicos a realizar dependen del nivel de las pruebas obtenidas en el paso anterior, incluyendo la robustez de los datos físico-químicos, biológicos y no clínicos *in vitro*.

El objetivo final del ejercicio de comparabilidad es excluir las diferencias relevantes entre el biosimilar y el medicamento de referencia que pudieran tener impacto en la eficacia y/o seguridad del producto. Por lo tanto, los estudios deben ser lo suficientemente sensibles en cuanto a diseño, población, criterios de valoración y realización como para detectar tales diferencias si existiesen.

- Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: aspectos de calidad (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*).

Esta guía entró en vigor el 1 de junio de 2006 (11) y se encuentra actualmente en fase de revisión (14). Esta guía describe los requisitos relativos al proceso de fabricación, el ejercicio de comparabilidad de la calidad, teniendo en cuenta la elección del medicamento de referencia, los métodos de análisis, la caracterización fisicoquímica, la actividad biológica, pureza y otros atributos de calidad para establecer las especificaciones relevantes del medicamento biológico similar. Aunque esta guía se refiere a medicamentos biotecnológicos, los principios que se describen podrían aplicarse a otros productos biológicos.

Los medicamentos biosimilares son fabricados y controlados de acuerdo a su propio desarrollo que debe realizarse de acuerdo con las guías o directrices relevantes (ICH y del CHMP). Tal como se describió previamente, el Módulo 3 (datos de producción y control) del medicamento biosimilar es un módulo completo, idéntico al de cualquier otro medicamento biotecnológico incluyendo, además, todos los estudios de calidad comparativos respecto a medicamento de referencia.

El desarrollo y la documentación de soporte para medicamentos biosimilares deben cubrir dos aspectos distintos pero complementarios: por un lado, las características moleculares y las especificaciones de calidad (comparables a las del medicamento de referencia) y, por otro, la consistencia del proceso de producción propio del biosimilar.

El ejercicio de comparabilidad ha de ser exhaustivo y tendrá que demostrar que el biosimilar tiene un perfil de calidad muy similar al del medicamento de referencia. Debe incluir análisis en paralelo de varios lotes del medicamento de referencia y del biosimilar utilizando métodos sensibles y determinar no sólo las similitudes sino también las posibles diferencias en los parámetros de calidad. El estudio de comparabilidad incluye la evaluación de los parámetros fisicoquímicos (composición, propiedades físicas, estructuras primaria y de orden superior), la identificación de variantes de la molécula (sustancias e impurezas relacionadas con el producto) y el análisis de la actividad biológica. Si se detectan diferencias tendrán que ser debidamente justificadas en relación con su posible impacto en la seguridad y la eficacia

del producto. Para establecer la comparabilidad es necesario definir criterios de aceptación (cuantitativos, siempre que sea posible) cuya relevancia se debe discutir, teniendo en cuenta el número de lotes analizados del medicamento de referencia, el parámetro de calidad estudiado y el método de ensayo empleado. En principio, estos límites no deben ser más amplios que el rango de variabilidad de los lotes representativos del medicamento de referencia.

Una vez que se concede la autorización de comercialización, no hay ningún requisito regulador para la re-demostración de comparabilidad ya que se trata solamente de un procedimiento especial de autorización de comercialización. Una vez comercializado, el biosimilar es una alternativa más en el mercado, en el área terapéutica correspondiente, y su proceso de producción y control están sujetos a optimización y evolución, al igual que ocurre con los medicamentos innovadores o de referencia.

- Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: aspectos no clínicos y clínicos (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*).

Esta guía entró en vigor el 1 de junio de 2006 (12) y también se encuentra actualmente en fase de revisión (15). Esta guía describe los principios generales para el desarrollo no clínico y clínico y para la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo (aunque estos principios podrían ser aplicables a otros productos biológicos).

La sección no clínica se refiere a la evaluación fármaco-toxicológica. La sección clínica describe los requisitos para los estudios farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD), y de eficacia. La sección sobre seguridad clínica y farmacovigilancia describe los estudios clínicos de seguridad, así como el plan de gestión de riesgos (*Risk Management Plan* o RMP), con especial énfasis en el estudio de la inmunogenicidad del biosimilar. La revisión actual de la guía incluye los siguientes aspectos: una aproximación basada en el análisis de riesgo para el diseño de los estudios no clínicos, el uso de parámetros o marcadores farmacodinámicos, el diseño del estudio, la selección de la población adecuada de pacientes y parámetros o marcadores subrogados en los ensayos de eficacia, diseño de los estudios de inmunogenicidad, y la extrapolación de indicaciones.

Un aspecto fundamental de los estudios no clínicos y clínicos de los medicamentos biosimilares es que son estudios de naturaleza comparativa, es decir, no se trata de demostrar la seguridad de la molécula en sí o la eficacia clínica (ambos aspectos se asumen como garantizados por la demostración inicial de comparabilidad de los aspectos de calidad). Por ello, tanto en los estudios *in vitro*, *in vivo* (si fuesen necesarios) como en los estudios de eficacia, han de escogerse los modelos más sensibles para detectar posibles diferencias entre el medicamento biosimilar y el de referencia. Este es el principio básico sobre el cual se han desarrollado los anexos específicos de esta guía que se describen brevemente a continuación.

Estudios no clínicos. Los estudios no clínicos se deben realizar antes de iniciar los ensayos clínicos, empleando una aproximación progresiva, es decir, realizando, en primer lugar, estudios *in vitro* y decidir, posteriormente, sobre la necesidad de realizar estudios *in vivo*. Por último, si es necesaria una evaluación *in vivo*, el objetivo del estudio o estudios (PK y/o PD y/o seguridad) dependerá de la información adicional que se espera obtener. Los estudios en animales deben estar diseñados para maximizar la información obtenida y considerando los principios de las 3 R (reemplazo, refinamiento, reducción) que se aplican a la experimentación animal (16). No se recomienda la realización de estudios de toxicidad en especies no relevantes (es decir, para evaluar únicamente la toxicidad inespecífica debida a la presencia de posibles impurezas) ni la realización de estudios de toxicidad de dosis repetidas en primates no humanos.

Ensayos clínicos – eficacia y seguridad. Generalmente, el ejercicio de comparabilidad clínica es un procedimiento gradual que debe comenzar con estudios farmacocinéticos (PK) y, si es posible, estudios farmacodinámicos (PD), seguidos de los estudios de eficacia clínica y seguridad o, en algunos casos, estudios confirmatorios PK/PD para demostrar comparabilidad clínica.

Para la demostración de comparabilidad farmacocinética, es recomendable seleccionar el modelo más sensible que, en algunos casos, serán los voluntarios sanos, al excluir así el efecto de la patología o de la medicación concomitante y, probablemente, tener una menor eliminación mediada por la diana farmacológica.

Es recomendable añadir marcadores farmacodinámicos a los estudios farmacocinéticos siempre que sea posible. Estos marcadores deben ser seleccionados en función de su relevancia clínica.

Aunque normalmente se requieren estudios de eficacia comparativos, en algunos casos, los estudios comparativos PK/PD con el medicamento biosimilar y el de referencia pueden ser suficientes para demostrar la comparabilidad clínica, siempre que exista una demostrada clara dosis-respuesta y el marcador farmacodinámico sea un marcador subrogado aceptado relacionado con la eficacia clínica, de manera que la demostración de efecto similar sobre el marcador de PD asegurará un efecto similar en el resultado clínico. Ejemplos de este tipo de marcadores son el recuento absoluto de neutrófilos para evaluar el efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o la reducción de la carga viral temprana en la hepatitis C crónica para evaluar el efecto del interferón alfa.

Generalmente, es necesario demostrar una eficacia clínica comparable entre el biosimilar y el medicamento de referencia mediante un ensayo clínico comparativo controlado, aleatorizado, de grupos paralelos y, preferentemente, doble ciego. La población de estudio debe ser representativa de la indicación terapéutica autorizada del producto de referencia y ser sensible para detectar posibles diferencias entre éste y el biosimilar. En ocasiones, cambios en la práctica clínica exigen una desviación de la indicación terapéutica aprobada, por ejemplo, en la medicación concomitante, línea terapéutica, o la gravedad de la enfermedad. Estas desviaciones deben justificarse y discutirse con las autoridades reguladoras. El diseño del ensayo debe realizarse para demostrar equivalencia. El objetivo de los ensayos de eficacia es detectar una diferencia clínicamente significativa entre el medicamento de referencia y el biosimilar. Los márgenes de comparabilidad clínica deben ser pre-especificados y justificados por razones tanto estadísticas como clínicas utilizando los datos del producto de referencia.

La seguridad clínica es importante durante todo el programa de desarrollo clínico del biosimilar y los datos comparativos se obtienen durante los estudios de PK/PD iniciales y también como parte del estudio de eficacia clínica. Normalmente, los datos de seguridad comparativos se deben recoger antes de la autorización considerando el tipo y la gravedad de los problemas de seguridad descritos con el producto de referencia. La evaluación de la seguridad continúa durante toda la vida comercial del producto, al igual que para cualquier otro medicamento biológico.

Es necesario evaluar la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con el medicamento de referencia empleando el mismo formato de ensayo y esquema de toma de muestras. La duración del estudio de inmunogenicidad antes de la autori-

zación de comercialización debe justificarse en función de la duración del ciclo de tratamiento, la desaparición del producto de la circulación (para evitar la interferencia en los ensayos) y el tiempo de aparición de la respuesta inmune humoral. Si el medicamento es de administración crónica, normalmente se requiere un año de seguimiento pre-autorización aunque períodos más cortos podrían ser justificables en función del perfil de inmunogenicidad del producto de referencia.

Extrapolación de indicaciones. Si el medicamento de referencia tiene más de una indicación terapéutica, la extrapolación del perfil de eficacia y seguridad del biosimilar en el resto de indicaciones tiene que ser justificado o, si fuese necesario, demostrado por separado para cada una de las indicaciones autorizadas. La justificación dependerá 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. Si hay evidencia de que diferentes sitios activos del medicamento de referencia o distintos receptores en las células diana están involucrados en las diferentes indicaciones terapéuticas, o de que el perfil de seguridad del producto difiere entre ellas, pueden ser necesarios datos adicionales para justificar la extrapolación de la seguridad y la eficacia de la indicación estudiada en el ensayo clínico pivotal. La decisión final estará basada en la evidencia procedente de todos los estudios de comparabilidad y en las posibles incertidumbres que aún permanezcan.

Farmacovigilancia. Los datos procedentes de estudios clínicos previos a la autorización son, generalmente, insuficientes para identificar los efectos adversos raros. Por tanto, la seguridad clínica de los biosimilares, al igual que el resto de biológicos, debe vigilarse adecuadamente y de forma continuada después de su autorización, incluyendo una continua evaluación riesgo-beneficio. El solicitante debe presentar una descripción del sistema de farmacovigilancia y del plan de gestión de riesgos (RMP) de acuerdo con la legislación vigente en la UE. El RMP debe considerar los riesgos identificados y potenciales asociados con el uso del medicamento de referencia y, en su caso, los posibles riesgos adicionales identificados durante el programa de desarrollo de los biosimilares y debe detallar cómo se abordarán estos temas en el período post-comercialización. La inmunogenicidad específica debería abordarse en este contexto. Dentro del plan de farmacovigilancia, cualquier control de seguridad específica impuesta al medicamento de referencia o clase de producto se debe tomar en consideración. La trazabilidad es un aspecto crítico para la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos en general y, por tanto, este aspecto

no es diferente para los medicamentos biosimilares autorizados. La identificación y comunicación de cualquier reacción adversa requiere, además de la identificación del principio activo, el registro del nombre comercial y del número de lote específico para una adecuada trazabilidad, tanto de medicamentos innovadores como biosimilares.

- Anexos o guías específicas.

Además de las consideraciones generales descritas previamente para realizar estudios de comparabilidad no clínicos y clínicos, se han desarrollado requisitos adicionales para medicamentos biosimilares específicos. Existen, hasta el momento, guías para somatropina humana, eritropoyetina, insulina, factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), interferón alfa, heparinas de bajo peso molecular, anticuerpos monoclonales, hormona foliculo-estimulante (FSH) e interferón beta (17). En estos anexos se describen las características y el tipo de estudios no clínicos (toxicológicos y farmacológicos) y clínicos (PK, PD, eficacia y seguridad) necesarios para cada una de las clases de fármacos consideradas. Se detallan aspectos clínicos como la población a estudiar, el diseño y el tamaño de los estudios clínicos, y la posibilidad de extrapolar los datos clínicos a otras indicaciones del medicamento de referencia que no han sido incluidas en el desarrollo clínico del biosimilar. También se describen los datos de inmunogenicidad necesarios para la autorización de cada tipo de biosimilar. Estos requisitos están basados en la experiencia clínica previa con los medicamentos innovadores del mismo tipo y consideran el grado de complejidad de la molécula y el conocimiento de su mecanismo de acción. Mientras los requisitos para una insulina biosimilar son sencillos (ya que se trata de una molécula relativamente pequeña, no glicosilada, fácil de caracterizar y con un mecanismo de acción bien conocido) y se contempla la posibilidad de que los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos sean suficientes para su autorización, los estudios necesarios para una eritropoyetina son algo más complejos y aún más para un anticuerpo monoclonal. Igualmente, la extrapolación de indicaciones se ha realizado de manera relativamente sencilla para eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias de granulocitos y es mucho más complicado en el caso de los anticuerpos monoclonales. Estos anexos están sujetos a revisión frecuente a medida que se va adquiriendo mayor experiencia en la autorización y uso de medicamentos biosimilares.

Otras guías relacionadas, aunque no específicas de biosimilares, son aquellas relacionadas con la evaluación de la inmunogenicidad: guía para la evaluación de la in-

munogenicidad de medicamentos biotecnológicos (18) y de anticuerpos monoclonales para uso clínico *in vivo* (19).

3.3. Intercambiabilidad y sustitución

Las recomendaciones sobre intercambiabilidad y sustitución están fuera del ámbito de actuación de la EMA (13) y, por tanto, al ser de competencia nacional, nunca se han incluido en las guías sobre biosimilares. A diferencia de los medicamentos genéricos, la sustitución automática no se considera apropiada para los medicamentos biológicos y en muchos Estados miembros de la UE, incluyendo España (20), se han desarrollado normas específicas al respecto.

Una vez que el biosimilar está en el mercado se convierte en una alternativa más dentro del mismo grupo terapéutico que el medicamento de referencia y otros equivalentes y, por lo tanto, debe ser tratado como tal.

3.4. Legislación en otras áreas geográficas

El concepto de medicamento biosimilar ha sido desarrollado inicialmente en la UE y la regulación es bastante amplia y basada en el conocimiento científico actual. Otras áreas reguladoras han ido adoptando también este procedimiento de autorización empleando recomendaciones muy similares a las desarrolladas en la UE. Así, la OMS ha publicado una guía para medicamentos bioterapéuticos similares (21) y la FDA (22) está desarrollando varias guías. Este concepto ha sido también adoptado en Canadá como *subsequent entry biologics* (23) y en Australia (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.karger.com/ProdukteDB/Katalogteile/isbn3_8055/_83/_53/Insulin_02.pdf (acceso el 01-10-13).
2. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLUpdateSeriesonFDAHistory/ucm081964.htm> (acceso el 01-10-13).
3. Vageesh S. Ayyar. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011 September; 15(Suppl3): S162–S165.
4. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea L136: 1-33.
5. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7c (acceso el 01-10-13).
6. http://ec.europa.eu/legislation/index_en.htm (acceso el 07-10-13).
7. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L136, 85-90.
8. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L159, 46-94.
9. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. DOUE L136: 34-57.
10. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (acceso el 08-10-13).

11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (acceso el 08-10-13).
12. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/200). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (acceso el 08-10-13).
13. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf (acceso el 09-10-13).
14. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (EMA/CHMP/BWP/247713/2012). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf (acceso el 09-10-13).
15. Draft guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (acceso el 10-10-13).
16. Work plan for the joint CVMP/CHMP ad-hoc expert group on the application of the 3Rs (replacement, reduction and refinement) in regulatory testing of medicinal products (JEG 3Rs). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2011/10/WC500115627.pdf (acceso el 10-10-13).
17. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c (acceso el 11-10-13).
18. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf (acceso el 11-10-13).

19. Guideline on 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 el 11-10-13).
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. BOE núm. 239 de 05 de Octubre de 2007.
21. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). (WHO/ BS/09.2110). http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/BS2110Dft_guidelines_Final_HK_IK_29July_09.pdf (acceso el 11-10-13).
22. Biosimilars, draft guidances. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/> (acceso el 11-10-13).
23. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/notice-avis_seb-pbu_2010-eng.php (acceso el 11-10-13).
24. <http://www.tga.gov.au/industry/pm-argpm-biosimilars-00.htm> (acceso el 11-10-13).

EL COSTE DEL CÁNCER EN ESPAÑA: ¿QUÉ PODEMOS ESPERAR DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

| Laura Diego · Pedro Rey-Biel |

Laura Diego

Es Licenciada en Farmacia, Máster en *Regulatory Affairs* y Doctora en Biomedicina por la Universidad Pompeu Fabra. Ha desarrollado su carrera profesional en torno a la gestión, evaluación e información de medicamentos desde distintos ámbitos de la sanidad pública. Actualmente es la Coordinadora del Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat). En relación con la evaluación de medicamentos, ha sido Secretaria del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Institut Català de la Salut y actualmente es vocal del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Hospitalario (CAMUH) en Cataluña. En la actualidad participa en un proyecto de investigación relacionado con el estudio de la utilización de medicamentos. Es autora y co-autora de varias publicaciones nacionales e internacionales y es miembro del comité editorial de varios boletines de información farmacoterapéutica que se editan en Cataluña.

Pedro Rey-Biel

Pedro Rey-Biel es Profesor del Departamento de Economía e Historia Económica de la Universitat Autònoma de Barcelona. Actualmente, combina su labor investigadora con la docencia en Rady School of Management (UCSD) y Barcelona Graduate School of Economics. Tras realizar el Máster en Economía y Finanzas del CEMFI, con una tesis sobre incentivos a desarrollar nuevos medicamentos para enfermedades que afectan a países en vías de desarrollo, obtiene el título de Doctor en Economía por University College London en 2005. Ha co-autorado varios artículos sobre Economía de la Salud, aunque su área principal de investigación es la Economía del Comportamiento. Ha publicado en numerosas revistas internacionales y es editor de *Journal of Economic Behavior and Organization* y de *Journal of Socio-Economics*.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de cada tres españoles será diagnosticado de cáncer en algún momento de su vida, enfermedad que en la actualidad ya es la primera causa de mortalidad entre los hombres y la segunda entre las mujeres. Además de un importante problema de salud pública, el cáncer implica altos costes económicos tanto para los pacientes como para el sistema sanitario. Se estima que en el año 2009 la carga económica del cáncer supuso en España unos 9.000 millones de euros (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). A pesar de que la mortalidad por esta enfermedad se ha estabilizado o incluso ha disminuido en determinados tipos de tumores, el envejecimiento de la población ha provocado un aumento del número de nuevos casos. Además, la aplicación de programas de cribado y las mejoras en el diagnóstico y tratamiento han incrementado significativamente la supervivencia, aumentando el número de pacientes candidatos a ser tratados. Por otra parte, la introducción en el mercado de nuevos tratamientos y el aumento en espiral de sus precios, más en el actual contexto de crisis económica, está provocando un creciente problema en los servicios sanitarios de todo el mundo, que nos debe hacer reflexionar sobre la viabilidad del sistema actual y su sostenibilidad. Este debate exige explorar estrategias que permitan reducir los costes sanitarios sin comprometer la eficacia de los tratamientos y la seguridad de los pacientes. Especialmente porque, en breve, varios de los medicamentos biotecnológicos utilizados en oncología, con un gran impacto sobre los presupuestos, perderán su patente en Europa y se abrirán las puertas a la comercialización de medicamentos biosimilares. Su introducción implicará nuevos retos para gestores y clínicos, pero también proporcionará la oportunidad de establecer una cierta competencia en el mercado, con un previsible impacto positivo sobre los presupuestos sanitarios.

Este capítulo revisa la carga y el coste del cáncer en España, con especial atención al tratamiento farmacológico. En particular, se exploran los motivos que llevan a los altos costes de los medicamentos oncológicos, su impacto en los presupuestos así como los retos y oportunidades que la introducción de los medicamentos biosimilares tendrán previsiblemente sobre el coste del tratamiento oncológico.

2. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN ESPAÑA

2.1. Incidencia, mortalidad y supervivencia

En el mundo se diagnostican cada año 12 millones de nuevos casos de cáncer. Se espera que esta cifra aumente a 27 millones de nuevos casos en el año 2030. En relación con la mortalidad, incluso aunque algunos países hayan alcanzado cierta estabilización, se le atribuyen al cáncer un total de 7,6 millones de defunciones anuales y se espera que esta cifra aumente hasta los 13 millones en el año 2030 (Jemal A. *et al.*, 2011).

La incidencia del cáncer está aumentando por motivos multifactoriales. A pesar de que tanto el crecimiento como el envejecimiento de la población han contribuido de forma importante al incremento en el diagnóstico de nuevos casos, la realidad es que no sólo es explicable por estos dos motivos. Los factores no modificables, como la susceptibilidad genética, la exposición medioambiental a carcinógenos, los estilos de vida, el consumo de tabaco y alcohol, así como los factores nutricionales y la obesidad, han contribuido a su incremento (Jönsson B. *et al.*, 2007). Los datos más recientes indican que en el año 2012 se diagnosticaron en España 215.534 nuevos casos de cáncer, aproximadamente 2/3 partes en personas mayores de 65 años. Se estima que actualmente el riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años es del 25,1% (SEOM, 2014). Tal como se observa en la figura 1, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en las mujeres mientras que en hombres es el de próstata.

Figura 1. Localizaciones más frecuentes de cáncer en España en 2012

| | Hombre | Mujer | Ambos sexos |
|----|-------------|-----------------|-------------|
| 1º | Próstata | Mama | Colorrectal |
| 2º | Pulmón | Colorrectal | Próstata |
| 3º | Colorrectal | Cuerpo de Útero | Pulmón |
| 4º | Vejiga | Pulmón | Mama |
| 5º | Estómago | Ovario | Vejiga |

Fuente: SEOM, 2014

Según los últimos datos disponibles, el cáncer es la segunda causa de muerte en España, y en el resto de Europa, sólo después de las enfermedades cardiovasculares (INE, 2014). En el año 2012 el cáncer causó en España un total de 102.762 muertes, aproximadamente el 75% en mayores de 65 años. Estos datos sitúan el riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años en un 10,2% (SEOM, 2014).

Los datos más recientes estiman que en las dos últimas décadas la tasa de mortalidad por cáncer ha descendido un 13% en nuestro país, lo que nos sitúa muy cerca de la media de los países de la OCDE (SEOM, 2014). Al igual que en el resto de Europa, los tres tumores que causan más defunciones en España son, por este orden, el de pulmón, el colorrectal y el de mama (MSSSI, 2010). A pesar de que se ha observado un descenso en la mortalidad por la mayoría de los tumores, en los hombres, la mortalidad tan sólo se ha estabilizado en los tumores colorrectales, el melanoma y las leucemias, mientras que se observa un aumento en la mortalidad de páncreas. En las mujeres también se ha producido un descenso de la mortalidad durante este periodo y es destacable que la mortalidad por cáncer de mama en España se sitúa entre las más bajas de Europa. Las diferencias entre géneros son especialmente llamativas en el cáncer de pulmón. En el caso de los hombres se observa una disminución de la mortalidad por este tipo de tumor, mientras que éste aumenta significativamente entre las mujeres, debido fundamentalmente al descenso en la prevalencia del consumo de tabaco iniciado en los hombres hace 20 años y al retraso en la adquisición del hábito tabáquico de las mujeres españolas (MSSSI, 2010). Las estimaciones más recientes apuntan a que en breve el cáncer de pulmón podría pasar a ser el de mayor mortalidad también entre las mujeres en Europa (Malvezzi M. *et al.*, 2013).

Es indiscutible que los avances que se han producido en las áreas de diagnóstico, el tratamiento y el cribado han provocado un incremento significativo de la supervivencia al cáncer en las últimas décadas. Según el estudio EURO CARE-5, que analiza los registros de cáncer de 29 países europeos, aunque la supervivencia ha aumentado de forma constante entre todas las regiones europeas, persiste la brecha, especialmente con los países del este. Estas diferencias podrían estar explicadas por la ausencia de financiación pública y de planes nacionales de cáncer (De Angelis R. *et al.*, 2014). España se sitúa entre los países de Europa con mejor supervivencia para la mayoría de los tumores, tan sólo está por debajo de la media en 3 de los 10 tumores estudiados (pulmón, ovario y riñón).

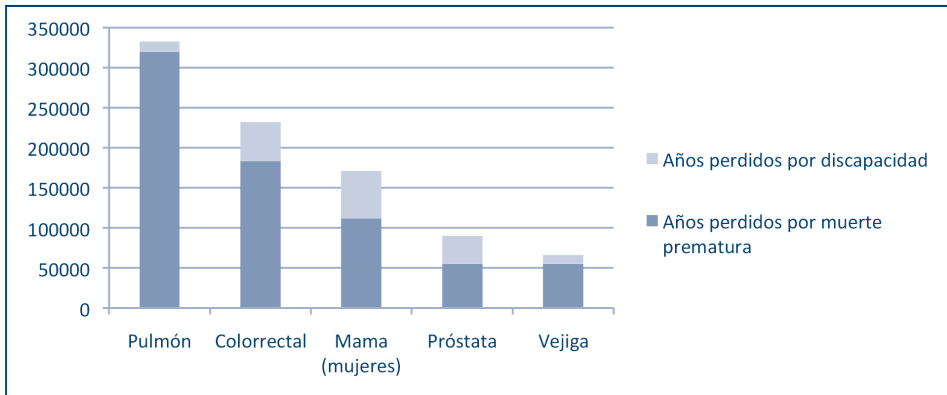
El aumento en el número de casos diagnosticados así como las mejoras observadas en la supervivencia, que actualmente es superior al 50%, 82% y 84% (a 5 años) en algunos de los cánceres más frecuentes como el colorrectal, el de mama y el de próstata respectivamente, plantean nuevos retos de cara a garantizar la equidad y la accesibilidad de la atención oncológica, que se está convirtiendo en un creciente problema para los servicios sanitarios de todo el mundo (De Angelis R. *et al.*, 2014; Ferro T. *et al.*, 2011).

2.2. La carga del cáncer

La OMS define la carga de la enfermedad como el impacto de un problema de salud en un área específica medida por la mortalidad y la morbilidad. A menudo se cuantifica en términos de años de vida ajustados por discapacidad (o DALY, por “Disability Adjusted Life Years”). Se trata de una medida desarrollada por la OMS y el Banco Mundial que integra el número de años perdidos debido a la muerte prematura y los años vividos con discapacidad. Así, un DALY vendría a ser un año de vida saludable perdido (Jönsson B. *et al.*, 2007). La carga de la enfermedad mide la diferencia entre el estado de salud real y una situación ideal en la que las personas viven hasta una edad avanzada sin enfermedad ni discapacidad.

Según GLOBOCAN (2008), el cáncer supuso en España una pérdida de 1.800.793 años de vida saludables, 59% de ellos en hombres. En general la carga del cáncer está fundamentalmente causada por la mortalidad, aunque en algunos tipos de tumores la discapacidad puede tener un peso considerable. Del total de DALY, cinco tumores (pulmón, colorrectal, mama, estómago y próstata) representan el 51% de la carga del cáncer (ver figura 2).

Figura 2. Años de vida ajustados por discapacidad (DALY) de los tumores con mayor carga en España en 2008



Fuente: GLOBOCAN 2008

3. EL COSTE DEL CÁNCER

Además del inmenso sufrimiento que provoca el cáncer, tiene asociados unos enormes costes económicos, derivados del alto precio de los tratamientos y de las pérdidas de productividad que implica. Los pacientes y familiares sufren asimismo una reducción en sus ingresos y gastos generados de la atención a los enfermos.

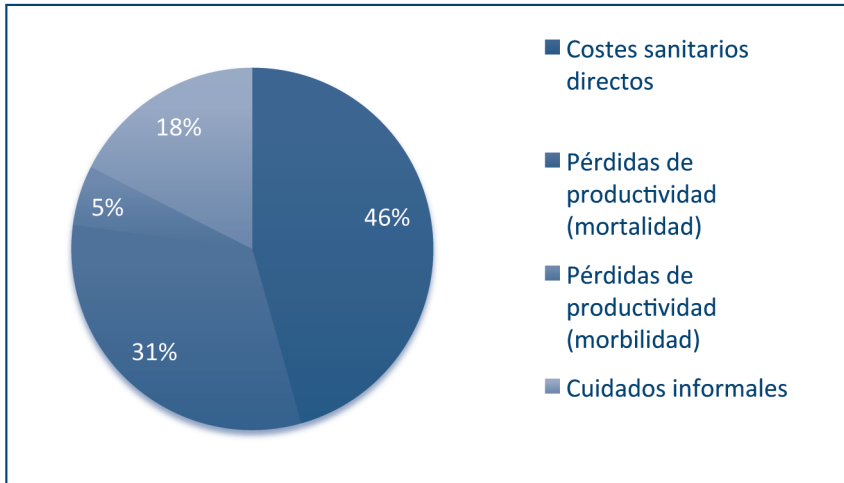
Un estudio reciente estima que el coste económico del cáncer en los 27 países de la UE en el año 2009 fue de 126.000 millones de euros, cifra que todavía está por debajo del coste atribuible a las enfermedades cardiovasculares (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). Los costes a los que se enfrenta la sociedad se dividen en costes directos, representados por los recursos sanitarios dedicados a la prevención y tratamiento, y costes indirectos, derivados de la incapacidad laboral (Jönsson B. *et al.*, 2007). El número de estudios que comparan los costes directos e indirectos del cáncer son limitados. No obstante, tradicionalmente se ha considerado que los costes directos podrían suponer entre el 25-30% de los costes totales del cáncer (Jönsson B. *et al.*, 2007). Sin embargo, estas cifras podrían haber quedado obsoletas a medida que aumentan las opciones de tratamiento disponibles y especialmente ante el extraordinario incremento del precio de los medicamentos observados en los últimos años. Precisamente según Luengo-Fernández R. *et al.* (2013), en Europa esta cifra podría aumentar hasta un 40%.

Existe una alta variabilidad en el nivel de gasto entre los diferentes países europeos. España se sitúa muy cercana a la media europea, siendo Alemania el país en el que el coste es más elevado. En el estudio de Luengo-Fernández *et al.* se encuentra una asociación positiva, aunque no significativa, entre el gasto sanitario en cáncer y una menor mortalidad aunque esta relación se hace aún más débil una vez se controla por factores como la riqueza nacional o el nivel de ingresos. En esta misma línea, el trabajo publicado por Ades F. *et al.* (2013) ha encontrado una correlación entre el gasto sanitario y una menor mortalidad por cáncer en los 27 países de la UE. Los resultados de este trabajo, que ha tenido una gran repercusión en los medios de comunicación, muestran que en los países con un gasto sanitario per cápita de hasta alrededor de 2.600 euros la mortalidad para todos los tipos de cáncer alcanza al 45% de los pacientes diagnosticados, mientras que ésta disminuye hasta el 40% al aumentar el gasto en 370 euros adicionales (Castedo A., 2013).

Aunque a la vista de esta correlación puede resultar tentador concluir que para mejorar la supervivencia del cáncer es necesario gastar más, el argumento no es necesariamente causal. Estos trabajos no permiten extraer conclusiones sobre qué país utiliza mejor sus recursos sanitarios. No olvidemos que desde hace tiempo sabemos que los países con mayor gasto sanitario no son necesariamente los que obtienen mejores resultados en salud (OCDE, 2012) y que, a medida que se incrementa el gasto en sanidad, los beneficios clínicos que obtenemos son cada vez más marginales. (Enthoven AC, 1978). Además, tanto los determinantes del gasto como la mortalidad están correlacionados con muchos otros factores, por lo que la relación causa-efecto entre gasto y mortalidad no es directa. Entre estos factores se encuentran los procedimientos de reembolso, la accesibilidad a los servicios sanitarios, el salario medio, el nivel educativo y las condiciones de vida y de trabajo (Sullivan R. *et al.*, 2011).

Existen escasos estudios sobre el coste económico del cáncer en España. Los datos más recientes del estudio de Luengo-Fernández R. *et al.* (2013) ponen de manifiesto que en 2009 los costes totales del cáncer en España alcanzaron los 9.016 millones de euros, lo que supuso el 0,86% del PIB. Tal como se muestra en la figura 3, el 46% de estos costes totales (4.114 millones de euros) se atribuyen a gastos sanitarios directos del cáncer, que supusieron un total del 4% del gasto sanitario total.

Figura 3.
Distribución de los componentes del coste total del cáncer en España (2009)



Fuente: Luego-Fernández R. *et al.*, 2013

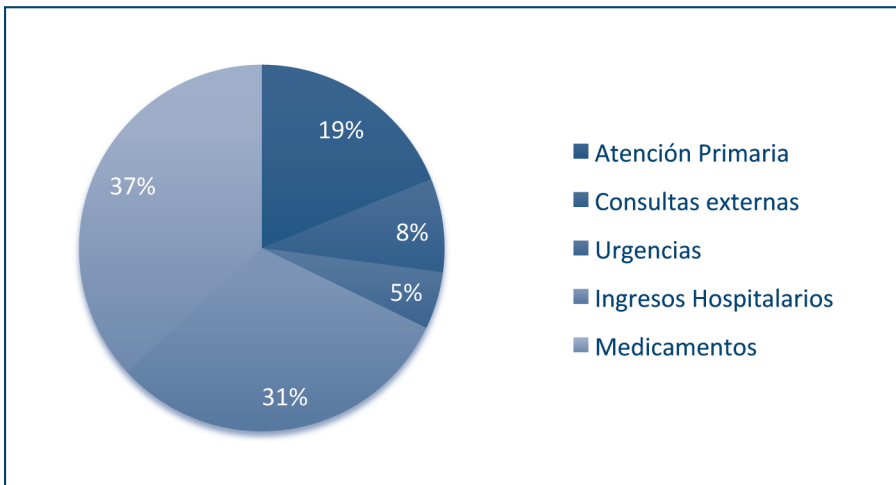
3.1. El coste del tratamiento oncológico

Resulta extraordinariamente complicado conocer con exactitud el gasto que se realiza en España en medicamentos oncológicos. Existen dos motivos fundamentales para ello. En primer lugar, se trata de una cuestión administrativa y tiene que ver con la manera en la que se facturan los tratamientos. Una parte importante de estos medicamentos se dispensan en el ámbito hospitalario, donde los costes de adquisición varían entre centros y se imputan dentro del gasto hospitalario. Algunas comunidades disponen de un fondo específico para financiar los medicamentos de coste elevado que se administran en el hospital de día. Además, una parte menor se dispensa en las oficinas de farmacia a través de las recetas del SNS. En segundo lugar, si la información la extraemos de estudios, puede haber una cierta variabilidad en los costes imputados, puesto que entre los medicamentos incluidos en ocasiones se tienen sólo en cuenta los costes de los tratamientos antineoplásicos mientras que en otras se computan también los tratamientos adyuvantes, como por ejemplo los antieméticos o los factores estimulantes de colonias.

El coste del tratamiento farmacológico supuso en España, tal como se muestra en la figura 4, la mayor partida dentro de los costes sanitarios del cáncer, seguida muy

de cerca por los ingresos hospitalarios. El coste de los medicamentos oncológicos supuso un 37% del total de los costes sanitarios del cáncer. Esta cifra se aleja considerablemente de la media europea (26%) (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). Por otra parte, si los comparamos con los datos aportados por los estudios de López-Bastida J. *et al.* (2003) que la situaban en un 16% y Antoñanzas F. *et al.* (2006), que los cifraba en el 15% del total de los costes sanitarios directos, se pone de manifiesto el considerable incremento en los últimos 10 años de la proporción del gasto sanitario dedicado al tratamiento farmacológico en oncología. En todo caso, estos datos se deben interpretar con cautela, ya que el primer estudio estaba realizado únicamente en Canarias y el segundo tan sólo incluía cuatro tipos de tumores.

Figura 4. Distribución de los costes directos del cáncer en España (2009)



Fuente: Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013

3.2. Perspectivas de evolución del gasto farmacéutico en oncología

Según los últimos datos disponibles, España dedicó en el año 2011 un 9,3% de su PIB al gasto sanitario, dato muy similar a la media de los países de la OCDE. En estos países, después de casi una década de crecimiento del gasto sanitario, éste descendió bruscamente en 2010 debido a la crisis económica. Y desde entonces se ha estabilizado (OCDE, 2013). La necesidad de reducir el gasto sanitario público ha provocado que el gasto farmacéutico haya sido uno de los objetivos principales de los recortes presupuestarios (OCDE, 2012). En España, que tradicionalmente ha

estado a la cabeza de los países con mayor gasto farmacéutico per cápita, las medidas de reducción del gasto aplicadas (reducción del PVP, aplicación de copagos y exclusión de medicamentos de la financiación) han frenado el crecimiento de gasto farmacéutico, e incluso éste ha experimentado crecimiento negativo desde 2009.

En el área de oncología, sin embargo, el gasto farmacéutico ha crecido en los últimos años más que en otras áreas, muy por encima del crecimiento de la economía o del presupuesto global hospitalario. Actualmente se estima que estos medicamentos suponen el 20% del mercado español. La principal causa se debe a un incremento en el número de pacientes que tratamos, pero también a que los nuevos medicamentos oncológicos se caracterizan por tener un coste comparativamente más elevado que los existentes. Si bien es cierto que el gasto farmacéutico total en estos medicamentos ha disminuido ocho puntos porcentuales entre 2010 y 2012, este descenso ha sido frenado por el efecto provocado por la introducción de nuevas terapias dirigidas en oncología (IMS Health, 2013). El gasto en medicamentos oncológicos tiene un mayor impacto a nivel hospitalario, que es donde se concentra la utilización de las terapias con un precio más elevado, lo que tiene consecuencias importantes sobre el presupuesto de los hospitales. Por ejemplo, en el año 2012, que ha sido el primer año en el que se ha observado un crecimiento negativo del gasto farmacéutico hospitalario, este descenso se ha visto ralentizado, al menos en parte, por el incremento en el gasto en oncología. Los datos hacen pensar que la tendencia continuará en esta línea debido a la creciente introducción de nuevos medicamentos en oncología. Sólo en el último año, 8 de los 31 medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estaban indicados en el tratamiento del cáncer. De acuerdo con las previsiones de IMS Health, el crecimiento del gasto hospitalario seguirá siendo negativo hasta el año 2017, aunque la perspectiva de la introducción a partir de 2014 de 25 nuevos medicamentos oncológicos que actualmente están fase III, podría provocar que éste descenso sea menor de lo deseado por los gestores sanitarios (IMS Health, 2013).

Existen una serie de condicionantes que hacen que el área de la oncología sea especialmente atractiva para las compañías farmacéuticas. La primera, la rápida evolución de los conocimientos sobre el cáncer. La segunda, la rapidez con la que se aprueban los medicamentos en relación con otras áreas, al menos en Estados Unidos (DiMasi JA *et al.*, 2007). En tercer lugar, los precios que los medicamentos pueden llegar a alcanzar. De hecho, la oncología fue el área terapéutica que más ventas generó en el año 2012, alcanzado unas ventas mundiales de 66.000 millones de

dólares. Concretamente, tres anticuerpos monoclonales contra el cáncer (rituximab, trastuzumab y bevacizumab) se encuentran entre los diez medicamentos que generaron más beneficios a nivel mundial (GEN, 2013).

De cara al futuro, podemos esperar que los avances que se produzcan en el campo de la biología molecular sean un importante catalizador del desarrollo de nuevos tratamientos antitumorales. La considerable inversión realizada por la industria farmacéutica en I+D hace pensar que esta tendencia continuará a corto plazo y las previsiones apuntan unas perspectivas de crecimiento de un 9% hasta el 2018. La oncología es el área terapéutica en la que están en investigación un mayor número de moléculas (Evaluate Pharma, 2013; StatBite, 2012). Existe una cierta correlación entre el número de medicamentos por tipo de cáncer y la incidencia y mortalidad que llevan asociadas (Hirsch BR. *et al.*, 2013) Sin embargo, se observa una mayor concentración de los esfuerzos de I+D en los tumores más prevalentes, como el de pulmón, respecto a los que presentan una mayor incidencia, como el de próstata. No obstante, hay en estudio moléculas para aquellos tumores con una baja tasa de supervivencia a los 5 años como el de páncreas, el de pulmón y el de hígado (Deloitte, 2013).

3.3. Determinantes de los precios de los medicamentos oncológicos

En el actual contexto de crisis financiera, se ha avivado el debate sobre el precio de los tratamientos contra el cáncer. Esta situación llama especialmente la atención en Estados Unidos, donde el precio del coste del tratamiento medio mensual ha pasado de 100 dólares en los años 1965-1969 a más de 5.000 dólares en 2005-2009, lo que responde a las limitaciones de Medicare para poder modular los precios de este tipo de medicamentos (Bach P., 2009). Esta situación ha llevado a que desde la propia profesión médica se demanden precios más asequibles. La mejora de la supervivencia en determinados tumores ha incrementado y los costes del tratamiento, que está afectando directamente a la sostenibilidad económica de muchas familias, podría comprometer el acceso de los pacientes a terapias efectivas (Himmelstein DU. *et al.*, 2009; Experts in Chronic Myeloid Leukaemia, 2013). En España y en el resto de Europa, sin ser tan dramática la situación para el paciente, ya que la cobertura pública es mayor y los precios son inferiores, las administraciones sanitarias observan con preocupación el incremento del coste de los tratamientos oncológicos.

El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos es costoso y conlleva incertidumbre en su resultado. Se estima que pueden pasar entre 10-15

años desde el descubrimiento de una molécula hasta su comercialización. Además, sólo una de cada 5.000 moléculas descubiertas tienen éxito, aunque la probabilidad mejora cuando las moléculas llegan a ensayos clínicos en fase III, en las que tres de cada cinco llegan a ser autorizadas (Deloitte, 2013). No obstante, este aspecto es común a todas las áreas terapéuticas. Por tanto, ¿qué determina entonces los elevados precios de los medicamentos en oncología en relación con otras áreas terapéuticas?

Los argumentos habitualmente empleados para justificar precios tan elevados se basan fundamentalmente en tres aspectos. El primero es el coste de su desarrollo. A pesar de que los datos son limitados, poner un medicamento oncológico en el mercado se estima que podría ser un 20% más caro que la media del resto de los medicamentos (Adams CP. *et al.*, 2006). El coste del desarrollo de un nuevo antineoplásico, se estima según la industria farmacéutica, en 1.200-1.300 millones de dólares (DiMasi JA. *et al.*, 2007). Algunos autores consideran que esta cifra podría estar sobreestimada, puesto que además de los costes del desarrollo podría incluir una serie de costes no directamente relacionados con la I+D como salarios, incentivos, infraestructura o marketing. Expertos independientes rebajan esta cifra hasta valores del 4% - 25% de la estimación (Kantarjian HM. *et al.*, 2013). En segundo lugar, hay que destacar que uno de los mayores retos en la investigación oncológica se encuentra en la alta tasa de fracaso en los estudios fase III y, por tanto, el número de autorizaciones de comercialización que desde esta fase progresan es menor que en otras áreas terapéuticas (57,1% vs 68,4%) (DiMasi JA. *et al.*, 2007). No obstante, la tasa de éxito global en oncología es similar a otras áreas, ya que este efecto se compensa debido a que las moléculas progresan más fácilmente en las fases iniciales del desarrollo (Deloitte, 2013). Hay que tener también en cuenta que con los medicamentos oncológicos hay más probabilidades, al menos en EEUU, de que la autorización sea más rápida. En EEUU se autorizan un 70% de los medicamentos oncológicos a través de un procedimiento acelerado, frente al 40% en el resto, lo que permite mejorar el rendimiento de la molécula y disfrutar de más años de patente. Hay que añadir además que la mitad de los fármacos oncológicos reciben el status de medicamento huérfano frente a un 13% del resto. Ésto les confiere 7 años de exclusividad de mercado al margen de la patente y ciertos beneficios fiscales. De esta forma, a pesar del incremento de costes, se puede afirmar que los fármacos oncológicos reciben un trato más favorable (Bunnell C., 2012). En tercer lugar, aunque es cierto que los tratamientos oncológicos son susceptibles de ser utilizados en un menor número de personas y, en principio, durante menos tiempo, las com-

pañías farmacéuticas exigen un precio más elevado, de forma que consigan retornar la inversión previa (DiMasi JA. *et al.*, 2007; Deloitte, 2013). Sin embargo, este argumento es difícil de sostener, ya que si éste fuera el caso, al incluir nuevas indicaciones o cuando en la práctica observamos que la supervivencia aumenta respecto a los resultados iniciales, deberíamos observar reducciones en el precio de los medicamentos.

Existen otro tipo de consideraciones que también influyen en el precio de los medicamentos oncológicos, pero que generalmente no son tenidas en cuenta. La primera, es que al tratarse de una enfermedad generalmente incurable, los pacientes son tratados con los medicamentos disponibles (en combinación o de forma secuencial), lo que da lugar a la creación de un monopolio virtual. A diferencia del tratamiento de las enfermedades curables, la utilización de un tratamiento no excluirá el tratamiento con otros agentes cuando éste fracase (Siddiqui M. *et al.*, 2012). En segundo lugar, aunque la concepción actual del cáncer está cambiando, los tratamientos para algunas enfermedades con pronóstico mortal, como el cáncer, tienen más valor para muchos pacientes y pagadores y, por tanto, podrían estar dispuestos a pagar un mayor precio por ellos (Paris V. *et al.*, 2013). De hecho, al menos en dos ocasiones el NICE ha superado su umbral de coste-efectividad para la autorización de medicamentos oncológicos, como son el imatinib y el trastuzumab (Raftery J., 2009). Por último, según el NICE, una parte esencial del problema está en que además del aumento del coste del desarrollo de ensayos clínicos, sus ineficiencias y la carga adicional impuesta por los reguladores locales que retrasan la salida al mercado del producto y erosionan la vida de la patente, el sector se está enfrentando en estos últimos años a una pérdida sin precedentes del número de patentes de algunos de los medicamentos “blockbusters” que generan más beneficios. Así, para recuperar la inversión y además afrontar la pérdida de ingresos futuros, se ha cargado en los nuevos medicamentos un precio adicional, respecto a los tratamientos de primera línea, como forma de compensar las pérdidas futuras (Rawlins M. *et al.*, 2011).

3.4. El valor de la innovación

Si bien es cierto que la incorporación de nuevos medicamentos en oncología ha introducido nuevas perspectivas en el pronóstico y la calidad de vida en el tratamiento del cáncer, también es cierto que los beneficios son variables en cada caso. Los avances terapéuticos en relación con el pronóstico se podrían dividir entre aquellos

que tienen impacto en la supervivencia a largo plazo, los que mejoran el pronóstico unas semanas o meses o los que producen mejoras sobre la calidad de vida y conveniencia de los pacientes (Borràs JM., 2009). En realidad, pocos de los nuevos medicamentos han demostrado impacto en la supervivencia a largo plazo. Entre estos pocos, el imatinib, indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, es quizás el ejemplo más claro. Su introducción en el año 2006 supuso un incremento de la supervivencia a los 10 años, desde un 20% a un 85%, y cambió el paradigma del tratamiento de la enfermedad (Kantarjian HM. *et al.*, 2013). Sin embargo, la mayoría de los avances que se han producido en los últimos años se han concentrado fundamentalmente o bien en mejoras de la supervivencia de semanas o meses o en la calidad de vida. No obstante, parece que éste hecho no es siempre percibido de esta manera (Nadler E. *et al.*, 2006).

Mientras que existe consenso en que los precios de los medicamentos oncológicos son cada vez más elevados, no está claro que ocurra lo mismo con sus ventajas terapéuticas. No todos los medicamentos ofrecen beneficios significativos respecto a las alternativas disponibles (Garattini S. *et al.*, 2002; Fojo T. *et al.*, 2010). De hecho, tanto si lo medimos a través de coste-efectividad, prolongación de los años de vida o años de vida ajustados por calidad, en muchas ocasiones existe una baja correlación entre eficacia y precio (Hillner BE. *et al.*, 2009). El problema fundamental se encuentra en que las agencias reguladoras autorizan los tratamientos en base a una serie de criterios de eficacia y seguridad, pero sin exigir a las compañías farmacéuticas un umbral de beneficio clínico previamente determinado. De esta forma, es el propio sistema el que incentiva la salida al mercado de medicamentos en base a resultados de mejora de la supervivencia global de semanas e incluso días, con un precio más elevado, pero que una vez están comercializadas provocan que las opciones anteriormente disponibles se perciban como subóptimas (Siddiqui M. *et al.*, 2012).

En el caso concreto de nuestro país, la autorización de un medicamento, salvo en contadas excepciones, supone además su inclusión automática dentro de la financiación pública. De esta manera, una vez comercializado, resulta extraordinariamente complicado que, en un sistema de pagos por terceros, no se utilice a pesar de que su valor sea limitado. Es decir, la demanda de tecnologías sanitarias está inducida por la oferta, de forma que su simple disponibilidad hace que haya una tendencia a utilizarlas, independientemente del valor que ofrezcan. Pero no debemos olvidar que la aprobación de medicamentos que no ofrecen ventajas significativas sobre los

existentes incrementa la carga sobre los servicios sanitarios y los pacientes. En este contexto parece legítimo que el sistema sanitario se cuestione hasta qué punto debe financiar estos tratamientos.

Algunos países, como Suecia o el Reino Unido, incorporan evaluaciones de coste-efectividad a la hora de decidir sobre la inclusión de un medicamento en la financiación pública. El NICE se ha convertido en el referente y ha llegado a rechazar la utilización en el NHS de varios antitumorales que superaban el umbral de coste-efectividad previamente establecido, lo que ha generado un gran debate entre la opinión pública y hace que se ponga en cuestión el límite de coste-efectividad establecido para los medicamentos (Rafferty J., 2009). Sin embargo en España no disponemos de un modelo responsable de adopción de la innovación. Ante la falta de instituciones que a nivel central evalúen el grado de innovación de los nuevos medicamentos, algunas Comunidades Autónomas, como Cataluña, han puesto en marcha sus propios comités de evaluación, que en base a análisis de coste-efectividad, han establecido una serie de criterios para la utilización de estos medicamentos, con el objetivo de garantizar la equidad y la accesibilidad a los nuevos tratamientos oncológicos. Desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, recientemente, se han realizado algunos tímidos avances en esta línea. Los primeros pasos han estado orientados a la realización de informes de posicionamiento terapéutico, que incorporando la opinión de las Comunidades Autónomas, permitan disponer de información sobre la eficacia y seguridad comparada de los medicamentos respecto a los medicamentos considerados de primera línea, aunque no incorporan ninguna información económica.

La financiación de los medicamentos debería ser selectiva e incluir criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones de forma que nos permitan discriminar el valor de la verdadera innovación. Es imprescindible tener en cuenta el coste de oportunidad a la hora de decidir qué medicamentos han de incluirse en la prestación pública, y en el contexto actual, con una limitación de recursos mayor, la eficiencia debe guiar más aún la toma de decisiones. Esto nos permitiría establecer las condiciones de uso de los medicamentos y priorizar los tratamientos en base a una serie de criterios claros, objetivos y transparentes.

La aplicación de este tipo de políticas va en contra de lo que algunos consideran libertad de mercado en un entorno que se regula por la oferta y por la demanda. Las empresas argumentan que la aplicación de este tipo de medidas ahogará a la in-

dustria farmacéutica y repercutirá en un menor número de innovaciones disponibles. Sin embargo, la experiencia nos indica lo contrario. Una editorial recientemente publicada en el New York Times explicaba la decisión del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de eliminar del formulario del hospital el ziv-aflibercept, tras haber comprobado en un estudio que tenía una eficacia similar al bevacizumab en el cáncer metastásico de colon, pero que sin embargo doblaba su precio (Bach P. *et al.*, 2013). En una semana, Sanofi-Aventis redujo el precio de ziv-aflibercept en un 50%. Este caso muestra cómo la evaluación de la relación coste/beneficio por paneles de expertos y la investigación de resultados en la práctica clínica pueden condicionar la utilización de los medicamentos y su precio, dejando un cierto margen de beneficios para la industria farmacéutica (Kantarjian HM. *et al.*, 2013).

4. LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ONCOLOGÍA

El tratamiento contra el cáncer se apoya en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La mayoría de los pacientes con cáncer requerirán la utilización de varias de estas estrategias de forma combinada o secuencial. Los avances que se han producido en el campo de la biología molecular han ampliado el conocimiento de las características metabólicas del individuo y la genética del tumor, permitiendo el desarrollo durante la última década de terapias dirigidas. Estos tratamientos se centran en el uso de una serie de moléculas que bloquean el crecimiento y diseminación tumoral con una menor interferencia sobre las células no cancerosas. Además, algunos de estos tratamientos tienen la ventaja adicional de estar asociados a determinados marcadores, lo que hace posible predecir el éxito del tratamiento en determinados subgrupos de pacientes y que éste sea cada vez más personalizado. La biotecnología ha permitido el desarrollo de varios anticuerpos monoclonales capaces de actuar sobre algunos de estos marcadores. No hay que olvidar tampoco que también otros medicamentos obtenidos por la biotecnología, como las eritropoyetinas o los factores estimulantes de colonias de granulocitos, desempeñan también un papel fundamental en el manejo de algunos efectos adversos provocados por la quimioterapia y la radioterapia.

La industria farmacéutica ha visto en los tratamientos biotecnológicos la forma de capitalizar nuevas oportunidades, por lo que en los últimos años hemos visto una reorientación en la dirección de la innovación dirigida hacia este sector. Su utilización no es exclusiva en oncología. Se emplean también en otras patologías como la es-

cleriosis múltiple o la artritis reumatoide. Estos medicamentos tienen en común el tener un precio muy elevado, que en algún caso puede superar los 100.000€ por paciente y año. Entre los motivos para este elevado precio está el que los costes del desarrollo son más elevados que para las moléculas tradicionales y también, en buena parte, al enorme valor que perciben los pacientes de ellos, además de que no exista competencia en el mercado que induzca la caída de su precios. La rápida adopción de los medicamentos biotecnológicos ha provocado un incremento importante del gasto farmacéutico, fundamentalmente a nivel hospitalario, que es el ámbito en el que se dispensan aproximadamente el 90% de estos productos. Según los datos de IMS Health, en el año 2011 los medicamentos biológicos en España representaron el 46% de las ventas, es decir, un total de 2.800 millones de euros (Ruiz-Tagle J., 2012). Este crecimiento también se observa en otros países. De hecho, en el año 2012 por primera vez estos medicamentos ocupaban ya los 8 primeros puestos de las ventas mundiales, siendo tres de ellos medicamentos oncológicos (GEN, 2013). A pesar de que no existen previsiones exactas sobre el peso que tendrá la biotecnología en los próximos años, de momento se observa que su ritmo de crecimiento es aproximadamente el doble que el de las moléculas de síntesis química (Morelli G., 2013).

4.1. La introducción de biosimilares

La EMA define los biosimilares como medicamentos de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, en los cuales la patente ha expirado, que son producidos por un fabricante distinto, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Es decir son copias similares, pero no idénticas, de los medicamentos originales. Por ello, cuentan con las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia, tienen un precio menor.

Es importante destacar que los biosimilares no son medicamentos genéricos. A diferencia de los medicamentos de síntesis química tradicionales, los medicamentos biotecnológicos son moléculas altamente complejas, inestables con un alto peso molecular y un tamaño muy superior. Esto implica que los biosimilares no se puedan caracterizar completamente como idénticas al original, ya que no es sencillo reproducir con exactitud un medicamento biológico. A pesar de que se conozca su secuencia de ADN, resulta muy complejo replicar tanto su estructura como su proceso de fabricación, que es determinante a la hora de caracterizar el producto obtenido. Por este motivo, en biotecnología es frecuente escuchar la

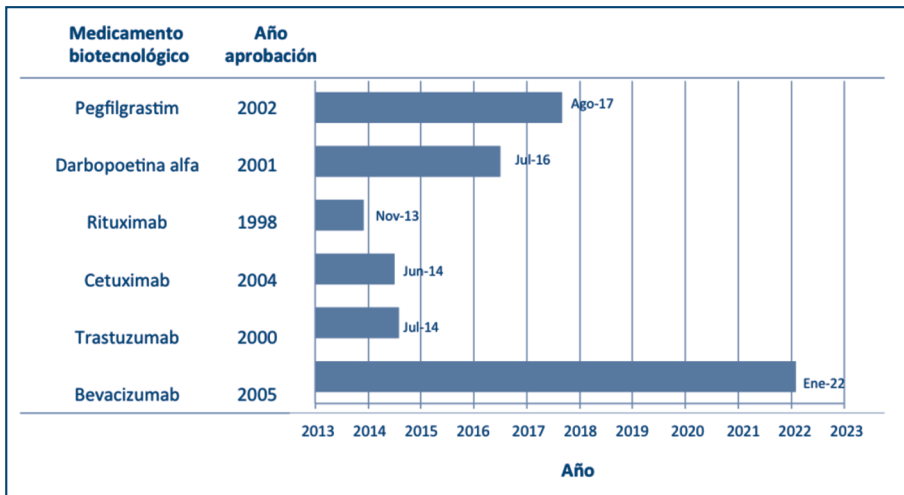
frase “el proceso es el producto”, ya que la definición de las etapas del proceso de fabricación son las que garantizan que no se produzcan alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final. (Jodar Masanes R. *et al.*, 2008).

Debido precisamente a la complejidad de todos éstos aspectos, la EMA desarrolló un marco regulatorio específico que definió los datos necesarios para apoyar la autorización de los medicamentos biosimilares, que además son apoyados por directrices específicas para cada tipo de producto biotecnológico. Poner un medicamento genérico en el mercado es relativamente sencillo en cuanto a que tan sólo han de demostrar a través de estudios de bioequivalencia que sus concentraciones en sangre son tan similares al original que podemos esperar que sus efectos clínicos sean los mismos (INFAC, 2007). Sin embargo, los motivos anteriormente explicados hacen necesario que en el caso de los biosimilares, en el ejercicio de comparabilidad sea preciso incluir además ensayos clínicos comparativos destinados a establecer la eficacia y seguridad en la indicación específica que establezca el regulador para cada medicamento, así como un plan específico de farmacovigilancia (común a todos los medicamentos biológicos).

Desde el año 2006 disponemos en Europa de medicamentos biosimilares. El primero que se introdujo fue la hormona del crecimiento recombinante humana (somatropina), seguido de otros dos medicamentos ampliamente utilizados en oncología, la eritropoyetina recombinante humana (epoetina) y el factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim). Estos dos últimos sirven como tratamiento adyuvante en la anemia y la neutropenia inducida por quimioterapia y radioterapia respectivamente. Se prevé que, de aquí al año 2020, doce medicamentos biotecnológicos perderán la protección de patente, lo que traerá consigo una segunda oleada de biosimilares en la que están fundamentalmente implicados medicamentos para el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide y la diabetes *mellitus* (Rovira J. *et al.*, 2011). Entre ellos, se encuentran varios anticuerpos monoclonales, moléculas más complejas que los biosimilares hasta ahora comercializados. En septiembre de 2013 la EMA autorizó los dos primeros biosimilares de un anticuerpo monoclonal, el infliximab, para la artritis reumatoide. En el ámbito de la oncología el rituximab indicado en la leucemia linfática crónica y el linfoma no-Hodgkin ha sido el primer anticuerpo monoclonal en perder la protección de patente en Europa (Noviembre de 2013). Tal como muestra la figura 5 a éste le seguirán durante 2014 cetuximab y trastuzumab, dos tratamientos habitualmente empleados

en algunos de los tumores que suponen una mayor carga como el cáncer colorrectal, de estómago y de mama. Actualmente ya se están realizando ensayos clínicos con rituximab y trastuzumab, lo que hace prever que se comercializarán a medio plazo.

Figura 5. Fechas previstas de la pérdida de la patente en Europa de algunos medicamentos biotecnológicos utilizados en oncología



Fuente: Mellstedt H., 2013

La principal ventaja de la comercialización de biosimilares es la introducción de competencia en el mercado, con la consecuente reducción de precios de los medicamentos que traerá consigo. Sin embargo, llama la atención de que a pesar de que los biosimilares cuentan con todas las garantías de la EMA, la adopción de estos medicamentos en Europa ha sido baja y considerablemente más lenta de lo esperada (IMS Health, 2011). Esto se ha podido deber en parte a las reservas mostradas por los profesionales en relación con su eficacia y seguridad pero también debido a la controversia que se generó en torno a su intercambiabilidad con el original (Dorantes Calderon B., 2009; Aapro MS., 2012). Los datos disponibles de dos productos, la epoetina-alfa y el filgrastim, muestran que la aceptación de la primera ha sido más baja fundamentalmente debido a que se trata de un tratamiento que requiere ser utilizado a largo plazo, lo que generaba cierta incertidumbre sobre su seguridad, pero también en parte porque se vio inmersa en una guerra de precios con la entrada de moléculas de segunda generación Mellstedt H., 2013; Ledford H., 2010).

El filgastrim ha sido mejor aceptado, dado que en la indicación de neutropenia inducida por la quimioterapia el tratamiento es corto y los profesionales perciben un menor riesgo en cuanto a efectos adversos. Hay que destacar que ha habido una mayor reticencia a la hora de utilizar filgastrim en las dos indicaciones, donantes sanos de células progenitoras de sangre y neutropenia crónica, en las cuales no se dispone de estudios de eficacia pero para las cuales la EMA permite la extrapolación de datos (Mellstedt H., 2013).

La comercialización de biosimilares de anticuerpos monoclonales en oncología traerá consigo nuevas oportunidades pero también nuevos retos. La mayor oportunidad será la reducción en los costes de los tratamientos, que resulta especialmente atractiva en este área, puesto que estos medicamentos tienen un gran impacto sobre los presupuestos. Algunos datos recientes indican que en Estados Unidos, el 60% del gasto generado por los 10 medicamentos más utilizados en oncología es atribuible a medicamentos biológicos (Zelenetz AD. *et al.* 2011). Pero la introducción de biosimilares de anticuerpos monoclonales también traerá consigo algunos obstáculos adicionales y es que son moléculas más complejas que los biosimilares que se han comercializado hasta ahora.

Hasta el momento el debate se ha centrado fundamentalmente en el marco legal y regulatorio, puesto que hasta ahora los productos han sido relativamente sencillos de evaluar, ya que existen marcadores subrogados de eficacia. Recientemente, la EMA ha publicado extensas directrices para el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, en las que ya ha dejado patente las dificultades que los fabricantes se pueden encontrar a la hora de demostrar la eficacia y seguridad de medicamentos biosimilares de los anticuerpos monoclonales en el contexto de la oncología. Estas directrices explicitan que se tomarán decisiones caso a caso que determinen los criterios de comparabilidad. Algunas variables clínicas de eficacia como la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, que son aceptadas como medidas del beneficio clínico de los tratamientos podrían no servir para establecer la equivalencia con el producto de referencia, ya que podrían estar influidas por la carga tumoral o el tratamiento previo, pero no relacionadas con el biosimilar y el de referencia. Así, las directrices reconocen que el ejercicio de comparabilidad se debe centrar en demostrar la eficacia y la seguridad, pero no en el beneficio sobre el paciente, ya que éste ha sido previamente demostrado por el producto original. En este sentido, las directrices consideran que algunas variables subrogadas, como la respuesta global, la respuesta com-

pleta o el cambio en la masa tumoral, podrían considerarse más apropiadas en oncología (Aapro MS., 2013). De momento, todo parece indicar que el debate sobre la eficacia de los biosimilares en oncología se centrará en la idoneidad de las variables apropiadas para estudiar la eficacia y en el poder de los estudios de equivalencia. Otra cuestión que ya ha sido y continuará siendo controvertida, será la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de estos estudios a las indicaciones aprobadas en la molécula original, pero no estudiadas durante el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar (DTB, 2013), algo que actualmente la regulación permite. De acuerdo con las directrices de la EMA, la extrapolación está permitida siempre que el mecanismo de acción sea el mismo entre las dos indicaciones y/o sea posible su justificación basada en la evidencia disponible teniendo en cuenta la experiencia acumulada con el producto de referencia y los datos de eficacia y seguridad del medicamento biosimilar (Cortés J. *et al.*, 2013). Estas cuestiones hacen que, sin embargo, los oncólogos expresen su preocupación hacia estos tratamientos, que a diferencia de los adyuvantes, se utilizan con fines curativos.

Respecto a la seguridad, la inmunogenicidad, característica inherentes a todos los medicamentos biológicos, biosimilares o no, continúa siendo una de las preocupaciones fundamentales. Aunque en la mayoría de los casos no tiene consecuencias clínicas, la experiencia acumulada con el incremento de casos de aplasia de células rojas que se produjo tras la reformulación de la epoetina-alfa, ya alertó sobre la importancia en la manipulación de los productos biológicos en general (Aapro MS., 2012). Con el objetivo de minimizar los riesgos, la autorización de biosimilares requiere demostrar que no aumentan la inmunogenicidad respecto al medicamento original. Aunque los estudios preclínicos o en animales no siempre nos permiten detectar la respuesta en humanos, algunos consideran que el riesgo de detección de efectos adversos graves es menor con los biosimilares que para los biológicos originales. Además con el fin de mejorar la seguridad de todos esos medicamentos biológicos, así como la confianza del prescriptor, la EMA exigirá un plan de gestión de riesgos (Aapro MS., 2013). Sin embargo, hay propuestas que van incluso más allá y exigen que toda la información que manejan las compañías farmacéuticas sobre los biosimilares sea pública y consultable. (Vulto AG. *et al.*, 2012). Sería además deseable disponer de toda la información y experiencia acumulada proveniente de los ensayos clínicos llevados a cabo en otros países, a pesar de que los medicamentos no se puedan comercializar en Europa.

4.2. Perspectivas de futuro: reducción de los costes asociados con los biosimilares

A pesar de las grandes expectativas generadas por los primeros biosimilares que salieron al mercado, su éxito ha sido limitado si lo comparamos con los genéricos. En el año 2007, las proyecciones estimaban unas ventas mundiales de 16.000 millones de dólares, que llegados al 2011 fueron en realidad de 600 millones de dólares. El nuevo escenario plantea unas ventas potenciales de 25.000 millones de dólares en el año 2020 (Morelli G., 2013). En el año 2011 el 80% del mercado mundial de biosimilares se encuentra en Europa, siendo Alemania y Francia los países responsables de la mitad del mercado Europeo, con un 34% y 17% respectivamente (IMS Health, 2011). El grado de penetración de éstos ha sido muy variable, debido fundamentalmente a los precios locales, las políticas de reembolso, la influencia que ejercen los agentes implicados así como sus actitudes ante la adopción y su uso.

La adopción en nuestro país, a pesar de que se está incrementando, ha sido más lenta de lo esperada y se sitúa en torno al 10% (Morelli G., 2013). Entre los motivos para explicar este hecho está en primer lugar las menores reducciones de precio observadas, que en la práctica han supuesto una reducción de los precios de sólo el 20-30%, considerablemente menores a las de los genéricos de moléculas de síntesis, que se estima pueden alcanzar hasta un 70-80% (Rovira J. *et al.*, 2011). Este menor descuento se explica porque los requisitos para el desarrollo, fabricación y aprobación de biosimilares son considerablemente más costosos que los de los genéricos. Se estima que la inversión necesaria para poner un medicamento genérico en el mercado puede oscilar entre 3-6 millones de euros, mientras que para los biosimilares hablamos de inversiones de entre 100 y 200 millones de euros. Asimismo, el tiempo medio que requiere el desarrollo de un genérico ronda los 3 años mientras que se estima de entre 5 y 8 años para un biosimilar (Simoens S., 2011). En cualquier caso, a pesar de que la reducción de precio esperable sea más baja, no deberíamos desestimar el potencial ahorro, y es que se trata de medicamentos con un coste muy elevado. Estudios recientes apuntan que una reducción del precio del 20% en seis medicamentos podría tener un potencial impacto de 1.600 millones de euros al año en Europa (Cornes P., 2012). En segundo lugar, la falta de experiencia inicial con este tipo de productos ha jugado también un papel importante. Existe una cierta reticencia por parte de los profesionales a su utilización, debido a la desconfianza, injustificada, respecto a su eficacia y a su seguridad y al debate generado en torno a su sustitución por el producto original, que hace que muchas veces los

medicamentos biosimilares sean percibidos como medicamentos inferiores (Dorantes Calderón B., 2009). Algunos expertos consideran que la poca experiencia en el uso de los biosimilares cuando salen al mercado implica asumir riesgos elevados. Esta cuestión nos debería hacer reflexionar sobre lo que cuesta asumir riesgos con las copias de medicamentos que llevan años en el mercado y lo relativamente sencillo que resulta asumir los riesgos de los nuevos medicamentos de los que no disponemos de más experiencia que la de ensayos clínicos que proporcionaron su autorización.

A pesar de que la literatura coincide en cuál es la magnitud del problema, no está claro cuál será el futuro de los medicamentos biosimilares en oncología y el potencial impacto que estos podrían tener sobre los presupuestos. Algunas previsiones apuntan a que la penetración de los biosimilares podría ser hasta del 50% en el año 2020, si asumimos que los descuentos se sitúan en torno al 20-30% (IMS Health, 2011). Hay que tener en cuenta que a pesar de que los requisitos clínicos para poner en el mercado los anticuerpos monoclonales supondrán nuevos obstáculos, estos aparecen en un momento en el que se juntarán dos elementos claves para su éxito. Por un lado, coincidirá la expiración de la patente de muchas de las moléculas que más gasto generan en oncología. Entre ellas se encuentran rituximab, trastuzumab y bevacizumab, que son los tres antitumorales que se encuentran entre las 10 moléculas que generaron mayores ventas mundiales en 2012 (GEN, 2013). Por otra parte, la crisis financiera está obligando a los sistemas sanitarios a realizar considerables recortes presupuestarios, momento en el que los biosimilares podrían contribuir a contener la creciente espiral de gasto. Esto permitiría liberar recursos para su utilización en otras áreas sin comprometer la calidad asistencial. En tercer lugar, en esta nueva oportunidad, los profesionales dispondrán de una cierta experiencia de uso con los biosimilares y estarán más familiarizados con su uso. En todo caso, el potencial impacto que los medicamentos biosimilares tendrán lo veremos en oncología a medio y largo plazo. Los biosimilares de rituximab y trastuzumab se encuentran en estudios fase III, sin embargo no parece probable que el biosimilar de rituximab vaya a ser autorizado antes de 2015 (Mellstedt H., 2013).

La experiencia adquirida con los primeros biosimilares nos puede hacer anticipar una serie de factores que pueden ser claves y que determinarán su éxito. En primer lugar, el papel que adopten los servicios sanitarios y su capacidad de influencia serán determinantes para la adopción de los nuevos biosimilares. Siguiendo el modelo de Alemania, con una larga tradición en la utilización de genéricos, de precios de refe-

rencia y de incentivos ligados a la prescripción, los profesionales tienen una cierta confianza en genéricos que parece trasladarse también a los biosimilares. Además, debemos tener en cuenta que el conocimiento sobre los biosimilares todavía se está construyendo en Europa. En este sentido, será esencial que desde la administración pública se dediquen una serie de esfuerzos a mejorar los conocimientos de los profesionales con respecto a los biosimilares para reducir la incertidumbre que éstos tienen con respecto a su eficacia y seguridad. En segundo lugar, habría que destacar que, por ejemplo en el caso del filgastrim, se ha observado en algunos países una externalidad positiva sobre el volumen de ventas una vez introducido el biosimilar. Si en realidad lo que buscamos es una reducción de costes en base a un menor precio, debemos ser cautos en que el efecto ahorro no desaparezca por un incremento de utilización de las tecnologías como ha sucedido en Inglaterra o Suecia (IMS Health, 2011). Pero quizás el mayor de los retos a los que se enfrentan los biosimilares en oncología no es a la competencia directa con el original sino a la introducción de innovadores que puedan desplazar la demanda hacia nuevos medicamentos como ya ocurrió con las epoetinas.

5. DISCUSIÓN

El *status quo* es insostenible. El envejecimiento progresivo de la población ha provocado un aumento en el número de nuevos casos de cáncer y, en vista a las proyecciones demográficas, el número de nuevos casos seguirá en aumento en los próximos años. Además, como resultado del cribado y los avances en el diagnóstico y el tratamiento, ha mejorado la supervivencia de determinados tipos de tumores, lo que ha provocado que se incremente el volumen de personas atendidas por los servicios sanitarios. Pero el problema no está únicamente aquí. En la última década hemos asistido a un considerable aumento en el número de nuevas terapias sistémicas, muchas de ellas terapias dirigidas, que han transformado el abordaje del tratamiento del cáncer y las expectativas de su pronóstico en determinados tumores y subgrupos de pacientes. Estas innovaciones tienen un precio considerablemente más alto y su rápida adopción ha provocado un importante incremento del gasto farmacéutico hospitalario en los últimos años. Por estos motivos, los sistemas sanitarios de todo el mundo, sumidos en plena crisis financiera, se enfrentan al dilema de intentar contener el gasto y garantizar la equidad y accesibilidad a los medicamentos oncológicos sin detrimento de la calidad en la asistencia. La solución a este problema, que es común a todos los países

desarrollados, no es única ni sencilla y requiere de la aplicación de varias actuaciones de manera coordinada.

Dado que los recursos sanitarios son limitados, si el coste de los tratamientos oncológicos continúa en aumento, será necesario que destinemos una mayor parte del PIB a la financiación de estos medicamentos o bien que reduzcamos la oferta de prestaciones públicas. Por tanto, es necesario introducir una serie de mecanismos para la contención del gasto sanitario público, pero garantizando la equidad y la accesibilidad a los tratamientos. Para conseguir esto, disponemos de dos mecanismos básicos: disminuir el precio o el volumen de los tratamientos. En relación con el primero, la pérdida de patente de algunas anticuerpos monoclonales nos podría ofrecer la oportunidad de reducir el precio de los tratamientos de algunos de los medicamentos biotecnológicos que más gasto generan en oncología.

Aunque la experiencia muestra que la permeabilidad de los primeros biosimilares comercializados ha sido menor y más lenta de lo esperada, el actual contexto económico podría actuar como catalizador. Sin embargo, requerirá que con anterioridad queden salvadas algunas de las nuevas dificultades científico-técnicas a las que se enfrentan los biosimilares de los nuevos anticuerpos monoclonales en oncología. En todo caso, el éxito de los biosimilares vendrá determinado por tres aspectos fundamentales: la habilidad de los servicios sanitarios en influir sobre el prescriptor, las reducciones de precio que se consigan en estos nuevos medicamentos y la capacidad de la industria de generar nuevas moléculas hacia las que se desplace la demanda. Para los gestores sanitarios esta será una oportunidad extraordinaria de mejorar la accesibilidad a los tratamiento, reducir costes y liberar recursos, que podrán ser utilizados en otras áreas. Sin embargo, desde todos los ámbitos se incide en que será esencial que el sistema dedique recursos a la formación de clínicos. Han pasado ya ocho años desde de la autorización del primer biosimilar, pero todavía existe un cierto desconocimiento entre muchos profesionales sobre algunas características básicas y una desconfianza injustificada sobre estos medicamentos. De cara a facilitar su adopción, será también necesaria la aplicación de estrategias para la gestión de la prescripción tales como establecer objetivos y ligarlos a incentivos, teniendo siempre la precaución de que la reducción de precios no provoque externalidades como hemos observado en otras ocasiones. En cualquier caso, debemos ser conscientes de que los potenciales beneficios económicos de la comercialización de biosimilares en oncología se verán en el medio plazo ya que no se espera la comercialización de ningún anticuerpo monoclonal de forma inmediata.

Es importante destacar que sabemos que son varios los factores determinantes del creciente coste de los tratamientos contra el cáncer y por tanto, a pesar de la importancia de la adopción de los biosimilares en la práctica clínica, las políticas de contención del gasto en medicamentos en oncología no pueden centrarse exclusivamente en la promoción de medicamentos más económicos que hayan perdido su patente. En este sentido, conocemos que uno de los problemas fundamentales es la rápida adopción de las nuevas tecnologías (Sullivan R. *et al.*, 2011). Es cierto que la introducción de nuevos medicamentos ha supuesto mejoras en cuanto al pronóstico en determinados tipos de tumores. La introducción imatinib, supuso un cambio radical en la supervivencia a largo plazo de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, los beneficios en otras de las innovaciones no son tan obvios.

Muchos de los nuevos medicamentos, aun siendo más caros, no necesariamente producen resultados significativamente mejores y tan sólo ofrecen ventajas marginales respecto a las opciones terapéuticas disponibles (Fojo T. *et al.*, 2010). En este sentido, conviene recordar además que la mayoría de los nuevos tratamientos introducidos no sustituyen a los anteriores sino que son complementarios de éstos. Es por tanto necesario que la financiación de los medicamentos sea selectiva y nos permita discriminar los nuevos tratamientos que ofrecen valor y de esta manera caminar hacia un modelo sostenible de adopción de la innovación.

De las reducciones del gasto farmacéutico observadas en los últimos años, hemos aprendido que para modular el gasto en farmacia no sólo es importante actuar sobre el precio de los medicamentos, sino también sobre el volumen. En oncología, el gasto ha aumentando porque en realidad disponemos de más recursos y podemos hacer más por los pacientes (Smith TJ. *et al.*, 2011). Ante la disponibilidad de tecnologías sanitarias, la tendencia es utilizarlas, a pesar de que su valor sea marginal (Shain M. *et al.*, 1959). A pesar de que la evaluación de la calidad de la atención oncológica tradicionalmente se ha centrado en la infrutilización de la atención recomendada, cada vez hay más evidencia, aunque es difícil de cuantificar, de la sobreutilización (Malin JL. *et al.*, 2013). Y es que más no es siempre mejor ni implica una mejor atención oncológica, pero lo que es más importante, puede que además sea en perjuicio del paciente (Esserman LJ. *et al.*, 2013). Finalmente, uno de los grandes retos a los que nos enfrentamos consiste en trasladar todas estas inquietudes a los ciudadanos de forma que sus expectativas sobre los tratamientos se adecuen a la realidad.

6. CONCLUSIÓN

La perspectiva del incremento de la carga del cáncer en los próximos años en un entorno en el que los recursos son limitados, hace necesaria la introducción de medidas que por una parte garanticen la equidad y la accesibilidad de los pacientes a aquellos tratamientos oncológicos que hayan demostrado su eficacia y se consideren coste-efectivos, pero que a su vez permitan modular el crecimiento del gasto. En este sentido, la incorporación de biosimilares de tratamientos adyuvantes como de los anticuerpos monoclonales en el ámbito de la oncología supone la oportunidad de ofrecer medicamentos con las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que los originales, y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario sin comprometer la calidad de la asistencia oncológica. Por tanto, la comercialización de éstos no debe ser afrontada con temor, sino todo lo contrario, ya que generará una cierta competencia en el mercado que repercutirá, sin lugar a duda, de forma positiva en el tratamiento contra el cáncer. La adopción de biosimilares en la práctica clínica traerá consigo un potencial ahorro, que además de positivo para la sociedad, puede tener beneficios para los propios pacientes oncológicos. La reducción de precios podría mejorar la accesibilidad de éstos a determinados tratamientos y la sustitución de un original podría liberar recursos que podrían ser destinados a otras áreas de tratamiento. No obstante, el efecto final dependerá en gran medida de la capacidad del sistema sanitario para reducir los precios de los biosimilares y para formar e informar a los profesionales y los pacientes, de forma que no se genere una nueva espiral de gasto proveniente de las reticencias a usar biosimilares como opción terapéutica igualmente válida.

BIBLIOGRAFÍA

Apró MS. What do prescribers think of biosimilars?. *Target Oncol.* 2012 Mar;7 Suppl 1: S51-5.

Apró MS. Biosimilars in oncology: current and future perspectives. *GABI.*2013; 2:2.

Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood).* 2006; 25(2):420-428.

Ades F, Senterre C, de Azambuja E, Sullivan R, Popescu R, Parent F, *et al.* Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. *Ann Oncol.* 2013; (En prensa).

Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos Económicos ICE* 2006; 72: 281-309.

Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med.* 2009;360(6):626-33.

Bach P, Saltz LB, Wittes RE, 2012. In cancer care, costs matters. Disponible en: http://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html?_r=0 [Accedido 07/10/2013].

Borràs JM. Perspectivas de future de la atención oncológica. En: del llano J, Rpvira J, cord. *La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica.* Madrid: SPA, S. L; 2009. 127-135.

Bunnell C. Integrating value assessment into discussions about the price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):932-4.

Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, *et al.* Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;346(7):469-75.

Castedo A, 2013. A más gasto sanitario, más supervivencia al cancer. Disponible en: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/09/28/actualidad/1380364463_156214.html.

Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol.* 2012;7 Suppl 1:S57-67.

Cortés J, Curigliano G, Diéras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(2):233-9.

Deloitte, 2013. Access to cancer medicines in Australia. Disponible en: http://www.deloitte.com/view/en_AU/au/insights/browse-by-industry/life-sciences-and-healthcare/282f77c76ff00410VgnVCM1000003256f70aRCRD.htm. [Accedido 07/10/2013].

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.

DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25(2): 209-216.

DTB. What are biosimilars and are they important? *Drug Ther Bull.* 2013;51(5):57-60.

Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp.* 2009;33(4):181-182.

Enthoven AC. (1978). Shattuck Lecture--cutting cost without cutting the quality of care. *N Engl J Med.* 1978;298(22):1229-38.

Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA.* 2013;310(8):797-8.

Evaluate Pharma, 2013. Evaluatepharma wprld preview 2013, Outlook to 2018_Returning to growth. Disponible en: <http://www.evaluategroup.com/Public/Reports/Evaluate-World-Preview-2013-Outlook-to-2018.aspx>. [Accedido 7/10/2013].

Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood;* 2013; 21(22):4439-42.

Ferro T, Borràs JM. Una bola de nieve está creciendo en los servicios sanitarios: los pacientes

supervivientes de cancer. Gaceta Sanitaria. 2011; 25(3):240-245.

Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. J Natl Cancer Inst. 2009;101(15):1044-8.

Fojo T, Parkinson DR. Biologically targeted cancer therapy and marginal benefits: are we making too much of too little or are we achieving too little by giving too much?. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5972-80.

Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ. 2002; 325(7358):269-71.

GEN. Top 20 Best-Selling Drugs of 2012. Disponible en: <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/top-20-best-selling-drugs-of-2012/77899775/>. [Accedido 7/10/2013]

Hillner BE, Smith TJ. Efficacy does not necessarily translate to cost effectiveness: a case study in the challenges associated with 21st-century cancer drug pricing. J Clin Oncol. 2009; 27(13):2111-3.

Himmelstein DU, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. Medical bankruptcy in the United States, 2007: results of a national study. Am J Med 2009;122(8):741-6.

Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, Tasneem A, Horton J, Chiswell K, et al. Characteristics of Oncology Clinical Trials: Insights From a Systematic Analysis of ClinicalTrials.gov. JAMA Intern Med 2013;173(11):972-9.

INE, 2014. Nota de prensa: Defunciones según Causa de Muerte. Año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>. [Accedido 7/4/2014].

INFAC, 2007. Los genéricos, 10 años después... ¿seguimos hablando del +/- 20%?. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckserv01/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v15_n8.pdf. [Accedido 7/10/2013].

IMS Health, 2011. Shaping the biosimilars opportunity. A global perspective on the evolving biosimilars landscape. Disponible en: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf. [Accedido 7/10/2013].

IMS Health, 2013. Análisis del Mercado hospitalario 2008-2012. Disponible en: <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/04/23/merhos.pdf>. [Accedido 7/10/2013]

Jack A. 2007. Drug pricing: No cure, no cost. *BMJ*; 335(7611):122-3.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

Jodar Masanés R, Perayre Badia M. Biosimilares. *BIT*.2008; 20:8.

Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 3): 8–22.

Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: justum pretium--the just price. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3600-4.

Ledford H. 'Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature*. 2010 Nov 4;468(7320): 18-9.

Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol*. 2008;9(11):1102-7.

López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. [Socioeconomic costs of cardiovascular disease and cancer in the Canary Islands (Spain) in 1998]. *Gac Sanit*. 2003;17(3): 210-7.

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 [En prensa].

Malin JL. Does value mean quality? The payer's perspective. *J Oncol Pract*. 2013;9(3): 116-8.

Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(3):792-800.

Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars--the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 5:v23-8.

Morelli G. Biosimilars: Future and trends. *Jornada Medicamentos Biosimilares: Presente y Futuro Europa vs España*. Madrid, 12 de febrero de 2013.

MSSSI. Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>. [Accedido 12/09/2013].

Mulley AG. Inconvenient truths about supplier induced demand and unwarranted variation in medical practice. *BMJ*.2009;339:b4073.

Nadler E, Eckert B, Neumann PJ. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value?. *Oncologist*. 2006;11(2):90-5.

OCDE, 2012. Health at a Glance: Europe 2012. Disponible en: <http://www.oecd.org/els/health-systems/HealthAtAGlanceEurope2012.pdf>. [Accedido 12/09/2013].

OCDE, 2013. Base de datos de la OCDE sobre la salud 2013. España en comparación. Disponible en: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Briefing-Note-ESPANA-2013-in-Spanish.pdf>. [Accedido 12/09/2013].

Paris V, Belloni A. (2013). Value in Pharmaceutical Pricing. OECD Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing.

Rafferty J. NICE and the challenge of cancer drugs. *BMJ* 2009;338:b67.

Rawlins M, Chalkidou K. The opportunity cost of cancer care: a statement from NICE. *Lancet Oncol* 2011; 12 (10): 931-932.

Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry, 2011. The impact of biosimilars entry in the EU market [online]. Disponible: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/bio-similars_market_012011_en.pdf [Accedido 12/09/2013].

Ruiz-Tagle J, 2012. España abrirá sus puertas a los biosimilares en un lustro. Disponible en: <http://www.elglobal.net/elglobal/articulo.aspx?idart=606008&idcat=782&tipo=2>. [Accedido 12/09/2013].

SEOM, 2014 Las cifras del cáncer en España 2014. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf Accedido 12/04/14.

Shain M, Roemer MI. Hospital costs relate to the supply of beds. *Modern Hospital*. 1959, 92(4):71-3.

Siddiqui M, Rajkumar SV. (2012). The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):935-43.

Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEcon Outcomes Res.* 2011;3:29-36.

Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364 (21): 2060- 2065.

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, Col NF, Eden KB, Holmes-Rovner M, *et al.* Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD001431.

StatBite, 2012. Drugs in development by therapeutic area. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):86.

Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E,. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011; 12 (10): 933-980.

Vulto AG, Crow SA. Risk management of biosimilars in oncology: each medicine is a work in progress. *Target Oncol.* 2012;7 Suppl 1:S43-9.

Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, *et al.* NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9 (Suppl 4):S1–22.

EL 'VALOR' DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

| Álvaro Hidalgo Vega |

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 del Instituto Max 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. Es socio director de Weber Economía y Salud.

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. Ha escrito numerosos libros y artículos científicos sobre las materias anteriormente citadas.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas del siglo XX, la industria farmacéutica logra los avances tecnológicos para asentar las bases para una nueva generación de medicamentos, los productos biológicos o productos biofarmacéuticos, obtenidos utilizando organismos vivos, como las bacterias o levaduras. Estos compuestos han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades, como la anemia y la diabetes. Desde principios de la década de 1980, la protección legal a través de patentes, permitió que los productos biológicos y más concretamente los biotecnológicos, tuvieran una exclusividad de 20 años con el objetivo de recuperar los costes de inversión. Ejemplos de esta generación de medicamentos biotecnológicos son los primeros productos de ADN recombinante como la insulina o la hormona de crecimiento humana. A medida que los períodos de exclusividad se acercaban a su fin comienzan a aparecer alternativas a los productos biológicos más tempranos llamados “biosimilares”.

Tal como recoge (Droantes Calderon, 2009) según la European Medicines Agency (EMA), “un medicamento biosimilar es un medicamento similar a otro de origen biológico que ya ha sido autorizado (el ‘medicamento biológico de referencia’). El medicamento biosimilar y el de referencia se utilizan generalmente a las mismas dosis y por la misma vía para tratar la misma enfermedad”. Por su parte Domínguez Gil señala que “los biosimilares son fármacos de origen biotecnológico, actualmente sólo proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que su patente ha expirado”(Domínguez-Gil Hurlé, 2010). En este sentido, es precisamente la regulación de la EMA la que resulta interesante desde un punto de vista económico. Siendo además esta regulación pionera a la de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), cuyas principales líneas se pueden consultar en este trabajo de (Ventola, 2013a).

Hay que señalar que en contraposición a los medicamentos obtenidos por síntesis química, los medicamentos biotecnológicos, como los biosimilares, presentan una elevada complejidad en la estructura química y se obtienen a partir de un proceso

de fabricación, la tecnología recombinante, altamente sensible y muy sofisticado. Debido a estas particularidades, la regulación de acceso al mercado constituye una de las diferencias fundamentales entre los medicamentos biosimilares y las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG). En el caso de las EFG la autorización la realiza la agencia reguladora nacional cuando el fabricante demuestra que se trata del mismo principio activo que el innovador, que presenta la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el medicamento de referencia. Sin embargo, en el caso de los medicamentos biosimilares la autorización se encuentra centralizada en la EMA y se requieren de ensayos clínicos y toxicológicos destinados a establecer la eficacia y la seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados del biosimilar son comparables a los obtenidos por el medicamento de referencia. Las principales diferencias entre ambos procesos están recogidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre el desarrollo de EFG y biosimilares

| | EFG | Biosimilar |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Autorización | Nacional/DCP | Centralizado en EMA |
| Tiempo | 2-3 años | 6-7 años |
| Ensayos clínicos | Bioequivalencia en voluntarios sanos | Ensayos preclínicos y clínicos en pacientes |
| Ensayos toxicológicos | No | Sí |
| Farmacovigilancia | Normal | Especial |
| Coste i+D | 0,6-4 millones de € | 30-100 millones de € |

Fuente: (Almirall, 2007)

Son precisamente esos aspectos recogidos en la tabla 1 los que tienen especial repercusión en cuanto a las implicaciones económicas de los medicamentos biosimilares. En primer lugar, el coste de desarrollo de un medicamento biosimilar hace que las diferencias de precio entre el medicamento biotecnológico innovador y el medicamento biotecnológico biosimilar no sean comparables a las existentes entre las EFG y los medicamentos originales. Muchos expertos (Tadlock, 2007) han señalado que los biosimilares no proporcionan en la actualidad y no llegarán a hacerlo en el futuro la misma magnitud de ahorro que las EFG en las que se ha observado reducciones del precio por encima del 80% (Simoens, 2011, Simoens *et al.*, 2012). El

principal motivo para ello es la diferencia de costes en I+D, tal como refleja la tabla 1, aspecto por el que los ahorros de costes se están produciendo entre el 15% y el 35% (Calo-Fernandez and Martinez-Hurtado, 2012, Hirsch and Lyman, 2011, Simoens, 2011, Simoens *et al.*, 2012, Ventola, 2013b)

El otro aspecto diferenciador y especialmente útil en la evaluación económica es la obligatoriedad de realizar ensayos clínicos “head to head” frente al medicamento biotecnológico innovador. En este sentido y tal como señala (Domínguez-Gil Hurlé, 2010) en relación con la eficacia de los biosimilares hay que destacar las siguientes características:

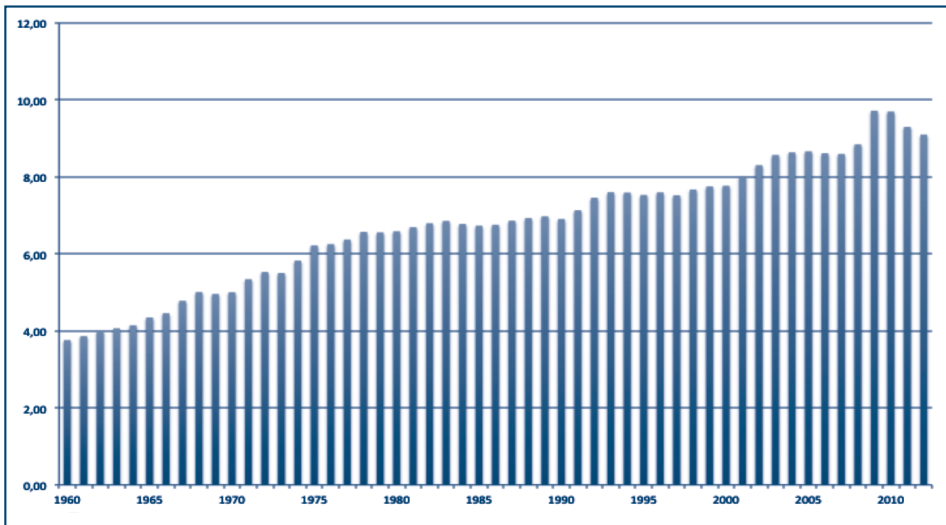
- La autorización por la EMA está apoyada en ensayos clínicos controlados frente al innovador utilizado como referencia.
- Los ensayos clínicos se desarrollan para una indicación determinada entre las autorizadas para el innovador. La autorización por la EMA puede llegar a extenderse a todas las indicaciones aprobadas para el innovador, aunque el procedimiento no es automático.
- El número de pacientes incluidos suele ser inferior a los utilizados en el desarrollo del innovador aunque del mismo orden que los incluidos en los biotecnológicos de segunda generación.

Son estos dos últimos aspectos sobre los que desarrollaremos este capítulo en relación al valor de los medicamentos biosimilares desde la óptica de la economía de la salud y de la evaluación económica. Empezaremos por determinar en el apartado segundo el tamaño del mercado de los medicamentos biológicos y cuál es el peso que dentro del mismo se prevé que tengan los medicamentos biosimilares. En el tercer apartado, nos centraremos en presentar un sencillo modelo gráfico para poner de manifiesto el valor social que los medicamentos biosimilares aportan al Sistema Nacional de Salud (SNS) español y presentaremos algunas estimaciones de los ahorros que los medicamentos biosimilares producirán en el gasto farmacéutico futuro y que implicaciones tienen para los principales actores del SNS: profesionales, decisores y pacientes. En el apartado cuarto abordaremos las implicaciones que tienen los biosimilares para la evaluación económica de medicamentos y cómo las principales agencias están evaluando este tipo de medicamentos. Por último terminaremos el capítulo con unas conclusiones sobre los aspectos más relevantes del trabajo y las implicaciones futuras que conllevará desde el punto de vista de la economía de la salud la paulatina generalización del uso de medicamentos biosimilares.

2. EL MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y SU EVOLUCIÓN FUTURA

El creciente control del gasto en atención sanitaria hace que cada vez exista mayor presión a la hora de decidir adoptar o aplicar una determinada tecnología sanitaria (prueba diagnóstica, intervención, medicamento, etc). En un entorno donde cada vez los recursos son más escasos, es esencial elegir entre las distintas alternativas posibles de forma racional. En este sentido, es indudable que el auge de la economía de la salud en los últimos 50 años está íntimamente ligado al notable aumento del gasto sanitario en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), tal como se aprecia en la Figura 1, ya que de 1960 a 2012 el porcentaje del gasto sanitario total como porcentaje del producto interior bruto (PIB) pasó del 3,79 al 9,11. Por tanto, en 52 años el peso del gasto en sanidad se ha incrementado más del doble en porcentaje del PIB.

Figura 1. El gasto sanitario total en porcentaje del PIB en la OCDE

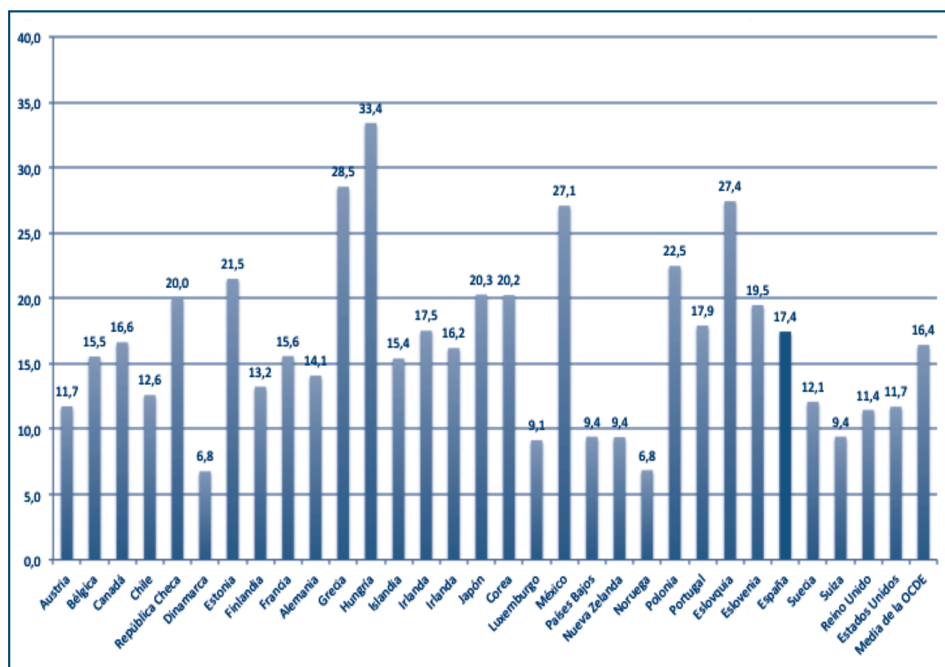


Fuente: Elaboración propia a partir de OECD Health Statistics 2013 (OCDE, 2013)

Una de las partidas que mayor peso tienen en todos los países de la OCDE es el gasto farmacéutico, tal como se recoge en la Figura 2 representa de promedio en la OCDE el 16,4%, siendo esta cifra superior al 20% si añadimos el gasto hospitalario no reflejado en la gráfica. Los datos para España muestran un valor superior a la

media, el 17,4%, cifra cercana al 25% si se incluyen los medicamentos de uso hospitalario, pero por debajo de los datos de los últimos años como consecuencia de las medidas de ajuste tomadas en nuestro país en el último quinquenio.

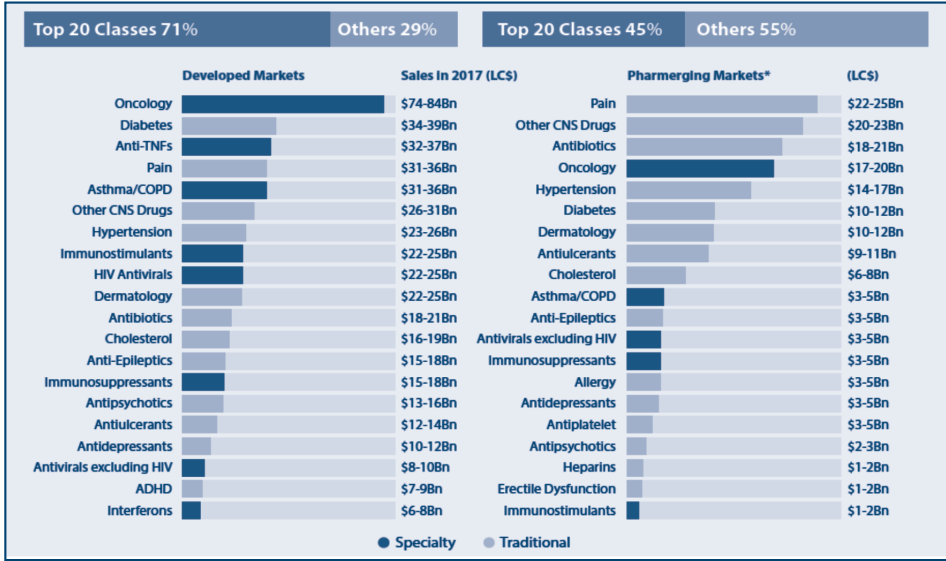
Figura 2. El gasto farmacéutico en porcentaje del gasto sanitario total en los diferentes países de la OCDE



Fuente: Elaboración propia a partir de OECD Health Statistics 2013 (OCDE, 2013)

En estos porcentajes cada es más importante el peso de los medicamentos biológicos. En la actualidad los medicamentos biológicos son ampliamente utilizados para tratar una gran variedad de patologías incluyendo, el cáncer, la anemia, la insuficiencia renal crónica, la artritis reumatoide y otras enfermedades inmunes. Por este motivo, la introducción de medicamentos biológicos ha tenido un impacto sustancial en oncología, nefrología, reumatología y en otras áreas de la práctica clínica. Esta tendencia se consolidará en el futuro debido a que son precisamente dichas áreas terapéuticas las que concentrarán en los países desarrollados el mayor gasto sanitario tal como recoge un reciente informe de IMS que se muestra en la Figura 3 (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013).

Figura 3. Niveles de gasto farmacéutico estimados en 2017 por área terapéutica en los mercados farmacéuticos desarrollados y emergentes



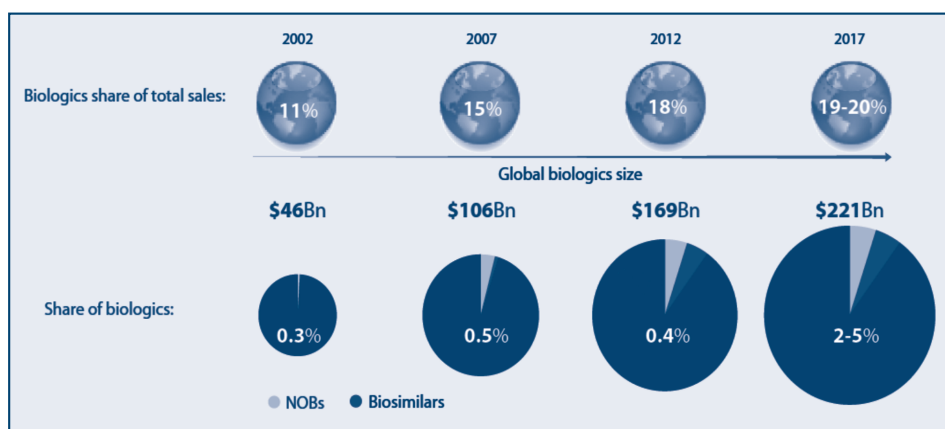
Fuente: (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013)

Si a estas tendencias en cuanto a la utilización presente y futura de los medicamentos biológicos añadimos que el precio de este tipo de medicamentos es elevado como consecuencia de los altos costes de investigación, desarrollo y fabricación tenemos que el impacto presupuestario que generan estos medicamentos en los diferentes sistemas nacionales de salud es cada vez más importante. En este sentido, el uso y el coste asociado con los productos biológicos se han incrementado notablemente en la última década en los países de la OCDE. Así, en EE.UU. en el año 2000 sólo uno de los 10 medicamentos más vendidos era un biológico, mientras que en 2008 cinco de los 10 medicamentos más vendidos eran biológicos. (Blackstone and Fuhr, 2012). En 2011 esta tendencia se ha consolidado, ya que 10 de los 15 medicamentos más vendidos son medicamentos biológicos (Hoffman *et al.*, 2012). A lo largo de 2012 se estima que las ventas totales de medicamentos biológicos se han incrementado un 8,2% en comparación a 2011, alcanzando los 117 miles de millones de U.S. dólares al final de 2012, representado el 13% del mercado farmacéutico mundial. Esta cifra se incrementará en 49 miles de millones de U.S. dólares hasta alcanzar al final de 2017 los 166 miles de millones de U.S. dólares de ventas totales de productos biológicos, lo que supondrá el 15% del mercado farmacéutico mundial (Internacional)

tional Market Analysis & Research Consulting, 2012). Se espera que la mayor parte de este crecimiento del mercado de medicamentos biológicos esté impulsado mayoritariamente por la utilización de los anticuerpos monoclonales.

Dentro del mercado total de medicamentos biológicos la cuota de mercado de los biosimilares todavía es reducida, aunque cada vez va cobrando una mayor importancia tal como se recoge en el informe de IMS resumido en la Figura 4.

Figura 4. Porcentaje de ventas de los medicamentos biológicos como porcentaje del total del mercado farmacéutico: 2002 a 2017



Fuente: (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013)

Así según el informe del IMS Institute for Healthcare Informatics el crecimiento del mercado de los medicamentos biológicos será mayor que el estimado anteriormente al incluir dentro del mercado los denominados “non-original biologics (NOBs)” o biológicos no originales que englobarían los medicamentos biológicos producidos en países con leyes menos rigurosas en cuanto a la protección de patentes y que por tanto producen copias que han sido aprobadas por legislaciones nacionales mucho menos exigentes en cuanto a los requisitos de seguridad y efectividad clínica y en los que normalmente no se han realizado estudios de comparabilidad y biosimilitud estrictos.

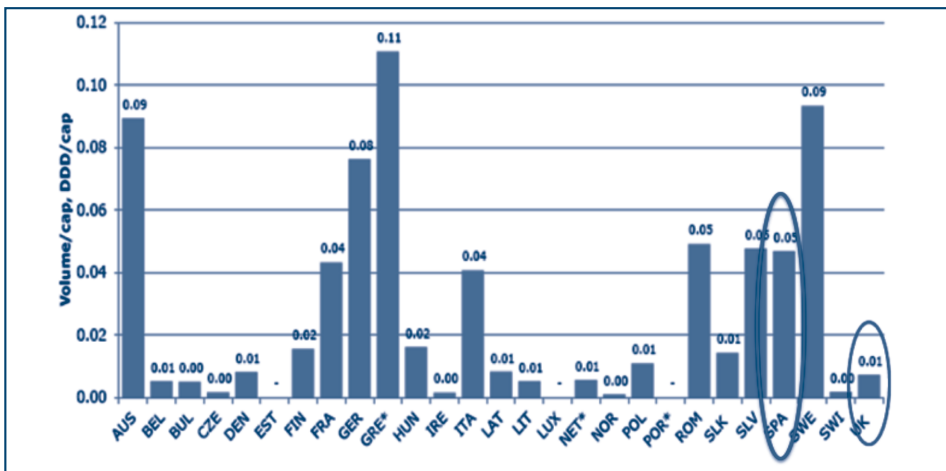
Teniendo en cuenta este hecho, los medicamentos biológicos continuarán superando el crecimiento general del gasto farmacéutico y se espera que representen un 19-20% del valor total del mercado farmacéutico en 2017. Este crecimiento está impulsado por los anticuerpos monoclonales y la insulina humana, ya que cuatro

de los cinco principales productos biológicos más usados en 2012 fueron anticuerpos monoclonales (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013).

En cuanto al desarrollo y el entorno de producción de medicamentos biológicos, tanto de innovadores como biosimilares, es cada vez más competitivo con una amplia gama de actores, que van desde pequeñas compañías independientes a grandes compañías farmacéuticas, en muchos casos del mismo capital que las compañías que producen los medicamentos biológicos innovadores.

Por otra parte, los altos precios asociados normalmente con los productos biológicos los han convertido en un objetivo prioritario en las políticas de contención del gasto farmacéutico de los Sistemas Sanitarios de los países industrializados, lo que ha fomentado la utilización de los medicamentos biosimilares, tanto en Europa como en los EE.UU. con el objetivo de incentivar la competencia, reducir el coste de estas terapias e incrementar el acceso de las mismas a los pacientes. Sin embargo, la penetración de los biosimilares es todavía modesta, representando el 0,5% del total del mercado de los medicamentos biológicos en los países desarrollados. Por otra parte la penetración es muy diferente, incluso en la Unión Europea, donde existe una gran heterogeneidad entre los diferentes países tal como muestra la Figura 5, donde podemos apreciar que España es el 6º país con mayor penetración, muy superior a la penetración que registra por ejemplo el Reino Unido.

Figura 5. Mercado de biosimilares en Europa. Ranking de país por volumen. DDD



Fuente: IMS. MIDAS 2011

Es evidente, que una mayor penetración de los medicamentos biosimilares tendría unos efectos positivos para los pacientes y los Sistemas Sanitarios. En el presente apartado intentaremos establecer un modelo sencillo para ilustrar el valor económico que los medicamentos biosimilares pueden tener.

3. EL VALOR DE LOS BIOSIMILARES PARA PARA LOS SISTEMAS SANITARIOS: UN SENCILLO MODELO DESDE LA ECONOMÍA DE LA SALUD

A partir de la década de los setenta del pasado siglo, el crecimiento del gasto sanitario ha permitido la entrada de los economistas en los problemas de la salud. Esta entrada se vio reforzada por las características propias del sector sanitario –altamente regulado y con frecuentes cambios en dicha regulación–, así como por la presencia de unas industrias suministradoras del sector, como la farmacéutica, con un papel muy destacado tanto en la financiación de la investigación como en la comunicación social. Las especiales características de la salud y de la atención sanitaria, con asimetrías en la información, incertidumbre, riesgo moral, incentivos y dificultades para la medición de la productividad, permitieron que los economistas viesan en la salud y en lo sanitario un campo muy interesante para aplicar los principios de su disciplina, teniendo desde entonces un auge creciente y continuo.

Una de las aplicaciones de la economía que ha tenido mayor trascendencia práctica ha sido, sin duda, la evaluación económica de las tecnologías sanitarias (TT.SS.). La evaluación económica de las TT.SS. es el procedimiento cuyo fin es examinar las consecuencias que tiene a corto y largo plazo la utilización de una tecnología sanitaria en los individuos y en la sociedad en su conjunto (Auray JP *et al.*, 1998). Por tanto, es necesario tener en cuenta la seguridad, la efectividad experimental y pragmática de una tecnología, su coste y su relación coste/efecto. Cuando la tecnología evaluada es un medicamento, utilizamos la palabra farmacoeconomía como sinónimo de evaluación económica de medicamentos.

En este sentido la evaluación económica trata de generar información dirigida a decisores que deben resolver la tensión existente entre incorporar novedades terapéuticas, generalmente más efectivas o más seguras y, por tanto, con un valor añadido o promesa de mejora de la salud y el bienestar de las personas que las reciban, pero que también exigen un mayor esfuerzo por parte del presupuesto sanitario y, por ende, de los recursos de la sociedad. Ello supone incorporar un criterio, bien

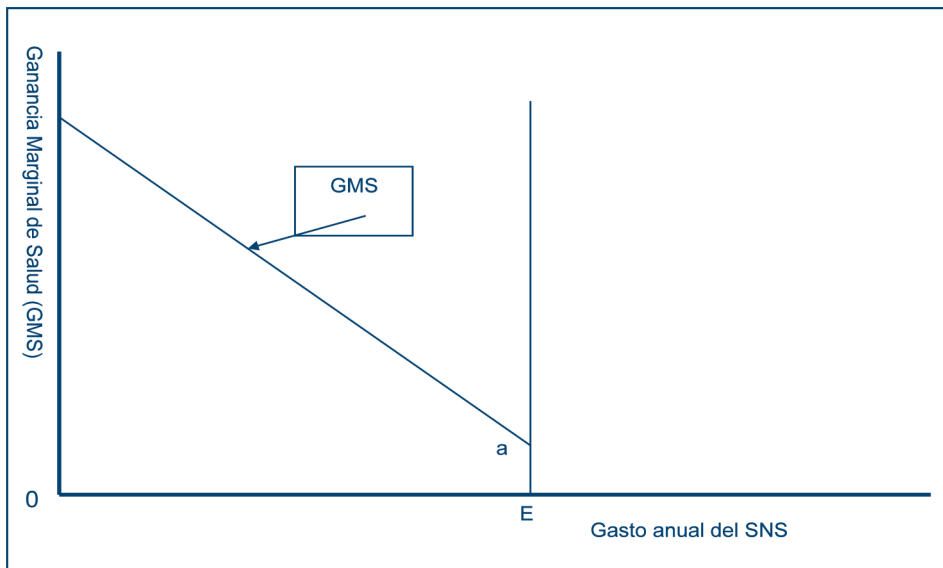
de manera explícita bien de manera implícita, sobre cuánto es razonable pagar más a cambio de una ganancia en salud (Hidalgo, 2012).

Por esta causa, el objetivo de la evaluación económica es maximizar los beneficios netos que se obtienen al adoptar una decisión más que la mera reducción de costes (Rovira J, 1995). Por ello, la economía de la salud y la farmacoeconomía no tienen como objetivo la contención o la reducción del gasto, sino obtener los máximos resultado de salud en la población dado un presupuesto fijo. Como bien señala David Cutler, economista de la salud de la Universidad de Harvard “no vamos a gastar menos, pero conseguir cómo obtener más valor para nuestro gasto sanitario será la gran cuestión del futuro”. Por ello, la economía es sinónimo de eficiencia y, por tanto, de bienestar. El despilfarro de recursos es siempre una ineficiencia reprochable en cualquier ámbito social, pero especialmente en materia sanitaria. Debido a ello, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta imprescindible en la toma de decisiones (Hidalgo A *et al.*, 2000).

Por tanto nos enfrentamos a dos realidades: por un lado un presupuesto fijo y limitado para hacer frente a las demandas ilimitadas de salud por parte de los ciudadanos. El objetivo de la evaluación económica como herramienta a la hora de priorizar tecnologías sanitarias es conseguir la mayor ganancia de salud para los ciudadanos a partir de un gasto sanitario fijo priorizando las tecnologías sanitarias que producen un mayor retorno en salud por euro gastado o invertido.

En este caso imaginemos que podemos ordenar todas las tecnologías sanitarias disponibles por el Sistema Nacional de Salud (SNS) en función de la ganancia marginal en salud que producen por euro gastado. De esta forma, elegiríamos primero aquellas tecnologías con mayor ganancia en salud por euro gastado, situadas a la izquierda y dejando a la derecha aquellas que menos valor aportan. En la Figura 6 la distancia 0E representa el agotamiento del presupuesto y la distancia aE representa la ganancia marginal de salud más baja que se puede financiar hasta agotar el presupuesto.

Figura 6. Asignación de TT.SS. dado un presupuesto fijo del SNS



Fuente: Elaboración propia.

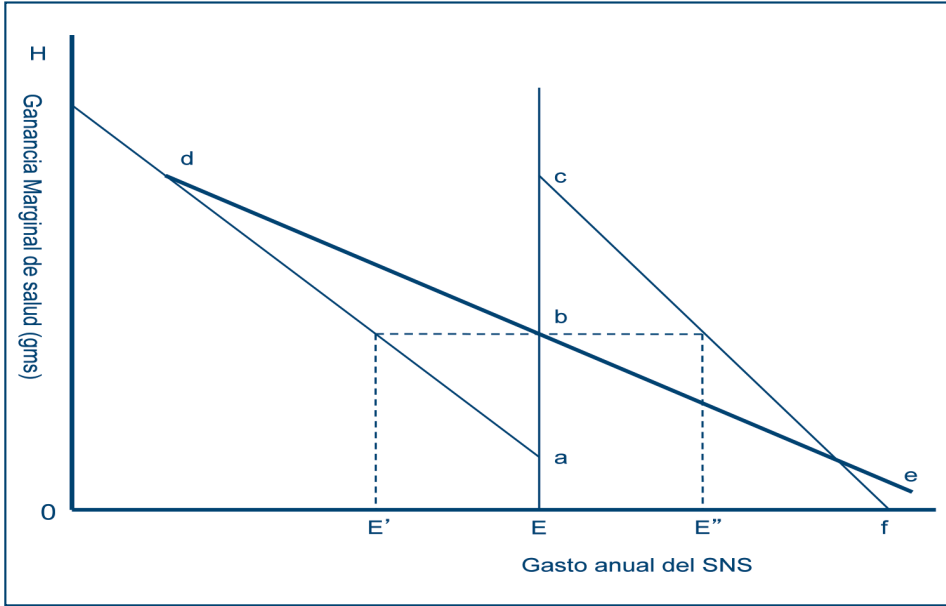
Supongamos que el presupuesto actual no se asigna de manera eficiente. Por este motivo hay algunas tecnologías eficientes que no se financian y algunas tecnologías ineficientes que en cambio si se financian. De esta forma, si priorizamos de forma eficiente con el mismo gasto anual obtendríamos una ganancia marginal de salud agregada mayor.

Tal como se recoge en la Figura 7 para mejorar la eficiencia deberíamos incorporar tecnologías con una $GMS > E_b$. La solución óptima es dejar de financiar tecnologías $E'E$ sobre la recta H_a y sustituirlos por tecnologías en EE'' sobre la recta cf . De esta forma, incrementaríamos las GMS que pasarían a estar delimitadas por la recta H_{db} en lugar de por la recta HA , representado el área del triángulo dba el incremento en las GMS obtenido al realizar una asignación eficiente de los recursos.

Un razonamiento similar al empleado es el que podemos realizar con la introducción de los medicamentos biosimilares. Partimos de una situación inicial representada por la Figura 6 y observamos qué sucede cuando aparecen los medicamentos biosimilares y se introducen en el SNS.

Figura 7.

Asignación eficiente de tecnologías sanitarias dado un presupuesto fijo del SNS



Fuente: Elaboración propia.

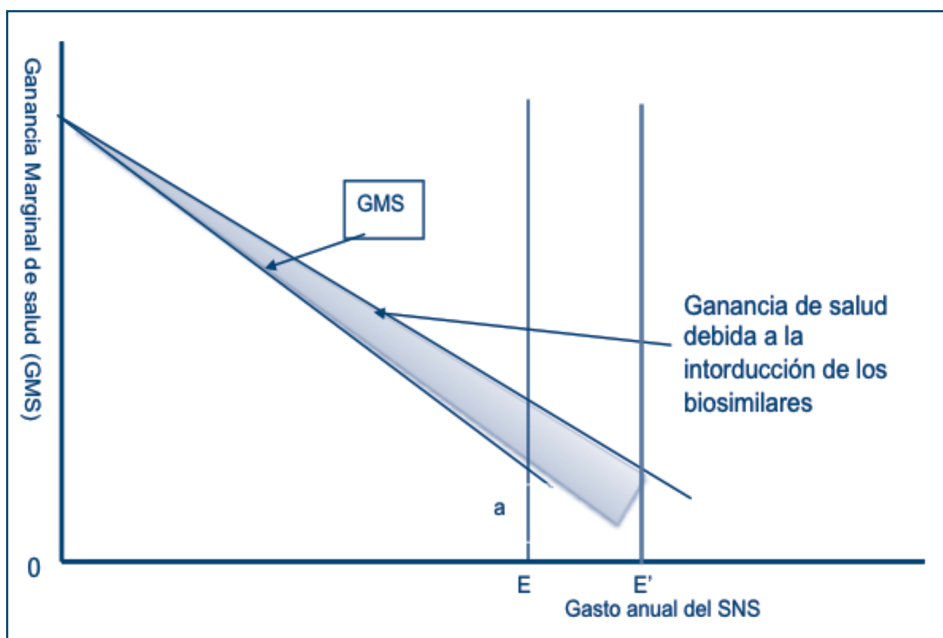
Lo que sabemos es que los medicamentos biosimilares deben costar menos que los productos innovadores, ya que han incurrido en unos costes de desarrollo y de producción inferiores. Por otra parte, los medicamentos biológicos innovadores debe ser capaces de competir con el menor precio que implican los biosimilares, ya que durante el periodo de exclusividad han debido recuperar el gasto de I+D y de capital necesario para la obtención del medicamento innovador. Por este motivo, la introducción de los medicamentos biosimilares supone una GMS agregada para la sociedad tal como se recoge en la Figura 8.

En primer lugar, la introducción de los medicamentos biosimilares supone una mayor eficiencia al obtener resultados de salud iguales que los medicamentos innovadores pero a un coste inferior, lo que supone que la ganancia marginal de salud por euro gastado es superior en el caso de los biosimilares, tanto por el efecto de éstos como por la reducción de precio que los medicamentos innovadores realizarán para competir con los biosimilares. El resultado es un desplazamiento de la recta hacia arriba como consecuencia de unas mayores GMS para los patologías donde se utilicen

medicamentos biológicos y existan biosimilares. Por otra parte, al reducir el coste de tratamiento de estas patologías se pueden tratar más pacientes y se pueden introducir más tratamientos con lo que el punto de saturación del presupuesto se traslada hacia la izquierda, haciendo que las GMS agregadas se incrementen también por esta vía.

Figura 8.

Ganancia de salud debida a la introducción de los medicamentos biosimilares



Fuente: Elaboración propia.

Este planteamiento teórico se ha visto corroborado en la realidad. Así en la Unión Europea la sustitución de los medicamentos biológicos innovadores por los medicamentos biosimilares ha supuesto un ahorro promedio del 35% en la UE, estimándose un ahorro entre los 11,8 y los 33,4 miles de millones de euros entre el año 2007 y 2020 sólo en 8 países de la Unión Europea entre los que esta España. Más concretamente, cerca de 2 miles de millones de euros pueden ahorrarse al año en la UE si se sustituyen por biosimilares los 7 principales medicamentos biotecnológicos que cuentan con un biosimilar (British Generic Manufacturers Association (BGMA), 2013). Resultados similares se obtienen en EE.UU. donde se han antici-

pado ahorros de 25 miles de millones de U.S dólares por el uso de biosimilares a lo largo de la década 2009-2018 (United States Congressional Budget Office, 2008). Igualmente se ha estimado que la introducción de biosimilares supondría un ahorro de 3 miles de millones de U.S. dólares para Medicare Part B hasta el año 2016 (Barlas, 2012). Parece claro que el valor de los medicamentos biosimilares es incuestionable, ya que suponen una alternativa eficiente y permiten el acceso a terapias costosas a un mayor número de pacientes generando un aumento de la ganancia marginal de salud agregada para las sociedades.

Una vez analizada la contribución en términos de valor vamos a ver las implicaciones que tiene la utilización de los medicamentos biosimilares para la evaluación económica.

4. LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Para poder llevar a cabo un análisis de la evaluación económica es necesario cuantificar los costes de los tratamientos que estamos evaluando y los resultados que producen sobre la salud de los pacientes. Es precisamente la forma de medición de los resultados sobre la salud la que determinará el tipo de análisis de evaluación económica que vamos a llevar a cabo. Las posibilidades son las que se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Tipos de análisis de evaluación económica

| Tipo de análisis | Medida de los costes | Medida de los efectos |
|------------------------|----------------------|------------------------------|
| Coste-beneficio | Unidades monetarias | Unidades monetarias |
| Coste-efectividad | Unidades monetarias | Unidades clínicas habituales |
| Coste-utilidad | Unidades monetarias | Cantidad y calidad de vida |
| Minimización de costes | Unidades monetarias | Efectos equivalentes |

Fuente: (Hidalgo A *et al.*, 2000).

Las posibilidades son las siguientes: análisis de minimización de costes (AMC), análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU) y análisis coste-beneficio (ACB). Estos cuatro tipos de análisis comparten, por tanto, el tipo de medición sobre

los recursos. Los costes siempre se miden en unidades monetarias, y se podrán recoger costes directos, costes indirectos y costes intangibles. Las diferencias entre los distintos tipos de estudios de evaluación económica radican, pues, en cómo medimos los efectos sobre la salud. Para comprender mejor las consecuencias que tiene la medición de los efectos sobre la salud en el tipo de análisis de evaluación económica, tenemos que diferenciar entre si las alternativas tienen la misma efectividad o no. Si estamos comparando tratamientos o alternativas que tienen la misma efectividad, entonces estaremos ante un AMC. Hay que recalcar que, en este caso, las diferencias sólo pueden deberse a una diferencia en el empleo de recursos; sin embargo, esto no significa que no se midiesen los efectos sobre la salud, sino que en este caso los efectos son idénticos, tal como debe demostrar la evidencia clínica. Cuando los efectos sobre la salud son diferentes, podremos medir los resultados en unidades naturales o medidas clínicas, en medidas de utilidad o en unidades monetarias. En el primer caso, estamos realizando un ACE; en el segundo caso llevaríamos a cabo un ACU; y en el tercero, un ACB.

En términos de evaluación económica, los medicamentos biosimilares son iguales que cualquier otro medicamento, ya que en su coste debe estar incorporado no sólo su precio sino el coste de los efectos adversos. Los ensayos clínicos requeridos por la EMA ofrecen información sobre los efectos adversos y permiten incorporar su coste a los modelos de evaluación económica.

Esta relación beneficio riesgo es la que tienen en cuenta las agencias reguladoras a la hora de autorizar o no el medicamento biosimilar. Por otra parte, los mismos ensayos clínicos que exige la EMA permiten identificar si los resultados de salud entre el biosimilar y el medicamento innovador, incluyendo los posibles perfiles de efectos adversos, son mayores iguales o menores, incorporando estos resultados a los modelos de evaluación económica.

Lo que resulta evidente es que en el caso de los medicamentos biosimilares, debido a la normativa de la EMA se cuenta con ensayos clínicos “head to head” con lo que se pueden realizar comparaciones directas, evitando el posible sesgo que implica la utilización de las comparaciones indirectas. Es decir, para los medicamentos biosimilares contamos con resultados frente al medicamento biológico innovador, hecho que mucha veces no sucede con dos medicamentos biológicos innovadores, por ejemplos dos anti-TNFs innovadores para la artritis reumatoide que para evaluarlos económicamente se deben emplear las comparaciones indirectas, ya que

en sus ensayos clínicos no se han comparado entre sí, sino que cada uno se ha comparado frente a metotrexato.

Dos recientes trabajos analizan detalladamente estos aspectos de comparabilidad y costes (Simoens *et al.*, 2012), así como los aspectos relacionados con los medicamentos biosimilares y los análisis coste-efectividad (Simoens, 2011). Tal como hemos señalado los aspectos esenciales a la hora de evaluar un medicamento biológico innovador frente a un medicamento biosimilar son la efectividad relativa de uno frente a otro y los costes relativos de ambos.

En relación a la efectividad relativa hay varios aspectos que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, si bien los datos de la EMA exigen un ensayo clínico con al menos 6 meses de duración, siendo el comparador el medicamento biológico innovador (European Medicines Agency, 2006). Esto implica que en la práctica los datos que se obtienen tienen un horizonte temporal demasiado corto, ya que el principal efecto adverso que se puede presentar, la inmunogenicidad, aunque es bastante raro no se puede predecir y necesita un seguimiento temporal mucho más prolongado. Por este motivo, en la práctica los resultados muestran que habitualmente el biosimilar tiene resultados similares al innovador, pudiendo presentar a veces resultados incluso superiores, debido al llamado efecto “bio-better” (De Mora and Torres, 2010). Este efecto se basa en que el proceso de fabricación del biosimilar se realiza 20 años después de la obtención del medicamento innovador, lo que implica que el laboratorio fabricante puede utilizar un proceso técnicamente mejor y obtener un producto mejorado.

Por otra parte, si bien los datos requeridos para la autorización se obtienen de la comparación directa del innovador y del biosimilar, existen aspectos que dificultan la evaluación económica a partir de dichos datos. En primer término, las agencias reguladoras exigen datos de eficacia, mientras que las instituciones responsables del reembolso (pagadores, financiadores de los Sistemas Sanitarios) necesitan datos de efectividad, es decir, obtenidos de la práctica clínica real y no de los ensayos clínicos. Por otro lado, los ensayos clínicos llevados a cabo con el propósito de conseguir la autorización se centran habitualmente en variables subrogadas, mientras que los financiadores de los Sistemas Sanitarios necesitan variables principales como mortalidad o calidad de vida. Por este motivo, los medicamentos biosimilares no están exentos de los problemas que afectan a cualquier tipo de medicamento cuando se trata de decidir sobre la financiación o no del mismo a partir de datos obtenidos de ensayos clínicos con horizontes temporales muy reducidos.

Respecto a los costes relativos, ya hemos visto en el apartado anterior que los precios de adquisición de los medicamentos biosimilares son inferiores a los medicamentos innovadores, aunque estos pueden reducir igualmente sus precios. En cualquier caso, los estudios de costes deben incluir no sólo las diferencias en el coste de adquisición del medicamento sino todos los costes asociados con las terapias biológicas, incluido el manejo de los eventos adversos. Sin embargo, al igual que ocurría en el caso de los resultados en salud, para poder cuantificar adecuadamente estas diferencias son necesarios estudios a medio y largo plazo.

En resumen, si no existen diferencias de eficacia y/o de efectividad el análisis que se realizará en la práctica será el AMC, mientras que si los ensayos clínicos o los estudios observacionales identifican diferencias de eficacia o efectividad se deberá llevar a cabo un ACE, si los resultados vienen expresados en unidades clínicas, o un ACU, si los resultados se expresan en años de vida ajustados por la calidad.

Tanto en los ACE como en los ACU la regla de decisión entre dos alternativas es calcular la ratio coste-efectividad o utilidad incremental (RCEI ó RCUI) entre la alternativa A (innovador) y la alternativa B (biosimilar), que indica el desembolso en euros necesario que hay que realizar para conseguir una unidad adicional de efectividad o un QALY, respectivamente:

$$RCEI = \frac{Coste_A - Coste_B}{Efectividad_A - Efectividad_B} \quad \text{ó} \quad RCUI = \frac{Coste_A - Coste_B}{QALY_A - QALY_B}$$

Esta ratio es la que utilizan agencias como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para decidir si financian o no un medicamento, en función del coste por QALY que se obtenga, estando el umbral de eficiencia en los 30.000 euros por QALY. Como se ha comentado anteriormente este tipo de análisis es el más empleado por las agencias de evaluación de tecnologías y por los decisores. Sin embargo, su empleo y sus recomendaciones están sujetos a la disponibilidad a pagar por un año de vida ajustado a la calidad por parte de los sistemas nacionales de salud, las empresas sanitarias o la sociedad.

El primer aspecto que tenemos que tener en cuenta es que la introducción de los biosimilares puede suponer que tratamientos no eficientes, es decir, por encima del umbral de los 30.000 €/QALY, con la introducción de los biosimilares, la reducción de su precio permita alcanzar RCUI por debajo de los 30.000 €/QALY.

Hasta la fecha si analizamos las diferentes evaluaciones llevadas a cabo por diferentes agencias de evaluación tanto en el caso de la anemia (Scottish Medicines Consortium, 2010), como en el de la neutropenia febril (Scottish Medicines Consortium, 2009) o en el de la hormona de crecimiento (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010) las agencias consideraron que los ensayos clínicos demostraban misma eficacia y las tres evaluaciones se realizaron mediante un AMC, recomendando en los tres casos el uso del medicamento biológico biosimilar frente al medicamento innovador.

En resumen, los medicamentos biosimilares no presentan particularidades en lo relativo a la evaluación económica, siendo esencial estudiar los costes y efectividad relativa para poder llevar a cabo una correcta evaluación económica. En este sentido, los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo para obtener la autorización de la EMA no parecen ser suficientes para tomar decisiones sobre precio y reembolso, siendo necesario llevar a cabo estudios observacionales y modelos de evaluación económica para poder recoger adecuadamente los efectos a largo plazo tanto en los recursos como en los resultados en salud.

Hasta la fecha, las evaluaciones económicas llevadas a cabo por agencias de evaluación de tecnología sanitarias han considerado que los efectos sobre la salud del medicamento innovador y el biosimilar eran idénticos, decantándose por un análisis de minimización de costes, donde la alternativa del biosimilar era la recomendada por la agencia.

5. CONCLUSIONES

Los medicamentos biosimilares aportan valor a los Sistemas Sanitarios, al permitir maximizar las ganancias marginales de salud de la sociedad. Las fuentes de eficiencia se basan en dos efectos: la reducción de los precios hace que la ganancia neta por euro gastado se incremente, lo que supone que gastando una menor cantidad de presupuesto se consigan unos resultados en salud superiores. Por otra parte, la reducción de costes en terapias que cada vez son utilizadas por más pacientes hace que se liberen del presupuesto recursos que sirven para poder financiar más terapias y hacer que el número de pacientes que se benefician de los tratamientos biotecnológicos sea mayor.

Estos beneficios se han cuantificado tanto en Europa como en EE.UU., estimándose un ahorro entre los 11,8 y los 33,4 miles de millones de euros entre el año 2007 y 2020 sólo en 8 países de la Unión Europea entre los que esta España y 25 miles de millones de U.S dólares en EE.UU. a lo largo de la década 2009-2018.

Aunque los altos precios asociados normalmente con los productos biológicos los han convertido en un objetivo prioritario en las políticas de contención del gasto farmacéutico de los Sistemas Sanitarios de los países industrializados. El contexto de crisis económica y el escenario actual de contención de gastos favorece el fomento de la utilización de los medicamentos biosimilares, tanto en Europa como en los EE.UU. con el objetivo de incrementar la competencia, reducir el coste de las terapias biológicas e incrementar el acceso de las mismas a los pacientes. Sin embargo, la penetración de los biosimilares es todavía modesta, representando el 0,5% del total del mercado de los medicamentos biológicos en los países desarrollados. Además su penetración en los distintos países es muy heterogénea. Resulta evidente que existen factores que están frenando la utilización de los medicamentos biosimilares en los Sistemas Sanitarios.

En este sentido, los datos de efectividad y seguridad de los primeros biosimilares permitirán evaluar los resultados a medio y largo plazo de este tipo de medicamentos. Este punto es esencial para poder llevar a cabo una buena evaluación económica de este tipo de productos. En este sentido, las decisiones tomadas a cabo hasta la fecha se han basado en resultados de eficacia con horizontes temporales relativamente pequeños. Resulta necesario comprobar mediante estudios observacionales si el supuesto de igualdad de resultados de salud se mantiene o no con estudios observacionales adecuados. De esta forma, se podrá comprobar si la elección del análisis de minimización de costes por parte de las agencias reguladoras es una elección correcta.

BIBLIOGRAFÍA

- ALMIRALL, M. 2007. Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares. *JANO*, 1661, 36-38.
- AURAY JP, BÉRESNIAK A, CLAVERANNE JP, DURU G & C., M. 1998. *Diccionario comentado de economía de la salud*, Barcelona, Masson.
- BARLAS, S. 2012. FDA Readies New Guidance and User Fee Program for Biosimilars: Drug interchangeability and user fees are contentious issues the FDA must resolve. Is the FDA up to the task? *Biotechnol Healthc*, 9, 28-9.
- BLACKSTONE, E. A. & FUHR, J. P., JR. 2012. Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed?: The creation of an FDA approval pathway for biosimilars is complex and fraught with hazard. Yes, innovation and market competition are at stake. But so are efficacy and patient safety. *Biotechnol Healthc*, 9, 24-7.
- BRITISH GENERIC MANUFACTURERS ASSOCIATION (BGMA) 2013. Biosimilar medicines: Maximising benefits for patients and the NHS. *In: BGMA (ed.)*. London.
- CALO-FERNANDEZ, B. & MARTINEZ-HURTADO, J. L. 2012. Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market. *Pharmaceuticals (Basel)*, 5, 1393-408.
- DE MORA, F. & TORRES, R. 2010. Biotechnology-derived medicines: what are they? A pharmacological and a historical perspective. *J Generic Med*, 7(2), 145-157.
- DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, A. 2010. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste. *Farm Hosp*, 34(Supl 1), 25-28.
- DROANTES CALDERON, B. 2009. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp*, 33(4), 181-182.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2006. Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin.
- HIDALGO, A. 2012. Guías de evaluación económica de medicamentos y entidades u organismos evaluadores *Cuadernos de Evaluación Sanitaria*, 3, 42-65.

HIDALGO A, CORUGEDO I & DEL LLANO J 2000. *Economía de la salud*, Madrid, Ediciones Pirámide.

HIRSCH, B. R. & LYMAN, G. H. 2011. Biosimilars: are they ready for primetime in the United States? *J Natl Compr Canc Netw*, 9, 934-42; quiz 943.

HOFFMAN, J. M., LI, E., DOLORESCO, F., MATUSIAK, L., HUNKLER, R. J., SHAH, N. D., VERMEULEN, L. C. & SCHUMOCK, G. T. 2012. Projecting future drug expenditures--2012. *Am J Health Syst Pharm*, 69, 405-21.

IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS 2013. *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2017*. Parsippany.

INTERNATIONAL MARKET ANALYSIS & RESEARCH CONSULTING 2012.

Global Biopharmaceutical Market Report & Forecast (2012-2017).

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE 2010. Human Growth Hormone (Somatropin) for the Treatment of Growth Failure in Children (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 42). *In: EXCELLENCE.*, N. I. F. H. A. C. (ed.).

OCDE 2013. *OECD Health Statistics 2013*. Paris.

ROVIRA J 1995. Temas controvertidos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *In: SACRISTÁN JA, BADÍA X & J., R. (eds.) Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM 2009. Ratiograstim. *In: CONSORTIUM, S. M. (ed.)*.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM 2010. Epoetin Zeta. *In: CONSORTIUM, S. M. (ed.)*.

SIMOENS, S. 2011. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res*, 3, 29-36.

SIMOENS, S., VERBEKEN, G. & HUYS, I. 2012. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol*, 7, 227-31.

TADLOCK, C. 2007. Challenges in the anticipation of biosimilars: how must a P&T committee gear up? *Manag Care Interface*, 20, 12, 14.

UNITED STATES CONGRESSIONAL BUDGET OFFICE 2008. Cost estimate S. 1695. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007. Washington: U.S. Congressional Budget Office.

VENTOLA, C. L. 2013a. Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T*, 38, 270-87.

VENTOLA, C. L. 2013b. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. *P T*, 38, 329-35.

MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA

| Josep Monterde Junyent · Carmen Alerany Pardo |

JOSEP MONTERDE JUNYENT

Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona, Especialista en Farmacia Hospitalaria. En la actualidad Chairman de la Asserta Foundation, *Knowledge for Sustainable Healthcare*. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron desde 1998. Director de Serveis Clínics Centrals del Hospital Universitari Vall d'Hebron hasta 2012. Ha sido profesor asociado de la Universidad de Barcelona y de la Universidad de Montevideo hasta 2012. Vicepresidente de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears hasta 2012. Director de Servicios Farmacéuticos de los Hospitales Municipales de Barcelona hasta 1998. Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Autor o coautor de numerosos artículos científicos y libros. Vinculado como investigador en diversos proyectos de investigación en servicios sanitarios. Ha participado en diversos comités profesionales tanto hospitalarios como institucionales entre los que destacan: asesor de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad, Consejo Asesor de farmacia hospitalaria de la Generalitat de Catalunya, Consejo Asesor de Farmacia del Institut d'Estudis de la Salut.

CARMEN ALERANY PARDO

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Barcelona (1981), especialista en Farmacia Hospitalaria (1987) y Máster en Calidad Asistencial por la Universidad Autónoma de Barcelona (2001). En la actualidad Jefe de Sección y Coordinadora de Gestión y Calidad del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Autora o coautora de numerosos artículos científicos y libros. Vinculada i en diversos proyectos de investigación relacionados con el estudio y utilización de medicamentos. Forma parte de numerosos comités y comisiones intrahospitalarios e institucionales entre los que destaca: Comisión de Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Comisión de Farmacoterapéutica del Institut Català de La Salut, Comité de Evaluación de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria (CAMHDA) del Servei Català de la Salut, Comité Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad (CATFAC) del Servei Català de la Salut.

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la definición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los medicamentos biotecnológicos, son medicamentos biológicos, que pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpo, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, vacunas, etc., que comparten la característica de ser productos medicinales obtenidos a partir de técnicas de biotecnología (rDNA, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.) (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2005).

Con la finalización de las patentes y de otros derechos de propiedad intelectual de los fármacos biológicos innovadores, se ha despejado el camino a los fármacos biosimilares y se les ha dado la oportunidad, de introducirse en el mercado y aumentar así, la competencia entre los fabricantes de productos biológicos. Sin embargo, las características de los medicamentos biosimilares, especialmente la naturaleza de su proceso de producción y la necesidad de garantizar la seguridad del paciente, hacen que se requiera de un proceso de desarrollo más amplio y prolongado para su autorización, que el que se precisa en el caso de los genéricos convencionales, esto es debido a que los medicamentos biosimilares, al igual que los medicamentos biológicos innovadores, son proteínas con un tamaño superior a las moléculas de síntesis química, complejas e inestables, este hecho dificulta la posibilidad de reproducirlas estructuralmente con exactitud. (De Mora F, 2011).

La Agencia Europea del Medicamento define como “biosimilares” a los productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, cuya patente y exclusividad han expirado, producidos por un fabricante diferente, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos (European Medicines Agency, 2012).

Debemos diferenciar claramente entre un medicamento biosimilar, fabricado a partir de una línea única de las células vivas, que tiene una estructura molecular compleja que hace que sea imposible garantizar una copia idéntica y los medicamentos genéricos, moléculas de un menor tamaño, que tienen una estructura simple y pue-

den ser fabricados mediante procesos químicos que aseguran que las copias de estos medicamentos sean idénticas al original (Simoens S, 2011).

2. LA CRECIENTE DEMANDA DE LOS FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS

Los medicamentos biotecnológicos han realizado contribuciones sustanciales a la mejora de la eficacia de los tratamientos en múltiples patologías como el cáncer, la esclerosis múltiple, la diabetes o algunas enfermedades raras, y se espera que sigan haciéndolo en el futuro (Avidor Y, Mabweesh NJ, 2003 *et al.*), sin embargo, estos beneficios vienen acompañados de un aumento considerable de los costes de tratamiento, que amenaza la accesibilidad y la sostenibilidad económica de los sistemas de salud.

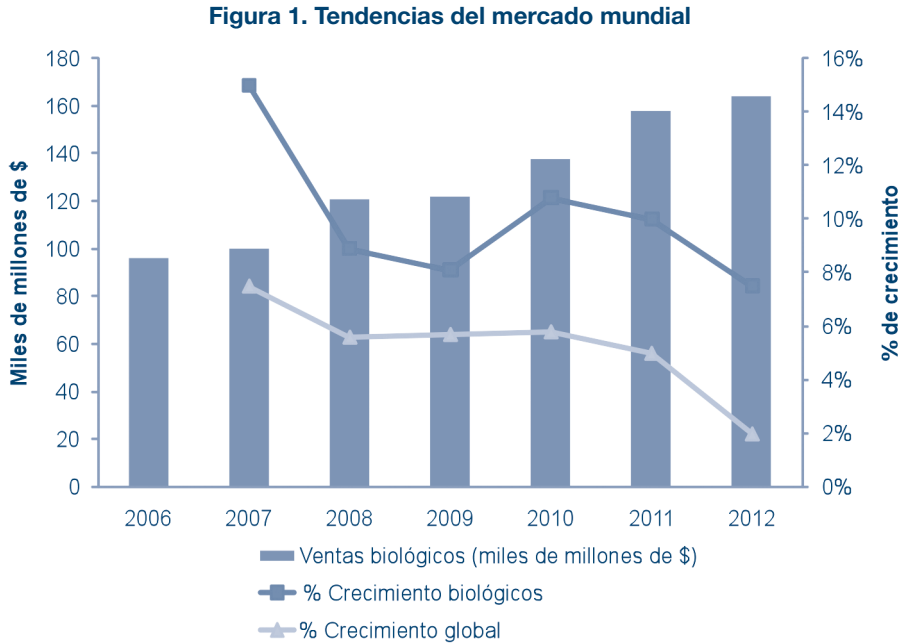
El coste de tratamiento con un medicamento biotecnológico, que puede representar decenas de miles de euros por paciente y año en el caso de los anticuerpos monoclonales e incluso llegar, en ocasiones, a situarse por encima de los 100.000 € cuando hablamos de ciertas patologías, explica en parte que se haya incrementado, extraordinariamente, la factura farmacéutica, principalmente en los hospitales que es donde, en la mayoría de los países, se prescriben y dispensan más del 90% de estos productos (De Mora F, 2011).

En 2010, los 6 primeros fármacos biotecnológicos, entre los que se encontraban bevacizumab e infliximab, ya consumían el 43% del presupuesto de medicamentos de la parte B del programa Medicare, en EEUU, que es la que cubre las visitas al médico y los servicios a los pacientes ambulatorios (So AD, Katz SL, 2010).

Los fármacos biológicos constituyen un segmento de rápido crecimiento del mercado farmacéutico. En el año 2000, sólo uno de los 10 fármacos con mayores ventas en todo el mundo era un biológico, mientras que en 2008 la mitad de los productos más vendidos en todo el mundo ya eran fármacos biológicos, alcanzándose unas ventas, en Europa, de 60 mil millones de euros y de aproximadamente 70 mil millones de dólares en los Estados Unidos (Blackstone EA, Fuhr JP, 2012), (Haustein R, de Millas C, *et al.*), superando así las previsiones de la Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PHRMA), que consideraba que esta cifra se alcanzaría en 2010 (Dorantes B, Montes IM, 2010).

En 2012, la evolución de los fármacos biológicos fue casi el doble que la del resto

de fármacos, situándose en un crecimiento de un 8% a nivel mundial versus el 2% alcanzado por el resto. **Figura 1.**



Fuente: IMS Health

Según el IMS (Institute for Healthcare Informatics), el mercado de fármacos biotecnológicos era, en 2010, de 138 mil millones de dólares, una sexta parte del mercado farmacéutico global, y la previsión de este Instituto es que, en los próximos cinco años, el mercado de estos fármacos, llegue a los 200 mil millones de dólares, con una tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC) de entre el 6% y el 9% (Vendrell M, 2009).

Este crecimiento se ha debido, principalmente, a sustancias como la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica o pacientes oncológicos, la insulina para pacientes diabéticos, la somatropina para los trastornos del crecimiento, los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) para la neutropenia inducida por quimioterapia, los interferones para esclerosis múltiple o hepatitis C, y los anticuerpos monoclonales empleados, mayoritariamente, en cáncer o en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes como el rituximab, adalimumab; y el futuro depara la aparición de más medicamentos biotecnológicos. Según PhRMA, en 2006 había 418 medicamentos biológicos

en diferentes fases de desarrollo y de ensayos clínicos, mientras que en 2008 su número ascendió a 633 (Dorantes B, Montes IM, 2010), y en 2013 el número de moléculas biológicas en investigación era de 907 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA's), 2013).

Pero, aunque por un lado están apareciendo nuevas moléculas, por otro lado, la caída de las patentes de las moléculas más antiguas abre el camino a la entrada de los fármacos biosimilares.

3. PAPEL DE LOS BIOSIMILARES

A efectos económicos, la principal diferencia entre los medicamentos biológicos y los químicos o tradicionales radica en los gastos de investigación. Por la complejidad de la molécula, los fármacos biotecnológicos requieren de una mayor inversión y tiempo de desarrollo, que acaban repercutiendo en el precio final del producto. La inversión para el desarrollo de un fármaco genérico oscila entre 3-6 millones de euros mientras que para los biosimilares hablamos de inversiones entre 100-200 millones de euros, y el tiempo de desarrollo de un medicamento biosimilar es de 5 a 8 años (que consta de 1-2 años para la biología celular, 1 año para el análisis de procesos, 2-4 años de estudios clínicos y de 1 año para la aprobación de comercialización), en comparación con los 3 años, que como media se requieren para un medicamento genérico (Declerck PJ, Simoens S, 2012).

Según datos de IMS, 2013 es el último año en el que el mercado de los medicamentos genéricos continúe creciendo, con una previsión de una desaceleración del crecimiento que pasará del 30 (en 2013), a un crecimiento estable de un 4%. Por tanto, el ahorro derivado de la utilización de los medicamentos genéricos tradicionales no será suficiente para modular el ritmo de crecimiento del gasto farmacéutico.

De hecho, el elevado impacto económico de la introducción de los productos biológicos supone una carga adicional para los sistemas sanitarios, y en un contexto de restricción presupuestaria, obliga a la aplicación de medidas de reducción de costes en otras áreas de prestación de la asistencia sanitaria. A nivel de los países desarrollados, se espera que los fármacos biosimilares sean una de las herramientas fundamentales para continuar reduciendo el coste medio de los tratamientos y así contribuir a la sostenibilidad en las economías desarrolladas.

En la Unión Europea (UE), las primeras patentes de productos biofarmacéuticos expiraron en 2001, y los primeros medicamentos biosimilares fueron aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en abril de 2006, pero la aparición de los fármacos biosimilares generó unas expectativas que finalmente no se han cumplido.

En 2007, se esperaba que en 2011 los biosimilares tuvieran, en la Unión Europea, un mercado de 16 mil millones de dólares (Sensabaugh S, 2007) pero estas cifras no se alcanzaron, y en 2011 los fármacos biosimilares solo representaron 600 millones de dólares a nivel mundial (Roger SD, Goldsmith D, 2008). Según un informe de IMS se espera que en 2017 la aportación de los biosimilares se sitúe, a nivel mundial, entre los 2.000 y los 2.500 millones de dólares, lo que representaría entre el 1% y el 1,25% del total de los fármacos biotecnológicos (Vendrell M, 2009).

Se estima que, en Europa, una reducción del precio de los productos biológicos del 20% podría tener como consecuencia un ahorro anual superior a 1.800 millones de euros (Shepard A, 2010), (Haustein R, de Millas C, *et al.*). Aunque, en un estudio realizado por Olry de Labry A *et al.*, (Olry de Labry A, Gimenez E *et al.*, 2013) se observa que el precio de los biosimilares no logra alcanzar la tasa de descuento lograda con los fármacos genéricos.

Una de las razones por la que se ha producido esta discrepancia ha sido la tendencia a creer que existía un paralelismo entre fármacos genéricos y fármacos biosimilares, no siendo en la realidad así.

3.1. Distribución del mercado de biosimilares

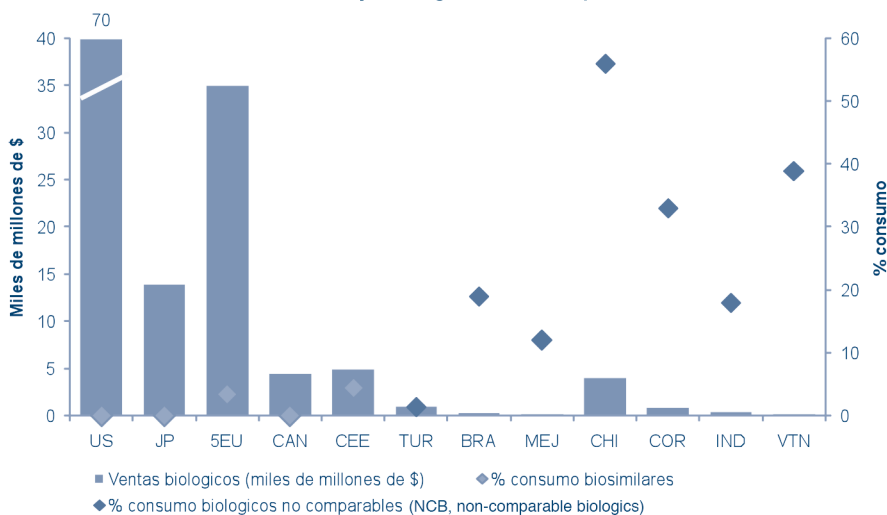
Geográficamente, el mercado de los productos biológicos y biosimilares se divide en tres grupos distintos: los Estados Unidos, el resto de las economías avanzadas (Europa, Japón, Australia y Canadá) y los mercados farmacéuticos emergentes. Los Estados Unidos representan la mayor parte del gasto mundial en productos biológicos y, aunque de momento no existe ningún biosimilar en el mercado, su mercado potencial es muy elevado (Roger SD, Goldsmith D, 2008).

En el caso de las economías avanzadas, Europa es donde el marco regulatorio para los biosimilares está más establecido, y donde existen más productos comercializados, pero también es donde la tasa de penetración de estos fármacos ha sido,

en general, más lenta, aunque como veremos más adelante ésta varía considerablemente entre los diferentes estados de la Unión. Como contraposición se encuentra Japón, donde las directrices para los biosimilares se han establecido recientemente, siguiendo los principios del marco de la Unión Europea, la epoetina alfa biosimilar ya ha asumido, en un periodo de un año, la cuarta parte del mercado en volumen de ventas.

Algunas de las tasas más altas de crecimiento para productos biológicos se encuentran, actualmente, en los mercados farmacéuticos emergentes, donde el mercado de los biológicos todavía está en su fase inicial, pero en los que ya existen fármacos biológicos no comparables (o NCB, non-comparable biologics), que no pueden ser, estrictamente, considerados como biosimilares, ya que han sido aprobados a través de una vía de reglamentación más flexible que las de Europa, Japón o Canadá y donde, a corto plazo, se prevé que sean el motor de crecimiento potencial debido a las políticas locales. Figura 2.

Figura 2. Distribución del mercado de fármacos biológicos, biosimilares y biológicos no comparables



3.2. Marco regulatorio para los fármacos biosimilares

Si comparamos el marco regulatorio de los diferentes países, observamos que éste es muy heterogéneo y va desde la falta de un marco claro y con unos requisitos clí-

nicos limitados, como sería el caso de China e India, a un marco establecido plenamente como sería la Unión Europea o Japón.

La Unión Europea (UE) ha establecido un marco normativo para la autorización de comercialización de biosimilares, que requiere estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de eficacia y seguridad en comparación con el medicamento de referencia. Otro requisito necesario para la autorización de los medicamentos biosimilares, al igual que para el resto de medicamentos biológicos, es la presentación de su propio plan de farmacovigilancia y plan de gestión de riesgos. La EMA ha elaborado una guía general sobre el contenido de estos estudios que incluye anexos específicos para medicamentos biosimilares determinados (Declerck PJ, Simoens S, 2012).

En 2010, los Estados Unidos, crearon un marco regulatorio, establecido por la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible que entrará en vigor a lo largo del 2014, pero hasta la fecha, ningún producto biosimilar se ha aprobado en este marco (United States Congress, 2010), (Kozlowski S, Woodcock J, *et al.* 2011), (Declerck PJ, Simoens S, 2012).

Desde un punto de vista global sería necesaria una armonización entre todos los países que tendiera a adoptar la normativa europea que es la más estricta.

3.3. Barreras a la introducción de los fármacos biosimilares

El acceso al mercado de los medicamentos biosimilares se ha visto facilitado por: el aumento de la utilización de los medicamentos biológicos de referencia y la ampliación de sus indicaciones; la expiración de las patentes de algunas de las principales clases de medicamentos biológicos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), y las medidas de contención del gasto introducidas por muchos países, en respuesta a la actual crisis económica.

Pero a pesar de estos factores facilitadores, en general, los medicamentos biosimilares han tenido, hasta la fecha, un éxito limitado. El acceso al mercado de los biosimilares se ha visto frenado, principalmente, por diversas barreras.

- La primera barrera ha sido la científica y tecnológica que, inevitablemente, tiene una clara vertiente económica. Los ensayos clínicos necesarios para demostrar la

‘biosimilitud’ son altamente costosos, su fabricación es compleja y en muchos casos existen dificultades que dan lugar a la necesidad de incrementar la inversión y, siendo sólo un número limitado las empresas que tienen la tecnología necesaria para fabricar biosimilares.

- La segunda barrera es de naturaleza regulatoria, ya que en el caso de Europa, la Agencia Europea del Medicamento procede con lentitud a la hora de autorizar estos fármacos, los propios estados miembros tampoco muestran demasiada agilidad a la hora de adoptar los nuevos tratamientos y además, existe la prohibición de la sustitución de un medicamento biológico por un biosimilar, aunque se observa un cambio de actitud en Francia en relación a este hecho. En diciembre de 2013, el Consejo Constitucional francés confirmó disposiciones del proyecto de ley 2014 de la Seguridad Social que permitan la sustitución de los biosimilares en este país. (Conseil Constitutionnel de France. 2013). Esta disposición, revierte una decisión de 2007 de prohibir la sustitución de biosimilares en Francia (Rovira J, Espin J, *et al.* 2011). Con este cambio de actitud, se abre la puerta a una mayor absorción de los biosimilares en un país que, históricamente, ha sido muy leal a la marca y resistente al uso, tanto de fármacos genéricos como de biosimilares.
- En tercer lugar, la falta de experiencia de los profesionales sanitarios, médicos y farmacéuticos, en el uso de los medicamentos biosimilares. Existe la percepción general, totalmente equivocada, que los biosimilares son inferiores a los medicamentos originales, y esto ha llevado a que determinados profesionales sanitarios hayan desarrollado el temor, injustificado, a que los biosimilares no presenten la misma eficacia y seguridad que los fármacos biológicos originales. Esta creencia es del todo errónea y no está justificada ya que el proceso de fabricación de un biosimilar debe cumplir con los requisitos de calidad al igual que cualquier “nuevo” biológico (sea innovador o biosimilar) y éstos se producen bajo las más estrictas condiciones de Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP). Esto se aplica tanto a las plantas de producción como a las metodologías, registros, controles, etc.
- Finalmente, los fabricantes de las moléculas originales compiten con los biosimilares mediante la estrategia de aplicación de disminución de precios a partir del vencimiento de la patente, litigios de patente o mediante la comercialización de medicamentos biológicos de referencia de segunda generación.

En un futuro, los factores que pueden dar lugar a un escenario poco optimista, desde el punto de vista de la incorporación de los fármacos biosimilares, pueden ser: la creación, por parte de los EEUU, de un marco regulatorio confuso que favorezca a los fármacos biotecnológicos innovadores frente a los fármacos biosimilares; la pérdida, por parte de los países emergentes, de su papel como países exportadores, debido a sus estándares de calidad; el limitado consumo de ciertos biosimilares en Europa; el hecho que los biosimilares se utilicen exclusivamente como herramienta de contención de costes; y la aparición de nuevos productos de referencia de segunda generación como: golimumab (Simponi®), certolizumab (Cimzia®), tofacitinib, otros inhibidores del JAK-1, pertuzumab (Perjeta®), trastuzumab, emtansina, dimetil fumarato, peginesatida (Omontys®) o los nuevos antidiabéticos orales, que amenacen a la próxima generación de biosimilares como: adalimumab, cetuximab, infliximab, interferon beta, rituximab, bevacizumab, etanercept, trastuzumab, insulinas, etc.

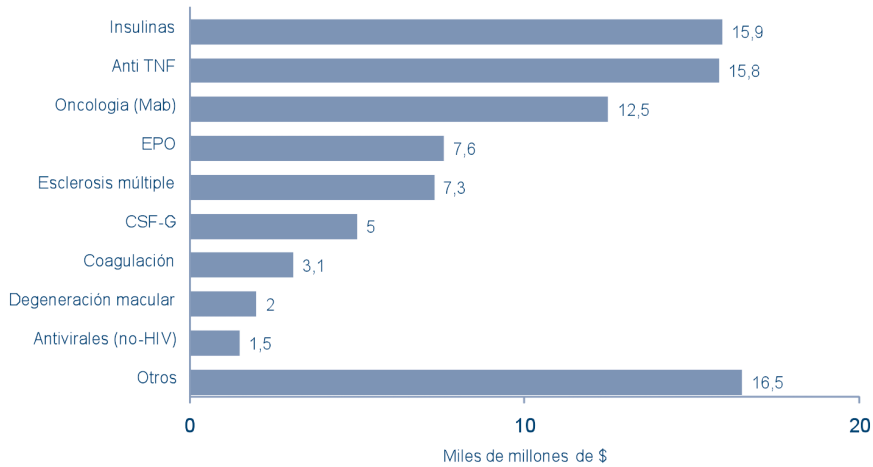
3.4. Factores que facilitan la incorporación de los fármacos biosimilares

Por un lado existen las barreras que ya hemos comentado anteriormente, pero también existen una serie de factores que pueden contribuir al incremento del consumo de los biosimilares como son: la crisis económica; la expiración de las patentes, a corto plazo, de algunos de los productos biológicos con más consumo; el interés de los pacientes por el acceso a los medicamentos biológicos y la adquisición por parte de los profesionales sanitarios de la curva de aprendizaje necesaria para confiar en ellos.

- Para los responsables gubernamentales los biosimilares pueden ayudar a paliar el aumento de la presión sobre los presupuestos públicos o privados, sin limitar el acceso a medicamentos, cuya eficacia y seguridad es conocida. Por otro lado, el crecimiento macroeconómico también puede verse favorecido por la utilización de estos medicamentos.
- En los próximos años, expirarán las patentes de algunos de los productos biofarmacéuticos más importantes que afectan áreas terapéuticas clave, como el cáncer, la diabetes, la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide, y que representan el 70% del mercado (IMS Health, 2011), (Olry de Labry A, Gimenez E, *et al.*, 2013), situación que favorecerá la irrupción de la nueva generación de biosimilares, como los interferones, las insulinas y anticuerpos monoclonales (MAb) como el rituximab, infliximab y adalimumab.

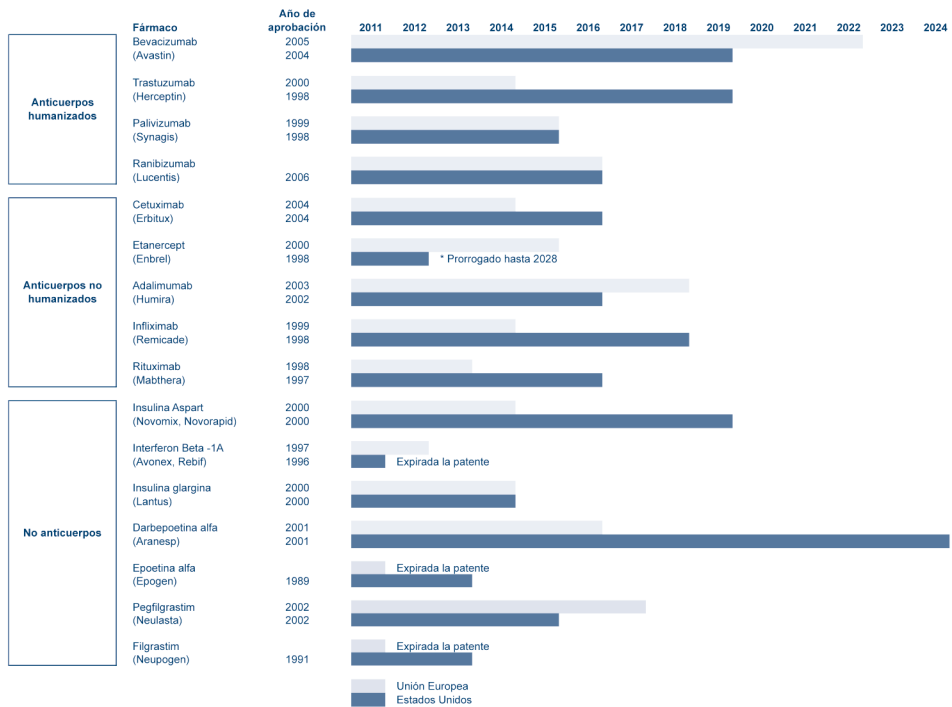
Figuras 3 y 4.

Figura 3. Áreas terapéuticas clave



Fuente: IMS Health, 2011

Figura 4. Fármacos que próximamente perderán la patente



Fuente: IMS Health: London, UK, April 2012

- Para los pacientes los fármacos biosimilares significan el acceso, de una forma más amplia y asequible, a medicamentos que pueden modificar su enfermedad, mejorar su calidad de vida o incluso salvarla, y con un perfil de seguridad evaluado y reconocido.
- Los médicos a medida que empiecen a utilizar este tipo de fármacos, adquirirán de una forma empírica la experiencia necesaria de la que ahora carecen o es muy limitada. La preocupación sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos biosimilares, la necesidad de construir curvas de aprendizaje y la diferente actitud, dependerá de la información fiable y de calidad que reciban.

En la actualidad, se están realizando numerosos ensayos clínicos con fármacos biosimilares, que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. Del total de los 263 ensayos que se están realizando, el porcentaje más elevado se centra en los anticuerpos monoclonales con un 39% de los ensayos, otros grupos de fármacos en los que se está trabajando son hormonas, G-CSF, insulinas, interferones, eritropoyetinas e inmunomoduladores.

En los próximos años, los principales factores que pueden favorecer un escenario más optimista son: el comportamiento de los Estados Unidos, principalmente desde el punto de vista regulatorio con el establecimiento de un marco más claro para este tipo de fármacos; la promoción, por parte de los mercados emergentes, de disposiciones legales que impulsen la armonización de sus normas reguladoras con las de EEUU y Europa y la mejora de sus estándares de calidad; la presión financiera que exija la implantación del uso de biosimilares en países donde su consumo es relativamente bajo; la capacidad tecnológica de producción de biosimilares de algunos de los fármacos con mayor éxito de ventas como infliximab, rituximab o trastuzumab; el efecto volumen, si el consumo de productos biológicos como filgrastim (G-CSF) se replica en otras áreas terapéuticas; y finalmente la mayor eficiencia en la fabricación y; la competencia de precios, pueden, todos estos factores ya enumerados, fomentar su aceptación.

4. MERCADO DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES EN EUROPA

La Unión Europea, es la que posee el mercado más avanzado de los fármacos biosimilares, representando el 80% del gasto mundial en estas moléculas. Sin embargo,

a pesar de tener una sólida base legislativa, ya que lidera el proceso de regulación para la autorización de estos fármacos y es referente para otros países, hasta la fecha sólo unos pocos fabricantes han comercializado este tipo de productos en la zona.

Desde la aprobación, en 2006, del primer fármaco biosimilar en Europa, hasta noviembre de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado 17 medicamentos biosimilares, de las 21 propuestas presentadas, correspondientes a cuatro productos de referencia: las eritropoyetinas humanas recombinantes (epoetina alfa y epoetina zeta), G-CSF (filgrastim), hormona de crecimiento humana (somatropina), e infliximab. Posteriormente a su aprobación, Valtropin® (somatropina) y Filgrastim Ratiopharm® (filgrastim), fueron retirados a petición del propio laboratorio investigador. (European Medicines Agency, 2013).

En junio de 2013, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomendó la concesión de las autorizaciones de comercialización para los dos primeros biosimilares de anticuerpos monoclonales, Remsima® e Inflectra®, ambos biosimilares de infliximab (European Medicines Agency, 2013), aunque parece ser que su comercialización en España no será tan inmediata; debido a que aún no ha expirado la patente del biológico de referencia.

Tabla 1.

La autorización del biosimilar de infliximab abre las puertas a la autorización de nuevos biosimilares de anticuerpos monoclonales al confirmar que existen las condiciones científicas y tecnológicas necesarias para el desarrollo de productos biosimilares de sustancias estructuralmente complejas, como los anticuerpos monoclonales, y que pueden ser autorizadas en las mismas indicaciones que su producto de referencia.

Tabla 1. Fármacos biosimilares aprobados en Europa

| Nombre comercial | Principio activo | Laboratorio fabricante | Decisión | Fecha de decisión |
|------------------------|--|---|----------------------|--------------------------|
| Omnitrope® | Somatropin | Sandoz GmbH | Autorizado | 12/04/2006 |
| Valtropin® | Somatropin | BioPartners GmbH | Retirado | 24/04/2006 |
| Biferonex Alpheon® | Interferon Beta-1a Interferon recombinant e humano Alfa-2a | BioPartners GmbH BioPartners GmbH | Denegado Denegado | 19/02/2006 28/06/2006 |
| Binocrit® | Epoetin Alfa | Sandoz GmbH | Autorizado | 28/08/2007 |
| Epoetin Alfa Hexal® | Epoetin Alfa | Hexal AG | Autorizado | 28/08/2007 |
| Abseamed® | Epoetin Alfa | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG | Autorizado | 28/08/2007 |
| Retacrit® | Epoetin Xeta | Hospira UK Limited | Autorizado | 18/12/2007 |
| Silapo® | Epoetin Zeta | Stada Arzneimittel AG | Autorizado | 18/12/2007 |
| Biograstim® | Filgrastim | CT Arzneimittel GmbH | Autorizado | 15/09/2008 |
| Filgrastim Ratiopharm® | Filgrastim | Ratiopharm GmbH | Retirado | 15/09/2008 |
| Ratiograstim® | Filgrastim | Ratiopharm GmbH | Autorizado | 15/09/2008 |
| Tevagrastim® | Filgrastim | Teva Generics GmbH | Autorizado | 15/09/2008 |
| Filgrastim Hexal® | Filgrastim | Hexal AG | Autorizado | 06/02/2009 |
| Zarzio® | Filgrastim | Sandoz GmbH | Autorizado | 06/02/2009 |
| Nivestim® | Filgrastim | Hospira UK Ltd. | Autorizado | 08/06/2010 |
| Grastofil® | Filgrastim | Apotex Europe BV | Autorizado | 18/10/2013 |
| Inflectra® | Infliximab | Hospira UK Limited | Autorizado | 10/09/2013 |
| Remsima® | Infliximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | Autorizado | 10/09/2013 |

Fuente: European Medicines Agency (Internet), Medicines, 2013

Finalmente, en septiembre de 2013, la Agencia Europea de Medicamentos, emitió su opinión positiva sobre un biosimilar de folitropina alfa (Overleap®), aunque la Comisión Europea todavía no se ha pronunciado al respecto. (European Medicines Agency, 2013).

Desde 2007, la venta de fármacos biosimilares se ha incrementado rápidamente, en los 10 principales países de Europa, pasando de 3,3 millones de euros a 162,1 millones de euros en el año 2010 y situándose en 2012 en los 314 millones de euros (Rovira J, Espin J, *et al.* 2011), (Merron A, 2012).

Aunque se observa un importante incremento, la penetración varía según el país, lo que refleja las diferencias existentes tanto en las políticas locales sobre precios y reembolsos como en la influencia de los grupos de interés y en las actitudes hacia su adopción y uso (Olry de Labry A, Gimenez E, *et al.* 2013). En 2011 los fármacos biosimilares representaron, en Europa, el 4,9% del total del mercado de los fármacos biotecnológicos (GBI Research, 2012) y las previsiones son que para 2017 el mercado de fármacos biosimilares alcance los 3.987 millones de euros con tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC) del 56,7% desde 2010 a 2017 (GBI Research, 2012).

4.1. Efecto volumen

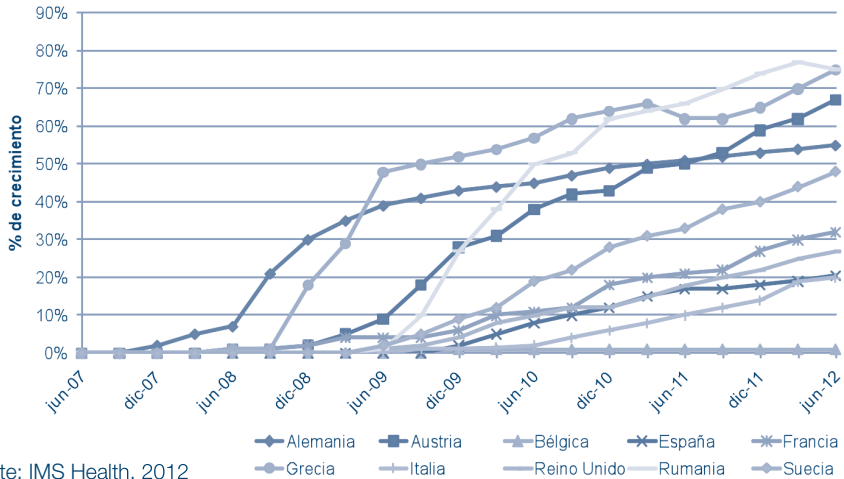
Hay que destacar que uno de los posibles efectos de la introducción de los fármacos biosimilares en el mercado, puede ser la ampliación del acceso de los pacientes a los fármacos biológicos, es decir, un incremento del consumo no solo del fármaco biosimilar sino también de la molécula original, mejorando el acceso a terapias con una relación coste-eficacia mucho más favorable, al poder utilizar fármacos con un precio más bajo. Como ejemplo, en Reino Unido, la aparición del filgrastim biosimilar provocó que los médicos prescribieran, como primera línea de tratamiento, filgrastim en lugar de pegfilgrastim debido al menor coste de los biosimilares (IMS Health, 2011), pero este comportamiento posiblemente no se dé en todos los casos, ya que el incremento de consumo de biosimilares puede verse condicionado por diferentes factores como pueden ser: el país o área geográfica, el área terapéutica afectada y la aparición de nuevas terapias más innovadoras que releguen a un segundo lugar a los biosimilares.

4.2. Variaciones geográficas

En Alemania, el ritmo de crecimiento del consumo de los fármacos biosimilares ha sido más rápido, que en Francia, Suecia, Inglaterra y Austria, donde su consumo se ha mantenido estable; sin embargo en España, Italia y Bélgica muestran un ritmo de consumo lento, debido principalmente a la resistencia cultural (IMS Health, 2011).

Figura 5.

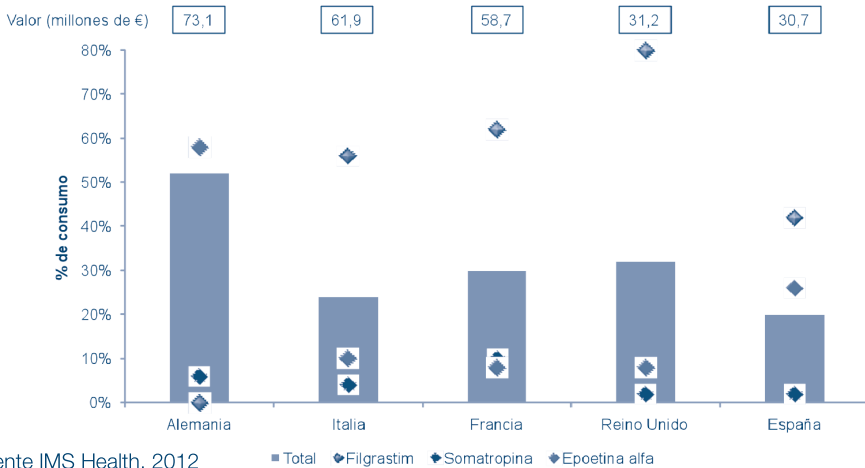
Figura 5. Distribución del consumo de biosimilares en Europa



Fuente: IMS Health, 2012

En 2012, la mitad del mercado de los fármacos biosimilares correspondió a Alemania y a Francia, observándose la existencia de diferencias notables entre los diferentes países de la UE. Mientras que Alemania consumió fármacos biosimilares por valor de 73,1 millones de euros, Italia, Francia, Reino Unido y España consumieron por valor de 61,9; 58,7; 31,2 y 30,7 millones de euros, respectivamente, presentando una variación en el comportamiento de los distintos biosimilares: filgrastim (G-CSF), epoetina alfa y somatropina (IMS Health, 2011). **Figura 6.**

Figura 6. Comportamiento de los distintos biosimilares



Fuente IMS Health, 2012

Otro hecho que se ha observado, es que la velocidad de absorción del mercado de los fármacos biosimilares ha sido mucho más rápida que la de sus respectivos productos de referencia, constatándose, que el período de tiempo entre la aprobación de la EMA y la entrada al mercado era mayor para los productos de referencia, 4,2 años de media (14 años como máximo en Rumania y 3 meses como mínimo en Suecia), que para los fármacos biosimilares: 11,8 meses (25 meses como máximo en Eslovenia y 1 mes como mínimo en Suecia y Holanda (Olry de Labry A, Gimenez E, *et al.*, 2013)).

4.3. Comportamiento de los diferentes fármacos biosimilares

Si se compara, el consumo de los diferentes fármacos biosimilares, entre los diversos países de la Unión Europea, se observa que su ritmo de crecimiento es muy distinto.

Filgrastim (G-CSF), en todos los países de la Unión, tiene un ritmo de crecimiento constante aunque a diferentes velocidades, mientras que somatropina, a lo largo del tiempo, no logra incrementar su ritmo de crecimiento, en ninguno de los países. Con filgrastim (G-CSF) se ha logrado, en general, una penetración en los mercados más alta, 25% de absorción de clase, mientras que con somatropina no ha sido así, 4% de absorción de clase (IMS Health, 2011).

Una de las razones, de este diferente comportamiento, puede ser que filgrastim (G-CSF), al ser un fármaco que se utiliza en ciclos de tratamiento cortos, sus efectos pueden evidenciarse rápidamente lo que permite al médico el cambio de tratamiento de una forma precoz, siempre que sea necesario; mientras que con somatropina, los ciclos de tratamiento son más largos y es necesario más tiempo para poder obtener resultados y poder comprobar su efecto, por lo que los médicos pueden ser más reticentes a su cambio.

Otra causa de la menor penetración de somatropina en el mercado puede ser debida, en gran medida, a que el paciente tiene la posibilidad de elegir entre las diferentes marcas comerciales existentes, teniendo en cuenta los diferentes dispositivos de administración que se le ofrecen y la comodidad de administración. Por otro lado, el producto original, está disponible en una presentación que no requiere refrigeración, mientras que esto es un requisito previo para la versión biosimilar (IMS Health, 2011).

En el caso de las epoetina alfa, la absorción del mercado está más influenciada por el interés de los organismos pagadores que por la opinión del paciente, dado que no existen diferencias perceptibles desde el punto de vista del paciente de cambiar de la molécula original a un biosimilar.

5. EL MERCADO DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA

En 2011, el mercado de los fármacos biotecnológicos en España supuso un gasto total de 2.800 millones de euros, lo que representó, aproximadamente, el 30% del gasto global en medicamentos del Sistema Nacional de Salud y el 46% del mercado hospitalario. Desde 2006 hasta 2012, su tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC) ha sido del 9% y su cuota de mercado se ha incrementado del 17% al 24% en el mismo periodo (Ruiz Tagle J, 2012), (GBI Research, 2012).

En España, el grupo de fármacos biológicos es, como en el resto de países europeos, donde más crece el consumo, representando uno de los principales determinantes del gasto farmacéutico, sin embargo los fármacos biosimilares aún suponen una mínima parte del total de este mercado (GBI Research, 2012). En 2009, el mercado de los medicamentos biológicos ascendió a 3.338,6 millones de euros, dentro del cual los biosimilares representaron 155, 6 millones de euros lo que significó el 4,1 % del total de todos los fármacos biológicos. (Rovira J, Espin J, *et al.* 2011).

Si bien desde un principio, en nuestro país, se ha apoyado la entrada de los fármacos biosimilares, ésta se encuentra todavía en etapas iniciales. Nuestra cuota de mercado es muy similar a la de países como Francia o Reino Unido, pero se aleja de manera importante de otros países como Alemania, Austria o Suecia, sin embargo existen buenas perspectivas.

Hasta la fecha, de los 16 fármacos biosimilares aprobados por la EMA, en España se han comercializado siete: Omnitrope®, Binocrit® y Zarzio® de Sandoz; Retacrit® y Nivestim® de Hospira; Ratiograstim® de Ratiopharm y Tevagrastim® de Teva, obteniéndose en algunos casos importantes reducciones de precio.

Según un informe elaborado por GBI Research, se espera que el mercado de los biosimilares en España registre, entre 2011 y 2017, un crecimiento sustancial en la tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC) del 16,7%. (GBI Research. 2012).

Si bien, la entrada de los fármacos biosimilares, en el mercado español, está por debajo de la media de los países europeos de referencia ya mencionados, su consumo per cápita, 2,9 DDD/cápita es el tercero más alto tras los de Italia y Francia, con 3,8 y 3,4 DDD/cápita, respectivamente (Dunn C, 2012).

Una de las razones fundamentales de estas diferencias respecto a otros países europeos se debe a las diferentes políticas de impulso del medicamento biosimilar y el marco normativo local vigente.

5.1. Sustitución entre medicamentos biológicos

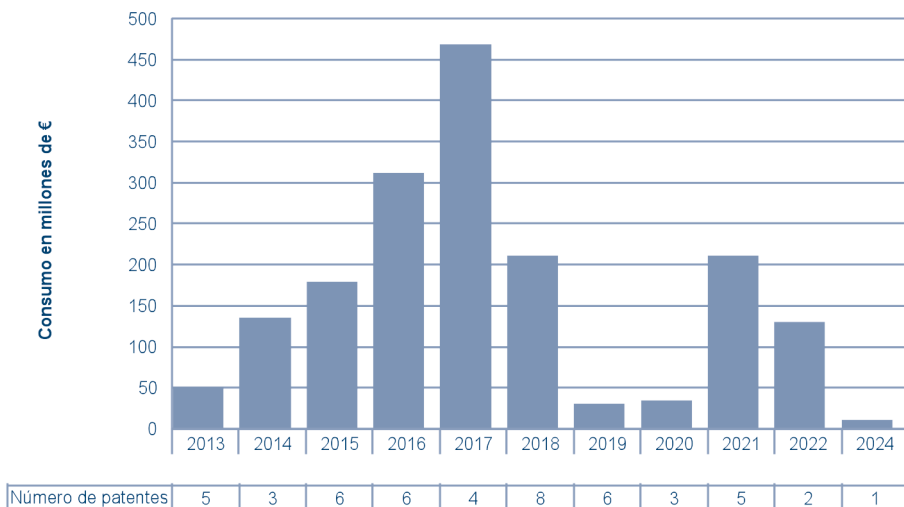
Aunque en España, no se permite la sustitución automática en las farmacias comunitarias de un fármaco biológico por un fármaco biosimilar (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007), este hecho no ha sido hasta ahora un problema debido a que los biosimilares disponibles en el mercado están considerados o clasificados como medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria (MHDA). Esto implica que sólo pueden ser prescritos y dispensados a los pacientes atendidos en los hospitales; no existiendo, por el momento, una normativa que prohíba específicamente la sustitución por parte del farmacéutico hospitalario de un fármaco biológico innovador por un biosimilar. (Rovira J, Espin J, *et al.* 2011).

5.2. Expiración de patentes en España

En los próximos cinco años, el 64% de las patentes de medicamentos biotecnológicos expirarán. Durante 2013, gracias a la liberalización del mercado, la cuota de mercado de los productos biosimilares alcanzó los 50 millones de euros, cifra que podrá incrementarse hasta los 150 millones de euros en 2014. En 2017, con la expiración de la mayoría de las patentes de los fármacos biológicos, se podrían alcanzar los 450 millones de euros, lo que representaría una cuota de mercado acumulativo, en los próximos cinco años de 1.150 millones de euros (Ruiz Tagle J, 2013). **Figura 7.**

Según dos estudios realizados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, y por BioTrends Research Group la entrada de los biosimilares puede suponer una disminución de los precios medios de entorno el 30% (Rovira J, Espin J, *et al.* 2011) (Merron A, 2012).

Figura 7. Expiración de patentes en España



5.3. Oportunidades de mercado para los fármacos biosimilares en España

En España, existe la oportunidad para que el mercado de medicamentos biosimilares pueda crecer con fuerza en los próximos años debido a diversos factores, en primer lugar porque a pesar de que desarrollar un fármaco biosimilar requiere una inversión media de 100 millones de euros, esta cantidad es relativamente baja en contraste con lo que cuesta desarrollar un medicamento biotecnológico nuevo (alrededor de 400 millones de euros), por tanto, la entrada de estos biosimilares en el mercado pueden reducir el precio de venta del original hasta aproximadamente un 30 por ciento de media.

El segundo factor por el cual estos medicamentos tienen buenas perspectivas es por razones de sostenibilidad y mantenimiento del Sistema Nacional de Salud. Durante mucho tiempo, dentro de las políticas de austeridad de numerosos países, los medicamentos genéricos han jugado un papel fundamental como herramienta de contención del gasto y continuando con estas políticas, la utilización de los biosimilares pueden ayudar a alcanzar los objetivos de déficit.

La tercera variable que juega a favor de los fármacos biosimilares es el marco regulatorio existente en Europa, ya que al contrario de lo que sucede en otros lugares,

la aprobación de los fármacos biosimilares se hace de forma centralizada para todos los países de la Unión.

Finalmente, en 2020, el 40% del mercado de biológicos estará compuesto por anti-tiTNFs, con un 10% de las ventas, antineoplásicos-anticuerpos monoclonales (11,4%) e insulinas (13,8%) y será en este mismo año cuando muchos de estos productos pierdan su patente, representando una gran oportunidad para la entrada de sus respectivos biosimilares en el mercado.

Como conclusión, podemos decir que las siguientes tendencias impactarán en positivo sobre el mercado de biosimilares en España: la necesidad de reducir el gasto sanitario por parte del gobierno español, la expiración de un gran número de patentes de productos biotecnológicos, así como la mejora de la imagen de los fármacos biosimilares por parte de los profesionales sanitarios y de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Avidor Y, Mabweesh NJ, Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. *South Med J*. 2003;96(12):1174-86.

Blackstone EA, Fuhr JP. Innovation and competition: will biosimilars succeed? *Biotechnol Healthc*. 2012 Spring; 9(1):24-7.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London: European Medicines Agency; 2005. [Citado: 10 Ago 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.

Declerck PJ, Simoens S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars*. 2012;2:33-40.

Dorantes B, Montes IM. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):29-44.

Dunn C. Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration. IMS Health: London, UK, April 2012.

Conseil Constitutionnel de France. Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014. [Citado: 5 Enero 2014] Disponible en: <http://www.conseil-constitutionnel.fr/conseil-constitutionnel/francais/les-decisions/acces-par-date/decisions-depuis-1959/2013/2013-682-dc/communique-de-presse.138973.html>.

European Medicines Agency [Internet]. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 27 Sep 2012. EMA/837805/2011. [Citado: 15 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>.

European Medicines Agency [Internet]. Medicines. 2013. [Citado: 4 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

GBI Research. Active Pharmaceutical Ingredients (API) Global Market to 2017 - Growth in Developing Markets to Come From Cost Efficient Manufacturing and Rising Domestic Demand. November 2012.

Haustein R, de Millas C, Höer A, Häussler B, Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2012;1(3-4):120-6.

Höer A, de Millas C, Häussler B, Haustein R. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2012;1(3-4):120-6.

IMS Health. *Shaping the Biosimilars Opportunity: a Global Perspective on the Evolving Biosimilars Landscape* (IMS Health, New York, USA, 2011. [Citado: 18 Ago 2013]. Disponible en: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf.

Kozlowski S, Woodcock J , Midthun K , Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. *N Engl J Med* 2011; 365(5):385-388.

Merron A. Biosimilars: Market Access and Pricing Issues According to Surveyed and Interviewed Payers. [Citado: 30 Ago 2013]. Disponible en: <http://bio-trends.com/Articles/Biosimilars-Payer-Nov-2012>.

Ministerio de Sanidad y Consumo. 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. [Citado: 16 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>.

de Mora F. Los biosimilares ofrecen la misma garantía de calidad, eficacia y seguridad que los innovadores. *BIOTECH Magazine*. 2011;15 (MARZO / ABRIL): 18-25.

Olry de Labry A, Gimenez E, Lindner L, Garcia L, Espín J, Rovira J. Biosimilars in the European market *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2013; 2(1):30-5.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA's). *Medicines in Development Biologics. Report 2013*. [Citado: 16 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologics2013.pdf>.

Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008;33:459-464.

Rovira J, Espin J, García L, Orly de Labry A. European Commission. The impact of biosimilars' entry in the EU market. Jan 2011. [Citado: 1 Ago 2013]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf.

Ruiz Tagle J. España abrirá sus puertas a los biosimilares en un lustro. ElGlobalNet. [Citado: 19 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.elglobal.net/elglobal/articulo.aspx?idart=606008&idcat=782&tipo=2>.

Sensabaugh, S. Biological Generics: A Business Case. *Journal of Generic Medicines*: April 2007; 4:186-199.

Shepard, A. Los medicamentos genéricos: elementos clave en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios europeos a largo plazo. Nov 2010. [Citado: 22 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/articulos/876-los-medicamentos-genericos-elementos-clave-en-la-sostenibilidad-de-los-sistemas-sanitarios-europeos-a-largo-plazo.html>.

Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEcon Outcomes Res.* 2011;3:29-36.

So AD, Katz SL. Biologics Boondoggle. *The New York Times* - March 8 2010. [Citado: 15 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html>.

United States Congress. Patient Protection and Affordable Care Act. One Hundred Eleventh Congress of the United States of America; January 5, 2010; Washington. [Citado: 22 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-111hr3590enr/pdf/BILLS-111hr3590enr.pdf>.

Vendrell M. Retrato de un sector en movimiento. En: Informe Biocat sobre el estado de la biotecnología, la biomedicina y las tecnologías médicas en Cataluña (2009). [Citado: 12 de Sep 2013]. Disponible en: <http://www.biocat.cat/publicacions/informe>.

**MEDICAMENTOS BIOSIMILARES:
LA VISIÓN DEL ONCÓLOGO CLÍNICO**

| Jesús García-Foncillas · Adriana Armellini · Pilar Vicente |

PROF. JESÚS GARCÍA-FONCILLAS LÓPEZ

Licenciado en Medicina por la Universidad de Zaragoza, el Dr. García-Foncillas realizó la especialidad en Oncología Médica y el doctorado en la Clínica Universitaria de Navarra y en la Universidad de Navarra. Ha dirigido el Departamento de Oncología y la Unidad de Genética Clínica de la Clínica de la Universidad de Navarra y el laboratorio de Farmacogenómica del CIMA de la Universidad de Navarra. Actualmente es el Director del Instituto Oncológico Hospital Universitario “Fundación Jiménez Díaz” - Universidad Autónoma de Madrid, Director del Departamento de Oncología del mismo centro, Director de la División de Oncología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria FJD-UAM y Coordinador del Programa Integral de Cáncer de tres hospitales (Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Universitario Infanta Elena y Hospital Universitario Rey Juan Carlos). Presidente de la Mediterranean Oncology Society (MOS) y Vicepresidente de la Comisión Nacional de Oncología Médica del Consejo de Especialidades del Ministerio de Sanidad y Consumo. Es autor de más de 140 artículos de investigación.

ADRIANA ARMELLINI TUCHMAN

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Salamanca y Licenciada en Laboratorio Clínico por la Universidad de la República del Uruguay. Se especializó en investigación en el Laboratorio de Biología Molecular y Genética del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca (HUS). Premio de las 8^{as} Jornadas de Hitos Oncológicos 2011. Ha trabajado como Study Coordinator en la Unidad de Ensayos de Oncología Médica del HUS. Actualmente desempeña la función de Director of Regulatory Affairs & Data Manager de la Unidad de Ensayos Fase I –START Madrid-FJD de la Fundación Jiménez Díaz.

PILAR VICENTE SÁNCHEZ

Se formó en la Universidad Complutense de Madrid y posteriormente obtuvo el título de Farmacéutica Especialista Adjunta en 2009 en el Hospital Universitario de Getafe. Acreditada en el año 2011 como Board Certified Oncology Pharmacist, es Coordinadora de la Farmacia Investigacional de la Unidad de Ensayos Fase I oncológicos de la Fundación Jiménez Díaz desde 2013. Durante el 2011-2013 trabajó en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como asesora clínica de ensayos clínicos y estudios observacionales.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos representan la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Según los últimos datos oficiales, en España se diagnosticaron 119.590 casos de cáncer en 2008¹ y se produjeron 105.542 muertes por esta causa en el año 2011.² Se estima que a lo largo del siglo XXI el cáncer se convertirá en la principal causa de muerte en los países desarrollados, con 9 millones de muertes en 2015 y a 11,5 millones en el 2030 a nivel mundial.³

En la última década, se ha producido un gran avance en el conocimiento de marcadores moleculares específicos de las células cancerígenas y su implicación en el desarrollo, mantenimiento y crecimiento del tumor. Este punto ha sido clave para el desarrollo a través de técnicas biotecnológicas, de numerosos anticuerpos monoclonales (AMC) que actúan sobre estos marcadores. Así, desde la comercialización de rituximab en el año 1998, son muchos los AMC que se han incorporado al arsenal terapéutico actual, convirtiendo el tratamiento del cáncer en un tratamiento cada vez más individualizado en función del patrón molecular que exprese el tumor.

Los fármacos biológicos también cumplen un papel central en el manejo y la prevención de la toxicidad hematológica derivada de la administración de los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos. Aproximadamente, entre el 25-40% de los pacientes desarrolla neutropenia febril⁴ y entre un 30-90% sufren anemia durante el tratamiento con quimioterapia⁵. Actualmente, las guías americanas National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la utilización de factores estimulantes de colonias granulocíticas y de eritropoyetina en el manejo habitual de estas toxicidades.

Dado que los primeros medicamentos biológicos comercializados de filgrastim y eritropoyetina obtuvieron la autorización de las Agencias reguladoras en la década de los 90 y por tanto las patentes ya han expirado, se han desarrollado múltiples fármacos biosimilares en los últimos años. Los fármacos biosimilares se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos y a diferencia de los fármacos genéricos, su composición o estructura final puede variar con respecto al fármaco de referencia,

así como su inmunogenicidad, motivo por el cual se hace necesaria una regulación específica para la introducción en el mercado de este tipo de productos. De este modo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige estudios preclínicos y clínicos que demuestren una eficacia y seguridad “similar” del fármaco biosimilar frente al producto de referencia.⁶

El objeto de este capítulo es hacer una revisión de los medicamentos biosimilares disponibles en el ámbito oncológico, así como los estudios que avalan su eficacia y seguridad, teniendo en cuenta las peculiaridades de estos nuevos fármacos y como pueden afectar éstas al manejo clínico habitual de los pacientes oncológicos.

2. ERITROPOYETINAS

La anemia representa una complicación frecuente tanto en pacientes con neoplasias hematológicas como con tumores sólidos. Su etiología es multifactorial pero uno de los factores desencadenantes puede ser el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Tiene notables repercusiones en la calidad de vida de los pacientes, provocando fatiga, astenia y debilidad⁷. Según las guías de la NCCN más del 50 % de los pacientes oncológicos desarrollan cierto grado de anemia en algún momento de su evolución.^{8,9}

La Eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína endógena que se sintetiza principalmente en células renales e intestinales. Tanto los factores de transcripción como el factor inducido de la hipoxia controlan la expresión de la EPO¹⁰. La EPO a su vez estimula el crecimiento y maduración de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea a través de la acción de las unidades formadoras de colonias pronormoblastos que expresan gran número de receptores específicos de EPO¹¹.

La Eritropoyetina recombinante humana ha demostrado estimular la eritropoyesis en pacientes con anemia inducida por la quimioterapia y radioterapia, reduciéndose así los requerimientos transfusionales, mejorando la astenia y la fatiga producida a consecuencia de ella.

Como ya hemos comentado, a diferencia de los genéricos, los biosimilares requieren el desarrollo de ensayos clínicos, especialmente en Fase I y II, en los que se demuestre su equivalencia con respecto al fármaco de referencia tanto en aspectos

farmacocinéticos como de eficacia y de seguridad. En el caso de las eritropoyetinas, una vez demostrada dicha equivalencia en la principal indicación del medicamento de referencia, se hace una extrapolación de autorización al resto de indicaciones.

Actualmente se encuentran comercializados cinco medicamentos con eritropoyetinas biosimilares suministrados por dos fabricantes (Tabla 1)¹². El primer biosimilar de Eritropoyetia alfa fue aprobado por la EMA en Agosto de 2007 y unos meses más tarde se autorizó la eritropoyetina zeta.

Tabla 1. Eritropoyetinas biosimilares autorizadas por la EMA

| Nombre Comercial | Principio Activo | Laboratorio | Fecha Aprobación |
|---------------------|------------------|---|------------------|
| Epoetin alfa Hexal® | Epoetin alfa | Hexal | 28 /8/2007 |
| Binocrit® | Epoetin alfa | Sandoz | 28/8/2007 |
| Abseamed® | Epoetin alfa | Pütter Medice Arzneimittel GmbH & Co | 28/8/2007 |
| Silapro® | Epoetin zeta | Stada Arzneimittel | 18/12/2007 |
| Retacrit® | Epoetin zeta | Hospira | 18/12/2007 |

2.1. Eritropoyetina Alfa (Epoetin Alfa Hexal®, Binocrit® y Abseamed®)

Los ensayos clínicos que se llevaron a cabo para la autorización de estos fármacos han utilizado como referencia la eritropoyetina alfa (Eprex®/Erypo® de Janssen Cilag) autorizada por la Unión Europea en 1994.¹²

• Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Cinco ensayos clínicos fase I se han llevado a cabo en voluntarios sanos, de los cuales en cuatro de ellos se utilizó como comparador la epoetina alfa (Eprex®) o la epoetina beta (Neorecormon™). En todos ellos ha quedado demostrado que la eritropoyetina alfa biosimilar tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al de referencia tanto administrándolos por vía intravenosa como por vía subcutánea^{12,13,14} (Figura 1).

Figura 1. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos del biosimilar de la Eritropoyetina Alfa (HX575) en voluntarios sanos

| Study | N | Route | Reference | PK Parameters |
|--------|----|-------|-------------|--|
| INJ-4 | 6 | SC/IV | Eprex/Erypo | AUC _{0-last} , C _{max} after 100 µg/kg single dose of HX575 and Eprex/Erypo; pilot study |
| INJ-5 | 76 | IV | Eprex/Erypo | AUC _t of epoetin following a 4-week exposure (100 µg/kg t.i.w.); pivotal study. |
| INJ-6 | 72 | s.c. | NeoRecomon | AUC _t of epoetin following a 4-week exposure (100 µg/kg t.i.w.); characterization of PK |
| INJ-7 | 6 | s.c. | - | AUC _t of epoetin following a 4-week exposure (100 µg/kg t.i.w.); supportive data for PK |
| INJ-12 | 74 | s.c. | Eprex/Erypo | AUC _t of epoetin following a 4-week s.c. exposure (100 µg/kg t.i.w.); pivotal study. This study was requested by the CHMP |

• **Estudios de eficacia y seguridad**

Dos ensayos clínicos fase III fueron presentados a la EMA para demostrar, la equivalencia, seguridad y eficacia de la eritropoyetina alfa innovadora.

El primero de ellos, 2003-29-INJ- 9¹² fue diseñado para evaluar 1:1 la equivalencia del biosimilar HX575 en pacientes con anemia por insuficiencia renal con la eritropoyetina de referencia Eprex®/Erypo® en cuanto a la eficacia. Se randomizaron 479 pacientes, de los cuales, a 261 se les administró el biosimilar innovador HX575 y 164 recibieron Eprex®/Erypo®. El objetivo primario del mismo fue obtener la equivalencia terapéutica en los cambios absolutos del nivel de Hb entre el período de screening y el periodo de evaluación¹⁵.

El Nivel de Hb al inicio del estudio se definió como la media de las dos mediciones de la Hb antes del día 1 y en el día 1. Las diferencias observadas en los cambios de Hb fueron bajos en ambos grupos de tratamientos y aceptados en el límite de equivalencia de ± 0.5 g/dl. El comité de Evaluación de Medicamentos Humanos (CHMP) de la EMA concluyó que la equivalencia sólo podía ser establecida en la vía intravenosa.

Respecto al segundo estudio 2003-31-INJ-11¹², se evaluó la eficacia y seguridad del biosimilar HX575 en pacientes con cáncer y anemia secundaria a la quimioterapia.

En el mismo, fueron randomizados 114 pacientes, de los cuales, 74 pacientes recibieron el biosimilar HX575 y 40 Erypo®. El objetivo primario fue el porcentaje de pa-

cientes tratados en los que se produce un incremento absoluto del valor de la Hb \geq 2.0 g/dl entre el screening y el período de evaluación en ausencia de transfusiones dentro de las 4 semanas.

En este estudio, el biosimilar mostró ser equivalente al de referencia en pacientes con cáncer y anemia inducida por la quimioterapia cuando se administraba por vía intravenosa (iv), aunque la equivalencia entre ambos en cuanto a la administración por vía subcutánea (sc) no pudo ser demostrada por ser un estudio exploratorio pequeño¹².

El CHMP en su informe detalló todas las indicaciones permitidas, que se describen en la tabla 2. La vía de administración se restringe a la vía intravenosa en pacientes con anemia y fallo renal.

Tabla 2. Indicaciones del biosimilar de Eritropoyetina Alfa

| Indicaciones del Biosimilar de Eritropoyetina alfa. |
|--|
| Tratamiento de la anemia asociada a fallo renal crónico en pacientes pediátricos y pacientes adultos en hemodiálisis o diálisis peritoneal. |
| Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañado de síntomas clínicos en pacientes adultos con insuficiencia renal sin tratamiento de diálisis. |
| Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben tratamiento de quimioterapia en tumores sólidos, linfomas o mieloma múltiple y con riesgo de transfusión. |
| Para reducir la exposición a transfusiones de sangre alogénicas en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una operación mayor ortopédica y si es considerada con alto riesgo de complicaciones trasfusionales. |

En conclusión, los biosimilares de la Eritropoyetina alfa (Epoetin alfa hexal®, Binocrit®, Abseamed®) han demostrado ser eficaces en comparación con el de referencia (Eprex®/Erypo®) en el aumento y mantenimiento del nivel de hemoglobina.

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron fueron; náuseas, fiebre, dolor de cabeza, artralgia y síndrome pseudogripal.¹²

En relación a los estudios de la eritropoyetina alfa biosimilar que están registrados, se pueden consultar en la página web www.clinicaltrial.gov (tabla 3).

Tabla 3. Ensayos clínicos con el biosimilar de Eritropoyetina Alfa

| Título | Sponsor | Tipo de Estudio | Fármaco | Estado |
|--|----------|-----------------|---|------------|
| Estudio Fase III Randomizado, Doble ciego, Multicéntrico, Grupo paralelo para evaluar la equivalencia, eficacia y seguridad de HX575 vs. ERPO® para el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis | Novartis | Intervencional | HX575 (Binocrit-Eritropoyetina alfa vs ERPO®) | Completado |
| Estudio Fase III, Randomizado, Controlado, Doble ciego, Multicéntrico, para evaluar la seguridad e Inmunoogenicidad subcutánea de EPO HEXAL vs. ERYPO® | Novartis | Intervencional | HX575 (Eritropoyetina alfa Hexal) vs ERPO® | Completado |
| Estudio Fase IV, de Seguridad Post autorización, prospectivo para monitorizar la incidencia de los eventos adversos relacionados con el fármaco y los relacionados con la pérdida de eficacia de los sujetos que reciben HX575 (Eritropoyetina alfa) intravenosa (EPO-PASS) | Novartis | Intervencional | HX575 (Eritropoyetina alfa) | Completado |
| Estudio abierto, multicéntrico de LBH589 (panobinostat) solo o en combinación con Epoetin alfa Hexal en pacientes con síndromes mielodisplásicos con baja dependencia a transfusiones de sangre o refractarios a Eritropoyetina alfa Hexal o con bajas posibilidades de respuesta (GEPARD) | Novartis | Intervencional | HX575 (Eritropoyetina alfa Hexal) | Completado |
| Estudio Fase III, doble ciego, randomizado, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de H575 en pacientes con cáncer y anemia asociada al tratamiento de quimioterapia | Novartis | Intervencional | HX575 (Eritropoyetina alfa) vs ERPO® | Completado |
| Estudio abierto, un solo brazo, controlado, Multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad e Inmunogenicidad de la administración subcutánea de HX575 una vez a la semana y cada dos semanas en el tratamiento de anemia asociada en pacientes con enfermedad renal crónica en prediálisis y diálisis (SWEEP) | Novartis | Intervencional | HX575 (Eritropoyetina alfa Hexal) | Completado |

| | | | | |
|--|--------|----------------|------------------------------------|---------------------|
| Estudio abierto, un solo brazo, Multicéntrico para evaluar la seguridad e Inmunogenicidad de HX575 (Eritropoyetina alfa) en el tratamiento de la anemia asociada con enfermedad renal crónica en pacientes en pre diálisis y diálisis (SENSE) | Sandoz | Intervencional | Binocrit® (Eritropoyetina alfa) | En Reclutamiento |
| Estudio Fase III Randomizado, doble ciego, grupo paralelo, Multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de HX575 (Eritropoyetina alfa) vs. (Epogen®/Procrit®) en el tratamiento de la anemia asociada con enfermedad renal crónica (ACCESS) | Sandoz | Intervencional | Binocrit® (Eritropoyetina alfa) | En Reclutamiento |

2.2. Eritropoyetina Zeta (Retacrit® y Silapro®)

Hoy en día hay dos biosimilares de la Eritropoyetina Zeta que han obtenido la autorización de comercialización, Retacrit® y Silapro®.¹⁶

- **Estudios farmacocinéticos**

Las propiedades farmacocinéticas de la eritropoyetina zeta biosimilar (SB309) y del fármaco de referencia (Erypo®) fueron comparadas mediante la realización de dos estudios farmacocinéticos.

El estudio 411-54-05-0000¹⁶ fue llevado a cabo en 24 voluntarios sanos en los que se comparaba el perfil farmacocinético del biosimilar con el de referencia tras una sola administración por vía intravenosa (iv).

El estudio 411-54-03-09-0001¹⁶ se realizó en 48 voluntarios sanos donde se comparaba el perfil farmacocinético del biosimilar y el de referencia tras una administración por vía subcutánea (sc) así como tras la administración del SB309 por vía sc e iv.

En ambos estudios quedó demostrado que la eritropoyetina zeta biosimilar SB309 tiene un perfil farmacocinético similar con el de referencia tanto por vía iv como sc. No se llevaron a cabo estudios farmacodinámicos específicos con el biosimilar SB309.

• Estudios de eficacia y seguridad

Se llevaron a cabo dos estudios fase III, en los que se comparó la equivalencia terapéutica del biosimilar SB309 con el fármaco de referencia por vía iv en pacientes con anemia debida al fallo renal crónico.

El estudio fase III, 411-54-04-05-0000¹⁶ se llevó a cabo en 609 pacientes en hemodiálisis, a 305 pacientes se les administró el biosimilar SB309 y a 304 el de referencia. El objetivo primario fue el aumento en la concentración de Hb en pacientes con anemia en estadios avanzados o crónicos de fallo renal en hemodiálisis.

Los resultados obtenidos de este estudio, mostraron un incremento del valor de la Hb de 8.07 ± 0.79 g/dl en la semana 0 a 11.60 ± 1.37 g/dl en la semana 24 en el grupo de pacientes que recibió el biosimilar SB309. En el grupo al que se le administró el de referencia, el incremento del nivel de Hb fue de 8.04 ± 0.79 g/dl en la semana 0 a 11.61 ± 1.44 g/dl en la semana 24, con lo que el rango de incremento del valor de la Hb fue similar en ambos grupos de tratamiento.

El segundo fase III, 411-54-04-04-000¹⁶ fueron analizados 313 pacientes con anemia renal, en donde el objetivo fue comprobar la equivalencia terapéutica de la administración intravenosa del biosimilar SB309 con respecto al de referencia en el mantenimiento de la concentración de la Hb.

El intervalo de confianza del 95 % de la diferencia intra-individual del nivel de Hb durante el tratamiento entre los dos grupos fue 0.09 g/dl a 0.28 g/dl, por lo tanto totalmente dentro del rango de equivalencia definida (+ 0.6g/dl).

Los efectos adversos comunes que se han descrito fueron similares a los del biosimilar de la eritropoyetina alfa.

Con la eritropoyetina zeta biosimilar se está llevando a cabo un ensayo clínico fase II con reclutamiento activo del sponsor Region Skane. A si mismo hay dos estudios observacionales, uno en reclutamiento y otro finalizado del que aún no se tienen los resultados, ambos del laboratorio Hospira. Tabla 4.

Tabla 4. Ensayos clínicos registrado con el biosimilar de Eritropoyetina Zeta

| Titulo | Sponsor | Tipo de Estudio | Fármaco | Estado |
|--|--------------|-----------------|--|------------------|
| Estudio Observacional del Biosimilar Retacrit™ (Epoetin Zeta) en anemia sintomática inducida por la quimioterapia en pacientes Hematológicos y Oncológicos | Hospira | Observacional | Retacrit™ -Biosimilar (Eritropoyetina Zeta) | Completado |
| Estudio Fase II, Doble ciego, Randomizado, Controlado de Eritropoyetina Zeta (Retacrit®) como protector de la función renal en pacientes que se hayan sometido a una operación cardiaca (EPRICS) | Region Skane | Intervencional | Retacrit™ -Biosimilar (Eritropoyetina Zeta) vs Placebo | En Reclutamiento |
| Estudio de seguridad post autorización de Retacrit™ (Eritropoyetina Zeta) administrado subcutáneo para el tratamiento de la anemia renal (PASCO 1) | Hospira | Observacional | Retacrit™ -Biosimilar (Eritropoyetina Zeta) | En Reclutamiento |

2.3. Conclusiones

El uso de biosimilares de la Eritropoyetina ha generado mucha controversia entre los clínicos, debido a que dos proteínas no pueden ser consideradas idénticas a la molécula original en cuanto a conformación y esto podría afectar a la eficacia final de estos fármacos.

Una de las diferencias estructurales más importantes entre la Eritropoyetina alfa innovadora y el biosimilar es la cantidad de manosa, aunque la EMA establece que este aspecto es irrelevante debido a que los ensayos clínicos no encuentran diferencias en la farmacocinética y la eficacia¹⁷.

Se ha llevado a cabo un estudio en Argentina, China, India y Korea en el que revela notables desviaciones de los biosimilares con los productos de referencia en cuanto a las propiedades químicas y actividades biológicas^{18,19}. En contraposición en Europa, la EMA ha publicado una guía con las recomendaciones y requisitos que deben cumplir los biosimilares de eritropoyetina²⁰, aplicándose criterios analíticos mucho más estrictos para la autorización de estos productos. En las guías publicadas por la EMA de pre y postautorización de los productos biosimilares se exige que se compruebe la calidad, seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

Aunque otro punto a tener en cuenta sobre el uso de proteínas, es que puedan ser potencialmente inmunogénicas. La incidencia de desarrollo de anticuerpos neutralizantes, en los diferentes ensayos clínicos que se han llevado a cabo, ha sido realmente baja²⁰.

En cuanto a la Aplasia Pura de Glóbulos Rojos atribuida al uso de los biológicos innovadores de la Eritropoyetina alfa, Darbepoetina alfa y Eritropoyetina beta, los casos reportados en 1998 demostraron que un pequeño cambio en los procesos de fabricación pueden alterar las características de los productos, pero a pesar de ello, con los biosimilares aún no se ha registrado ningún caso²².

En conclusión, las eritropoyetinas biosimilares han demostrado la equivalencia en múltiples ensayos clínicos con los medicamentos de referencia. Esto, junto con los estrictos requerimientos de la EMA para su autorización, nos da todas las garantías sobre la seguridad, eficacia y calidad de estos productos, produciendo un beneficio en el tratamiento sostenible de estos pacientes.

3. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (G-CSF)

La administración de combinaciones de fármacos citotóxicos para el tratamiento del cáncer conlleva, generalmente, toxicidad medular que se traduce en anemia, trombocitopenia y neutropenia. Cuando la neutropenia es severa y prolongada puede desencadenar infecciones graves, aumentando la morbilidad y mortalidad de los pacientes, además esto conlleva al retraso en la administración de subsiguientes ciclos de quimioterapia y la consiguiente disminución de la probabilidad de éxito del tratamiento. Por todas estas razones, la administración de G-CSF de forma profiláctica en pacientes que reciben fármacos citotóxicos altamente mielosupresivos está recomendada por todas las guías como tratamiento de soporte para disminuir tanto la incidencia como la duración de la neutropenia febril.²⁴

En España, se encuentran disponibles cuatro fármacos biológicos estimulantes de colonias granulocíticas: filgrastim (Neupogen®), obtenido por técnicas de DNA recombinantes a partir de cepas de *E. coli*; pegfilgrastim (Neulasta®), forma pegilada de filgrastim que le confiere mayor semivida y por tanto mayor duración de acción; lenograstim (Granocyte®), obtenida por técnicas de DNA recombinante a partir de células de hamster chino (CHO) y lipegfilgrastim (Lonquex®), autorizado muy recién-

temente, es un derivado glicosilado de pegfilgrastim que ha demostrado la no inferioridad con respecto a Neulasta® con un perfil de seguridad similar²⁴.

Actualmente sólo se han comercializado biosimilares de filgrastim. En Europa están autorizados siete de estos medicamentos, cuatro de ellos comercializados en España, que se abastecen de tres laboratorios que fabrican filgrastim biosimilar por procedimientos de DNA recombinantes propios. Como se ha comentado anteriormente, La EMA exige que cada laboratorio fabricante demuestre la equivalencia de su producto tanto en aspectos farmacocinéticos, como de eficacia clínica y de seguridad frente al medicamento innovador. Por tanto, cada uno de los tres fabricantes debe acreditar la actividad y seguridad de su producto mediante la realización de ensayos clínicos independientes. En la tabla 5 se muestra los medicamentos autorizados por la EMA, con el biosimilar correspondiente.

Tabla 5. Medicamentos biosimilares disponibles en Europa

| Medicamento | Fármaco biosimilar | Comercializado en España |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tevagrastim® | Filgrastim XM02 | Sí |
| Ratiograstim® | Filgrastim XM02) | Sí |
| Biograstim® | Filgrastim XM02 | No |
| Filgrastim ratiopharm® | Filgrastim XM02 | No |
| Filgrastim Hexal® | Filgrastim EP2006 | No |
| Zarzio® | Filgrastim EP2006 | Sí |
| Nivestim® | Filgrastim PLIVA | Sí |

3.1. Filgrastim XM02. (Tevagrastim® y Ratiograstim®)

Fue el primer biosimilar de filgrastim autorizado y por tanto del que más evidencia científica se dispone. A continuación se resumen los ensayos clínicos más relevantes.

- **Estudios farmacocinéticos**

Dos ensayos clínicos en fase I en voluntarios sanos han demostrado bioequivalencia, definida como Área Bajo la Curva de concentraciones séricas (AUC) del

biosimilar entre el 80% y el 125% con respecto al innovador (Neupogen®), tras dosis únicas de 5 y 10 mcg/kg tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa. Estos estudios también mostraron bioequivalencia para concentración máxima y semivida plasmática en las mismas condiciones de ensayo. La curva de recuento total de neutrófilos era similar entre ambos fármacos para cada dosis y vía de administración, demostrando la equivalencia farmacodinámica en todos los casos²⁵.

• Estudios de eficacia y seguridad

La EMA evaluó la eficacia y seguridad de estos medicamentos en base a tres ensayos clínicos en fase III.

- El ensayo pivotal (XM02-02INT) se llevó a cabo en pacientes con cáncer de mama en estadios II, III y IV, que recibían quimioterapia en primera línea. Los pacientes recibían tratamiento con docetaxel y doxorubicina y eran randomizados a recibir Neupogen®, el biosimilar en estudio o placebo a dosis de 5mcg/kg por vía subcutánea desde el día después de recibir la quimioterapia y durante al menos 5 días hasta un máximo de 14 días en cada ciclo. Los pacientes asignados al grupo de placebo pasaban al brazo del fármaco biosimilar al finalizar el primer ciclo de quimioterapia.²⁶
- En otro ensayo clínico en fase III, se comparó la eficacia y seguridad de XM02 y filgrastim en pacientes con cáncer de pulmón, tanto microcítico (CPM) como no microcítico (CPNM), que recibían quimioterapia basada en platinos (XM02-03-INT). Se randomizaron 240 pacientes a recibir XM02 ó Neupogen® en proporción 2:1 durante el primer ciclo de quimioterapia, en el resto de ciclos todos los pacientes recibían XM02. La dosis administrada fue de 5mcg/kg al día, comenzando el día 2 de cada ciclo, durante un periodo de tiempo comprendido entre los 5 y 14 días.²⁷
- Finalmente, se realizó otro ensayo fase III en pacientes con LNH agresivo (linfoma B difuso de células grandes, linfoma mediastínico de células B grandes, Linfoma folicular en grado 3 y linfoma anaplásico de célula grande) que no habían recibido previamente quimioterapia (XM02-04-INT). Los pacientes recibieron un esquema de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina,

adriamicina, y prednisona) y fueron randomizados a recibir XM02 o Neupogen® durante el primer ciclo de quimioterapia, pasando a un único brazo con XM02 en los siguientes ciclos. La dosis administrada fue de 5mcg/kg/día desde el día siguiente a la administración de la quimioterapia durante 5 a 14 días por vía sc o iv, según criterio médico.²⁸

Los resultados de estos ensayos clínicos se fueron los siguientes: (figura 2)

Figura 2. Principales resultados de eficacia de los ensayos clínicos (Figura tomada del European public assessment report de la EMA de Ratiograstim)²⁶

| | XM02-02-INT | | | XM02-03-INT | | XM02-04-INT | |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | XM02 140 | Neupogen* 136 | Plac* 72 | XM02 160 | Neupogen* 80 | XM02 63 | Neupogen* 29 |
| Mean DSN [days] | | | | | | | |
| Cycle 1 | 1.1 | 1.1 | 3.8 | 0.5 | 0.3 | 0.5 | 0.9 |
| ANCOVA [CI] [#] | 0.028 [-0.261, 0.316] | | - | 0.157 [-0.114, 0.428] | | -0.378 [-0.837, 0.081] | |
| Cycle 4 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.7 |
| ANC over time (Cycle 1) | | | | | | | |
| First maximum (Day) | 3 | 3 | N/A | 5 | 5 | 4 | 4 |
| ANC nadir (Day) | 7 | 7 | 11 | 11 | 12 | 9 | 9 |
| Second maximum (Day) | 11 | 11 | N/A | 14 | 14 | 11 | 11 |
| Mean ANC nadir [10 ⁹ /l] | | | | | | | |
| Cycle 1 | 0.7 | 0.7 | 0.2 | 2.1 | 2.9 | 1.7 | 1.1 |
| ANCOVA [CI] [#] | -0.001 [-0.190, 0.189] | | | -0.660 [-1.146, -0.173] ⁺ | | 0.504 [-0.191, 1.199] | |
| Cycle 4 | 1.0 | 1.0 | 1.1 | 2.3 | 3.2 | 2.1 | 1.8 |
| Mean time to ANC recovery [days] | | | | | | | |
| Cycle 1 | 8.0 | 7.8 | 14.0 | 6.3 | 4.5 | 6.0 | 6.7 |
| ANCOVA [CI] [#] | 0.207 [-0.425, 0.838] | | | 1.686 [0.092, 3.280] ⁺ | | -0.765 [-2.980, 1.450] | |
| Cycle 4 | 7.6 | 7.1 | 7.2 | 6.4 | 4.5 | 4.9 | 6.1 |
| Incidence of FN [%] | | | | | | | |
| Cycle 1 | 12.1 | 12.5 | 36.1 | 15.0 | 8.8 | 11.1 | 20.7 |
| Across all cycles | 20.7 | 22.1 | 41.7 | 33.1 | 23.8 | 31.7 | 41.4 |
| Mortality (%) | 1 (0.7) | - | 2 (2.8) | 19 (11.9) | 12 (15.0) | - | 1 (3.4) |

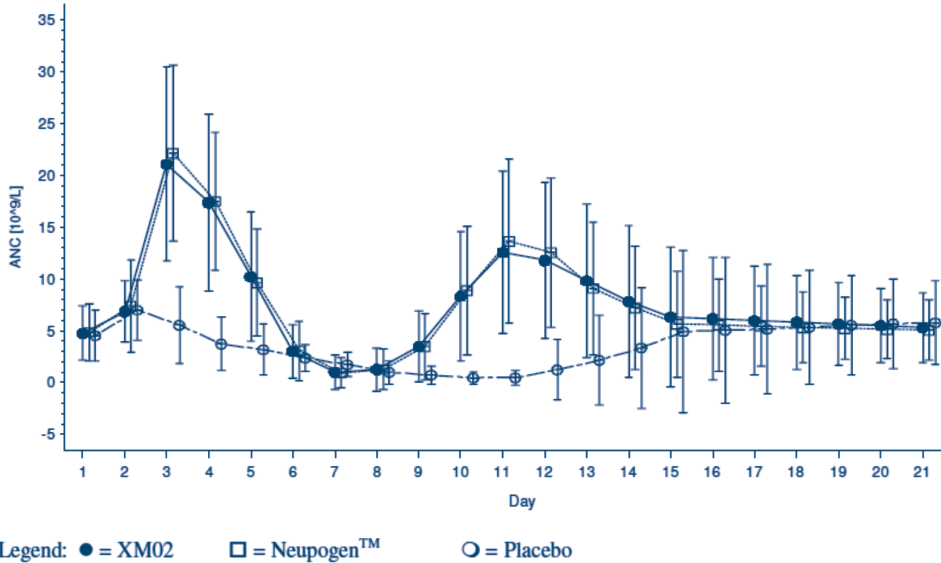
* Patients in these groups received either placebo or Neupogen in Cycle 1 and XM02 afterwards

ANCOVA estimate and 2-sided 95% CI for difference XM02 – Neupogen in Cycle 1

+ Estimated difference “XM02 – Neupogen” p < 0.05

- En cuanto a la duración de la neutropenia severa (DNS), objetivo principal en los tres estudios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en ninguno de los ensayos ni durante el primer ciclo ni durante los ciclos posteriores.
- En los tres estudios la evolución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fue similar entre los dos brazos: el valor más bajo de RAN (valor nadir) se alcanzaba entre los días 7 y 12 y volvían a la normalidad en el día 21.(figura 3)

Figura 3. Media (+ SD) de ANC diario durante el ciclo 1 en los tres grupos de tratamiento (Figura tomada del European public assessment report de la EMA de Ratiograstim)²⁶



- En cuanto al valor del RAN nadir, las cifras fueron más bajas en el primer estudio, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes brazos de tratamiento. En el segundo estudio la cifra nadir fue más baja en el brazo del biosimilar que en el del innovador, no obstante, estas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes, debido a que las cifras eran altas en ambos brazos (2.1x10⁹ vs 2.9x10⁹/ml).
- En ningún estudio se encontraron diferencias en cuanto al tiempo hasta la recuperación del RAN entre los diferentes brazos de tratamiento, con excepción del ciclo 1 del segundo estudio, dónde el tiempo de recuperación fue mayor en el grupo del biosimilar (6.3 días) que en el grupo de pacientes tratados con Neupogen® (4,5 días).
- En ninguno de los estudios se produjeron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de neutropenia febril. Si se analizan conjuntamente los datos de los tres ensayos clínicos, el estimador común de diferencia de riesgo entre ambos tratamientos (incidencia de NF en el grupo

biosimilar – incidencia de NF en el grupo de Neupogen®) ajustado por estudio, fue de 1.7% con un IC95% de -3.8% a 7.1%.

- No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos brazos de tratamiento en ninguno de los estudios.

En cuanto a resultados de seguridad, el 16.7% de los pacientes sufrieron efectos adversos relacionado con el fármaco en estudio y el 70,5% relacionado con la quimioterapia que recibían en el primer ciclo de quimioterapia. Estas cifras eran más altas cuando se tenían en cuenta todos los ciclos de quimioterapia (27.3% relacionados con filgrastim y 86.1% con la quimioterapia). En la figura 4 se muestran los efectos adversos relacionados con filgrastim más comunes durante el ciclo 1.

Figura 4. Efectos adversos relacionados con filgrastim que ocurrieron con una frecuencia igual o superior al 1% durante el primer ciclo de quimioterapia. (Figura tomada del European public assessment report de la EMA de Ratiograstim)²⁶

| | XM02 only N=356 | Neupogen only N=134 | Neupogen/ XM02 N=115 | Placebo/ XM02 N=72 | Any XM02 N=541 | Overall N=677 |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|
| | % | % | % | % | % | n % |
| Bone pain [#] | 3.4 | 7.5 | 0.0 | 1.4 | 2.4 | 23 3.4 |
| Diarrhoea [#] | 1.1 | 6.0 | 0.0 | 4.2 | 1.3 | 15 2.2 |
| Asthenia [#] | 1.4 | 4.5 | 0.0 | 5.6 | 1.7 | 15 2.2 |
| Myalgia | 1.4 | 3.7 | 0.9 | 2.8 | 1.5 | 13 1.9 |
| Arthralgia | 1.4 | 3.0 | 0.9 | 0.0 | 1.1 | 10 1.5 |
| Headache | 1.4 | 0.7 | 0.9 | 1.4 | 1.3 | 8 1.2 |
| Pyrexia | 1.4 | 0.7 | 0.9 | 0.0 | 1.1 | 7 1.0 |
| Musculoskeletal pain | 0.8 | 2.2 | 0.9 | 0.0 | 0.7 | 7 1.0 |
| Back pain | 0.6 | 0.7 | 2.6 | 0.0 | 0.9 | 6 0.9 |
| Fatigue | 0.6 | 0.7 | 1.7 | 0.0 | 0.7 | 5 0.7 |
| Thrombocythaemia | 0.6 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | 3 0.4 |
| Abdominal pain | 0.3 | 0.7 | 0.0 | 1.4 | 0.4 | 3 0.4 |
| Abdominal pain upper | 0.0 | 1.5 | 0.0 | 1.4 | 0.2 | 3 0.4 |
| Constipation | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 0.2 | 1 0.1 |
| Haemorrhoids | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 0.2 | 1 0.1 |
| Alopecia | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 0.2 | 1 0.1 |

[#] p < 0.001 Fisher's exact test comparing first 3 groups

Aunque la incidencia de dolor óseo, diarrea y astenia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibían Neupogen® en comparación con el grupo de pacientes que recibieron biosimilar, los autores concluyeron que estas diferencias no eran clínicamente relevantes.

En relación a la inmunogenicidad, ninguno de los pacientes de los tres estudios desarrollaron anticuerpos neutralizantes ni frente al biosimilar ni frente a Neupogen®.

3.2. Filgrastim Pliva (Nivestim®)

• Estudios farmacocinéticos

Se realizaron dos ensayos clínicos randomizados fase I en 92 voluntarios sanos utilizando dosis de 10 y 5 mcg/kg por vía subcutánea e intravenosa. Los principales resultados de estos ensayos fueron los siguientes²⁹:

- Equivalencia en el AUC, con ratios que variaban desde 0.90 y 1.150 (rango de referencia establecido para asegurar equivalencia: 0.8 - 1.125), para las diferentes dosis y vías de administración.
- Parámetros equivalentes de concentración máxima y semivida plasmática.
- El ratio de AUC de RAN estuvo comprendido entre 0.969 y 1.043 para las diferentes dosis y vías de administración en ambos estudios.

• Estudios de eficacia y seguridad

Se estudió la eficacia y seguridad del fármaco biosimilar con respecto a Neupogen® en un ensayo clínico en fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con cáncer de mama en primera línea con combinaciones de doxorubicina y docetaxel en neoadyuvancia, adyuvancia o metastásico. Los pacientes eran randomizados a recibir Neupogen® o el fármaco biosimilar a dosis de 5 mcg/kg desde el día 2 del ciclo hasta el día 15 ó hasta RAN>3x10⁹/ml.³⁰ Los resultados fueron los siguientes:

- DNS: 1,6 días vs 1,3 a favor del biosimilar en el ciclo 1 con un tiempo medio de recuperación de 7.8 días para ambos grupos. Las curvas de recuento RAN a lo largo del ciclo fueron superponibles para ambos grupos con un valor nadir a los 7 días.
- La incidencia de NF durante el ciclo 1 fue de 1,8% en el grupo de pacientes tratados con el biosimilar en comparación al 2.4% en el grupo de Neupogen®.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la DNS y NF en ciclos posteriores entre ambos grupos.
- Las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos, siendo los más frecuentes: alteraciones en el punto de inyección, fatiga, dolor óseo, mialgias y artralgias.

- No se constató la aparición de anticuerpos neutralizantes en ningún paciente de este estudio.

3.3. Filgrastim EP2006 (Zarzio®)

• Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Se llevaron a cabo cuatro ensayos clínicos fase I randomizados que evaluaron la equivalencia farmacocinética y farmacodinámica entre el filgrastim biosimilar y el innovador (Neupogen®) para dos vías de administración (subcutánea e intravenosa) y 4 dosis diferentes: 1, 2.5, 5 y 10 mcg/kg. Estos ensayos incluyeron un total de 146 voluntarios sanos.³¹ Los principales resultados de estos ensayos fueron los siguientes:

- Ratio de AUC de fármaco biosimilar con respecto a Neupogen®, los resultados oscilaron entre 86,14 y 99,8, todos ellos dentro del intervalo de equivalencia que establece la EMA (80-125%).
- En el estudio de parámetros de eliminación, se demostró equivalencia de la semivida plasmática con un ratio comparativo de 102.56%.
- Curvas de RAN superponibles en todas las dosis y vías de administración, demostrando la equivalencia farmacodinámica entre ambos fármacos, el ratio de área bajo la curva de RAN osciló de 99,37 a 112.29% y estuvo dentro de los rangos definidos para la equivalencia (86.5-115.61%). La curva de evolución de recuento de células CD34+ también fue similar entre los dos brazos de tratamiento.

• Estudios de eficacia y seguridad

Las Agencias Sanitarias concedieron la autorización de Zarzio® en base a los datos de eficacia extrapolables de los ensayos en fase I. El fabricante presentó datos de un único ensayo clínico en fase III, con un solo brazo de tratamiento, en el que se incluyeron a 170 pacientes con cáncer de mama, que iniciaban por primera vez quimioterapia basada en doxorubicina y docetaxel, recibieron filgrastim biosimilar para la profilaxis de la neutropenia.³²

Los resultados obtenidos se compararon de manera indirecta con los estudios de Holmes³² y Green³³, ensayos pivotaes de Neupogen®. Aunque no se pueden sacar conclusiones de bioequivalencia mediante este tipo de comparaciones, la EMA

estimó que los estudios farmacodinámicos previos eran suficientes para avalar la equivalencia en eficacia y extrapolar las indicaciones de Neupogen® al biosimilar.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos relacionados con el biosimilar del G-CSF más reportados fueron muy similares a los descritos en la ficha técnica de Neupogen®: artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y mialgias. También se encontraron elevaciones de LDH y AST que no tuvieron relevancia clínica.

Con respecto a la inmunogenicidad, ninguno de los voluntarios sanos ni de los pacientes del ensayo en fase III desarrolló anticuerpos neutralizantes durante la duración de los ensayos clínicos.

3.4. Conclusiones

Los requerimientos de la EMA para la autorización de los biosimilares son muy exigentes y todos los ensayos clínicos han demostrado que no existen diferencias significativas en cuanto a farmacocinética, eficacia, seguridad o inmunogenicidad. Por todo ello, podemos tener la certeza de que existe bioequivalencia de estos medicamentos biosimilares con respecto a los de referencia.

Los ensayos clínicos pivotaes han demostrado no inferioridad en pacientes con tumores sólidos sometidos a regímenes mieloablativos de quimioterapia. En base a estos datos, los fármacos biosimilares obtuvieron la autorización, por extrapolación, en todas las indicaciones del fármaco innovador, aunque no habían sido estudiadas directamente. Es el caso del uso de filgrastim biosimilar para la movilización de células madres del donante en trasplante alogénico; a pesar de la controversia inicial que se generó, estudios posteriores demostraron que también son comparables en eficacia y seguridad para esta indicación³⁴.

La entrada de los biosimilares de filgrastim en el mercado ha supuesto la competencia directa entre los diferentes laboratorios que los comercializan, produciéndose una considerable reducción del coste de estos medicamentos, con el beneficio que esto supone para la sostenibilidad del sistema sanitario.

Teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, calidad y menor coste de los biosimilares, parece indiscutible recomendar la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica oncológica de forma rutinaria. Así lo avalan las guías de la NCCN, que le dan

el mismo grado de recomendación a los biosimilares que al resto de factores estimulantes de colonias para la profilaxis y el tratamiento de la neutropenia febril (recomendación 1).³⁵

Aunque a día de hoy sólo se han autorizado biosimilares de filgrastim, actualmente se están desarrollando biosimilares de otros CFS. Así, se está llevando a cabo un ensayo clínico pivotal en fase III que compara la bioequivalencia de pegfilgrastim (Neulasta®) con el fármaco biosimilar en una población de mujeres con cáncer de mama.

4. ANTICUERPOS MONOCLONALES

La terapia biológica para el tratamiento del cáncer ha experimentado un crecimiento muy importante en los últimos años. Actualmente están comercializados en Europa diez AMC, algunos de ellos con la patente ya caducada o muy próximos a expirar y por tanto, susceptibles a desarrollo de biosimilares por otras compañías farmacéuticas (Tabla 6).

Tabla 6. Anticuerpos monoclonales autorizados en Europa para tratamiento de diferentes entidades oncológicas

| Anticuerpo monoclonal | Diana | Área terapéutica | Año de autorización |
|-----------------------|-------------|--|---------------------|
| Bevacizumab | VEGF | Mama, CPNM, Renal, colorectal y ovario | 2005 |
| Cetuximab | EGFR | Colorectal y cabeza y cuello | 2004 |
| Trastuzumab | HER2 | Mama y estómago | 2000 |
| Panitumumab | EGFR | colorectal | 2007 |
| Ipilimumab | CTLA-4 | Melanoma | 2011 |
| Rituximab | CD20 | Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma de células B No-Hodgkin | 1998 |
| Pertuzumab | HER2 | Mama | 2013 |
| Ofalumumab | CD20 | Leucemia linfocítica crónica | 2010 |
| Brentuximab | CD30 | Linfoma Hodgkin y no Hodgkin | 2012 |
| Cetumaxomab y CD3 | EpCAM | Ascitis maligna EpCAM positivos | 2009 |

Actualmente no se encuentra comercializado ningún fármaco biosimilar de estos AMC. No obstante, se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase III para evaluar la eficacia y seguridad de biosimilares de trastuzumab y rituximab, cuyas patentes están a punto de caducar, con lo que es predecible la comercialización de estos medicamentos en un futuro próximo. Así mismo, hay un ensayo clínico en reclutamiento activo que evalúa la eficacia de un biosimilar de bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico. (Tabla 7).³⁶

Tabla 7. Ensayos clínicos abiertos en fase 3 con fármacos biosimilares de anticuerpos monoclonales en ámbito oncológico

| | |
|--|-------------|
| A Safety and Efficacy Study of BCD-022 With Paclitaxel Compared to Herceptin With Paclitaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients (fase 3) | NCT01764022 |
| GP2013 (INN: rituximab) in the Treatment of Patients With Previously Untreated, Advanced Stage Follicular Lymphoma (fase 3) | NCT01419665 |
| A Safety and Efficacy Study of BCD-021 (INN: bevacizumab) With Paclitaxel and Carboplatin Compared to Avastin With Paclitaxel and Carboplatin in Non-Small Cell Lung Cancer (fase 3) | NCT01763645 |

Con los requerimientos de las Agencias reguladoras para la autorización de estos productos biosimilares, se asegurará su equivalencia en eficacia y seguridad en cada una de las indicaciones autorizadas para el medicamento innovador, ya que a diferencia de las eritropoyetinas o G-CSF, los AMC no pueden realizar extrapolación de la indicación evaluada en un ensayo clínico al resto de indicaciones del fármaco innovador³⁶. No obstante, un tema por resolver será el uso de estos biosimilares en las indicaciones fuera de ficha técnica del innovador, para las cuales, a pesar de no tener la autorización, sí existen estudios clínicos que avalan su uso y en las que la utilización del biosimilar quedará en entredicho debido a la ausencia inicial de ensayos clínicos.

A pesar de ello, la estricta regulación de estos productos supondrá la introducción en la práctica clínica oncológica de AMC biosimilares eficaces, seguros y más eficientes, lo que sin duda contribuirá a un manejo sostenible de los pacientes oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2008. Internacional Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Acceso el 26/09/2013.
2. World Health Organization. Cancer Mortality Database. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>. Acceso el 26/09/2013.
3. Chan M. The World health Organizations fight against Cancer: Strategies That Prevent, Cure and Care, p.3 www.who.int/cancer/en/.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Clinical practice guidelines in oncology. Myeloid growth Factors. Version 2.2013. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf Acceso:23/09/2013.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Clinical practice guidelines in oncology. Cancer and chemotherapy induced anemia. Version 2.2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf Acceso el 23/09/2013.
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Abril 2013. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf. Acceso el 11/09/2013.
7. García Sanz R, 2003. Guía para el uso de agentes eritropoyéticos en tratamiento de soporte de hemopatías malignas. *Haematologica* 88 (Suppl 1):48-53.
8. Ludwig H, 2002 *et al.* Prevalence and management of anemia in patients (pts) with hematologic malignancies (HMs) and solid tumors (STs): Results from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Blood*; 100:234A-35A.
9. Ludwig H, 2004 *et al.* The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*; 40:2293-306.
10. Pfeilschifter J, 2004 *et al.* Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *J Am Soc Nephrol*. Aug;15(8):2240-1. Review.

11. Israels LG, 2003 *et al.* Erythropoiesis: an overview. In: Molineux G, Foote MA, Elliott SG (eds). Erythropoietins and Erythropoiesis. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, 5-14.
12. European Medicines Agency, Europea Public Assessment Report: Binocrit. Junio 2012. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000725/WC500053613.pdf. Acceso el 13/09/2013.
13. Sörgel F, 2009 *et al.* Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin Pharmacol*; 9:10-9.
14. Brockmeyer C, 2009 *et al.* Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *EJHP Pract* ;15:34-40.
15. Haag-Weber M, 2009 *et al.* Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis *Clin Nephrol*, 72, pp. 380-390.
16. European Medicines Agency, Europea Public Assessment Report: Silapro. Julio 2012. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000760/WC500050912.pdf. Acceso el 13/09/2013.
17. Schellekens H. 2007. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):174-8. Epub Dec 5. Review.
18. Schellekens H. 2004. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm*;3:44-7.
19. Combe C, 2005 *et al.* Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European Medicines Evaluation Agency guidelines on comparability of biopharmaceutical proteins. *Pharmacotherapy*;25:954-62.
20. Committee for medicinal products for human use (CHMP) 2005. Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. European Medicines Agency (EMA). www.emea.eu.int. Acceso el 20/9/2013.
21. Casadevall N, 2002 *et al.* Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* ; 346: 469-475.

22. McKoy JM, 2008 *et al.* Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion*. Aug;48(8):1754-62.
23. De Naurois J. *et al.* 2010. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (sup 5):v252-56.
24. Bondarenko I *et al.* 2013. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 2013, 13:386.
25. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Ratiograstim. Septiembre 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000825/WC500047793.pdf. Acceso el 11/09/2013.
26. Giglio A *et al.* 2008. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen™ in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC cancer* 2008, 8: 332.
27. Gatzemeier U *et al.* 2009. XM02, the First Biosimilar G-CSF, is Safe and Effective in Reducing the Duration of Severe Neutropenia and Incidence of Febrile Neutropenia in Patients with Small Cell or Non-small Cell Lung Cancer Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4: 736–740.
28. Engert A *et al.* 2009. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2009 Mar;50(3):374-9.
29. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Nivestim Junio 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf Acceso el 11/09/2013.
30. Waller CF *et al.* 2010 A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie*. 2010;33(10):504-11.

31. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Zarzio. Febrero 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000917/WC500046528.pdf. Acceso el 13/09/2013.
32. Holmes FA *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):727-31.
33. Green MD *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003; 14(1):29-35.
34. Schmitt M *et al.* 2013. Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48: 922-25.
35. Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health. Disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>. Acceso el 25/09/2013.
36. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non-clinical and clinical issues. Mayo 2012. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf Acceso el 11/09/2013.

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA VISIÓN DE LOS PACIENTES

| Joan Carles March |

JOAN CARLES MARCH

Profesor – Investigador y Consultor de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Co-director de la escuela de pacientes de Andalucía y presidente del comité de gestión de la Red de Escuelas de Salud para ciudadanos del Ministerio de Sanidad. Investigador/a Responsable del grupo de investigación Salud pública en lo profesional y ciudadano perteneciente al Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBIG) y miembro del CIBERESP.

Colaborador habitual de Diario Médico en su sección pantallas ¿saludables? y del periódico sanitario Salut i Força, además de Articulista en El País, Ideal, Grupo Joly, Diario de Mallorca, Diari Ara. Miembro del equipo editorial de la Revista de Calidad Asistencial y Comunicación y salud. Miembro del Consejo Académico de la Escuela de Verano de Salud Pública. Editor y autor del libro Equipos con emoción. Autor de los blogs: Sombreros de colores; Héroes, heroína y otras drogas; en hermescloud sobre liderazgo y equipos y No me gusta mi jefe.

1. LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

En unas sociedades avanzadas como la nuestra, los sistemas públicos persiguen el reconocimiento y la legitimidad social a través de la mejora de la calidad de los servicios que prestan, es decir, orientándose hacia las necesidades de sus usuarios y siendo capaces de solucionar sus problemas y de responder a sus expectativas. En este contexto, conocer qué esperan los pacientes-ciudadanos sobre los servicios sanitarios públicos, sobre sus profesionales o sobre servicios o productos que ofertan (como los medicamentos), es una información muy valiosa.

Los estudios realizados sobre las expectativas de los pacientes hacia la atención sanitaria y sus servicios y productos (como los medicamentos) ofrecen un conjunto de datos cuya complejidad y multidimensionalidad impide un análisis limitado a una mirada espontánea, expuesta a captar únicamente las percepciones socialmente establecidas sin romper con “la ilusión del saber inmediato” (1). Mirando a través de diferentes filtros conceptuales, el conjunto de contestaciones individuales revela estructuras subyacentes, conexiones transversales, vetas subterráneas y relieves unificadores, cambiando según el filtro empleado, sin que ninguna de las conceptualizaciones ofrezca una interpretación de validez única, sino una visión determinada entre varias miradas posibles.

Los estudios sobre las expectativas de los pacientes (2), recogidos en la literatura especializada, son diversos, encontrando en su marco conceptual, tanto el concepto ‘expectativas’ en sí, como la interrelación entre percepciones, expectativas y satisfacción (3,4,5). Mientras unos autores presuponen una influencia directa de las expectativas incumplidas en la valoración que realiza el usuario se cuestiona por otro lado una correlación directa y lineal entre estos fenómenos, señalando como variables de interferencia las circunstancias personales, los valores y las creencias del paciente basado en 8 dimensiones: tangibilidad, accesibilidad, capacidad de respuesta, cortesía, comprensión, comunicación, competencia técnica (terapéutica) y seguridad, existe una relación directa entre la vivencia y la expectativa resultante, una vinculación que sin embargo no se produce en todos los casos (6, 7, 8). En otro modelo conceptual que proponen Thompson y Suñol (2) para el estudio de las

expectativas de los pacientes, plantean la hipótesis de que no todas las expectativas tienen la misma naturaleza e importancia dentro del relato del paciente y distinguen entre expectativas de proceso y de resultado, y entre expectativas previas, ideales, normativas y no formadas.

Al sistema se le pide un mayor compromiso y un papel más activo en la realización de programas de autocuidado de la enfermedad en vez de una delegación de la responsabilidad en el mismo paciente y su familia, entre los cuales el de los medicamentos está incluido. Un análisis diferenciado de las expectativas pronunciadas muestra el carácter procesual (2), su significado y peso específico según el autoconcepto del paciente, como consumidor pasivo o ciudadano con derecho a (9), según el momento dentro del recorrido asistencial, los servicios o productos que necesita y desea, las experiencias previas, imágenes y preconceptos culturales, la posición social del paciente, así como del tipo y de la gravedad de la propia enfermedad.

2. EXPECTATIVAS DE LOS PACIENTES CON LA CALIDAD Y LA SEGURIDAD CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE TOMAN

La **calidad y seguridad del paciente**, desde la perspectiva del paciente, se relaciona fundamentalmente con aspectos que tienen que ver con las siguientes 6 materias: confianza, diagnóstico, trato y papel de los agentes implicados, información y formación, accesibilidad y tangibilidad, protocolización y aspectos de coordinación.

- A. **Confianza**, la seguridad y calidad como base de la confianza,
- B. **Diagnóstico**, basado en que no haya demoras en los resultados ni errores en el diagnóstico
- C. Trato y papel de los **agentes implicados**: Se valora la importancia de los acompañantes, como filtro de errores, se plantea como problema el de la escasez de tiempo y problemas de relación de algunos profesionales y ante ello la necesidad de mejorar el trato personal. Asimismo, se plantea el papel de las asociaciones como complemento para la información y colaboración.
- D. **Información y formación**: La formación e información se ven como base de la calidad y la seguridad. Dentro de la formación, se plantea la importancia de la

formación al personal sanitario en comunicación y en información al paciente. Se ve como necesaria la información sobre las prestaciones y sobre la accesibilidad a las mismas, ya que una inadecuada información al paciente incrementa su ansiedad y temor.

E. Accesibilidad y aspectos de tangibilidad: Utilización de medios materiales adecuados. Dotaciones adecuadas de recursos. Información sobre las prestaciones y sobre la accesibilidad a las mismas.

F. Protocolización, coordinación y profesionales sanitarios: Se valora que ante los protocolos que fallan en ocasiones, que la administración tenga un papel garante de su cumplimiento. Se valora que los temas de calidad y seguridad deben ir más allá de los servicios sanitarios y que debe ser un objetivo para todas las enfermedades y todos los enfermos.

Pero *¿Qué entienden por seguridad los pacientes?* Y la respuesta es que en general, los pacientes muestran dos actitudes distintas. La primera se expresa como *“hay que confiar”* y aseguran que, de entrada, confían y se sienten seguros. La segunda respuesta se manifiesta como *“el error es humano y puede ocurrir”*.

En caso de las enfermedades agudas, el término de calidad y seguridad se define como la ausencia de errores en la atención sanitaria. En cambio, las personas con enfermedades crónicas manifiestan que *“calidad y seguridad”* es también *“sentir que los profesionales se preocupan e interesan por ti”*, que *“el paciente dispone de la información que necesita para tomar de forma adecuada los medicamentos prescritos y sin efectos secundarios”*, que *“se cuidan las necesidades emocionales o psicológicas”* y que *“no ocurren fallos administrativos”*. Los pacientes con enfermedades crónicas destacan sentir una especial falta de seguridad en la atención a los problemas de salud ajenos a su enfermedad crónica. Los representantes de asociaciones de pacientes relacionan el concepto *“seguridad”* con *“error”*, *“falta de información”*, *“falta de trato humano”* y *“sensación de desprotección cuando te recetan algo y no sabes muy bien ni cómo tomarlo ni cuánto tiempo”*.

Por otra parte, los Eventos Adversos, para los pacientes, se refieren a errores en el diagnóstico y en las intervenciones quirúrgicas, a errores en la medicación, además de a accidentes e infecciones. Pacientes y representantes de asociaciones asegu-

ran que durante la atención sanitaria se producen “fracturas en la seguridad”, entre los cuales destacan la falta de coordinación y comunicación entre distintos profesionales y servicios a la hora de dar un tratamiento, falta de homogeneidad en la aplicación de protocolos con quejas sobre los medicamentos prescritos de forma diferente por profesionales diferentes, presencia de personal con poca experiencia sin tutela que receta medicamentos sin saber los efectos secundarios, falta de tiempo y sobrecarga en los profesionales que hace que los pacientes reciban los medicamentos con poca información. Los pacientes han percibido una actitud de negación y ocultación en los profesionales en los momentos en los que los pacientes o sus familiares han sospechado que podría haberse producido un error o una práctica, desde su punto de vista, de riesgo, muchas de ellas relacionadas con los medicamentos.

Por tanto, ellos y ellas, nombran aspectos como confianza, comunicación, información, continuidad asistencial y apoyo psicológico como factores importantes para garantizar la calidad. Asimismo, se señala la importancia de dar el paso de una “cultura de la culpabilización”, que fomenta la ocultación del error, a una “cultura de la confianza” – un cambio paradigmático que recomiendan diferentes autores (10, 11) y guías de actuación (12, 13, 14). En este sentido, en la guía de actuación “7 steps to patient safety” (15) creada por el National Health Service (NHS, en UK) se nombra, entre los siete pasos esbozados, “construir una cultura de la seguridad”, “promover que se informe”, “involucrar y comunicarse con el paciente y público”. Y la Agency for Healthcare Research and Quality estadounidense recomienda entre los “30 safe practice” (12) crear una cultura de la seguridad, así como facilitar la transferencia de información y la comunicación. En el ámbito europeo, la Declaración de Luxemburgo (13) señala la importancia de la información, la participación y la construcción de una cultura de aprendizaje en vez de una cultura de culpabilización (“culture of shame and blame”).

Los pacientes identifican diferentes medidas de prevención, como una mejor formación profesional, una mayor escucha de las señales de alarma verbalizadas por el paciente ligados a fármacos, su participación en el proceso clínico, así como la introducción de protocolos de actuación (16, 17, 18) que nombran la información y participación del paciente como factor importante en la prevención de errores, por ejemplo en la medicación, y así, crear “paciente competente” (18). Diferentes autores (16, 17, 18) identifican la comunicación como la clave de la seguridad del paciente, señalando la importancia de aumentar las habilidades de los profesionales en la co-

municación de eventos adversos y su capacidad de escucha de los señales de alarma, así como la importancia de respetar el grado de información deseado.

Sobre la participación del paciente en la mejora de la calidad y la seguridad a diferentes niveles, los pacientes critican la escasez de posibilidades de participación más allá de estrategias de queja y reivindicación. Tanto en la bibliografía reciente (19, 20, 21) como en guías de actuación publicadas por administraciones sanitarias públicas (22) se recomienda una mayor participación ciudadana en la gestión de los riesgos y políticas de seguridad, bajo el objetivo de mejorar la adecuación de las medidas a las necesidades ciudadanas (23, 24, 25).

3. DISCURSOS DE LOS PACIENTES SOBRE LOS FÁRMACOS GENÉRICOS Y BIOSIMILARES

Estamos ante un mundo, el de los biosimilares, desconocido para muchos pacientes. Pasa lo mismo como cuando hubo la incorporación de los medicamentos genéricos. La imagen de los genéricos ha cambiado mucho en los últimos tiempos y así lo que podíamos encontrar hace 10 años, no es lo mismo que lo que encontramos ahora.

Ahora encontramos que el 80% de los españoles confía ya en los medicamentos genéricos y un 92% de la población conoce o ha oído hablar alguna vez de los mismos. Esto supone un incremento en 15 puntos porcentuales con respecto a 2008 y de 35 puntos con respecto al año 2000. Además, un 53% de la población española elegiría un genérico en caso de tener que pedir un medicamento recetado por principio activo en la farmacia y recomendaría estos fármacos a otros pacientes y familiares. Además, más de un 70% de la población española cree que los medicamentos genéricos tienen la misma calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos innovadores y un 72% de los pacientes crónicos españoles toma algún medicamento genérico de forma habitual. En caso de que se haya producido un cambio en el tratamiento de un medicamento de referencia por un genérico (29%), tan sólo 1 de cada 10 españoles manifiesta haber sufrido alguna confusión ante el cambio. 8 de cada 10 españoles piensan que las Administraciones públicas deberían apoyar más la implementación de medicamentos genéricos en España y que el hecho de que se prescriban medicamentos genéricos es algo que es beneficioso para la calidad de nuestro sistema sanitario. Además, más de un 80% de los españoles cree que si los

ciudadanos tuvieran más información se consumirían más medicamentos genéricos y que estos fármacos permiten a los ciudadanos un mayor acceso a los medicamentos ya que contribuyen a sostener la sanidad pública a largo plazo.

Estos resultados del **Estudio de Conocimiento, Uso y Evaluación de los Medicamentos Genéricos** elaborado por Metroscopia, contrasta con algunos discursos que encontrábamos hace años, y que son interesantes a tener en cuenta a la hora de hablar, en estos momentos, de biosimilares. Aquí tenemos palabras de un paciente que opinaba de los genéricos hace relativamente poco tiempo:

H- Perdóname, al menos a mí me está afectando mucho, y es que con el tema de los genéricos, cada vez que vamos con la receta a la farmacia, nos dan un medicamento diferente en cuanto a nombre comercial, entonces estábamos habituados a: “yo me tomo pan, pan, pan”, como si fuera de nuestra familia, decíamos qué es lo que tomamos, y ahora no sabemos ya ni lo que tomamos, Y entonces a mí, lo que me crea la inseguridad, a parte de que es porque yo creo que el laboratorio investigador tiene una pureza del producto enorme, pero me están comentando en la farmacia que son laboratorios envasadores que cogen los principios activos, que se lo autorizan, por el motivo que sea, con su nombre comercial del laboratorio y incluso psicológicamente yo digo: “me parece que no me encuentro yo tan bien”

Por tanto, podemos ver con todo ello, que la información resulta necesaria para **quitar miedos e incertidumbres**. Los miedos e incertidumbres se crean normalmente ante algo que no sabemos qué es, que tenemos dudas sobre su composición o sobre algo que nadie nos ha informado de forma clara. Para ello, el papel del farmacéutico y del médico es fundamental para minimizar la falta de información y de esa forma gestionar las expectativas de los pacientes.

Por tanto, desde esta perspectiva, podemos aprender de los pacientes que términos como **“equivalencia terapéutica” o medicamentos biosimilares**, necesitan ser explicados para que no se generen disonancias en su percepción. Es fundamental, informar a los profesionales, buscar el consenso con ellos y sus sociedades científicas y analizarlo, además, con los pacientes. Invertir en información y comunicación ayudará sin duda a cambiar la percepción inicial de miedo e incertidumbre.

La percepción equivocada de haber equiparado, por parte de algunos sectores, los

medicamentos genéricos y los biosimilares, hace necesario dar participación a los pacientes y potenciar estrategias de información destinadas a los mismos. Establecer estrategias de comunicación, creíbles, con portavoces que conozcan el tema y hablen de forma fácil, clara y con un lenguaje no técnico, con estrategias continuadas, por diversos canales de comunicación, teniendo en cuenta que el canal más fiable es el profesional sanitario, todo ello puede ayudar a que cualquier cambio que pueda afectar a los medicamentos que toman los pacientes sea mejor entendido y no genere resistencias.

Así, la **Declaración de Barcelona** de las asociaciones de pacientes planteaba que los pacientes piden información de calidad contrastada respetando la pluralidad de fuentes, decisiones compartidas, respeto a los valores y a la autonomía del paciente informado, relación médico-paciente basada en el respeto y la confianza mutua, formación y entrenamiento específico en habilidades de comunicación para profesionales, participación de los pacientes en la determinación de las prioridades en la asistencia sanitaria, democratización formal de las decisiones sanitarias, mejora del conocimiento que tienen los pacientes sobre sus derechos básico y garantía de su cumplimiento. Estos aspectos son fundamentales tenerlos en cuenta para hacer un paciente más corresponsable y colaborador.

4. LOS PACIENTES Y LOS PROSPECTOS

Los pacientes opinan que el prospecto es en general creíble, pero no se considera que garantice el éxito del tratamiento (26, 27, 28). La cantidad de información que contienen los prospectos, y más concretamente en el apartado efectos secundarios es considerado a veces contraproducente para el consumo de los mismos. De hecho, muchos entrevistados han manifestado que después de leer los posibles efectos secundarios, han decidido no tomar el medicamento o tomarlo en menores dosis por temor a los posibles efectos leídos.

La confianza mayor se deposita en el profesional de la medicina. Se valora la información complementaria del farmacéutico, cuando es conocido y goza de confianza personal, al cual consideran más accesible que al médico, convirtiéndose aquel en un aclarador de dudas.

Un porcentaje de las personas entrevistadas afirman que lo que leen en el pros-

pecto piensan que no tiene equivocaciones, cosa que sí dicen puede pasar en la información recibida por el profesional. Asimismo, dicen que los prospectos deberían tener:

- a) Información clara, adecuada a las necesidades y capacidad comprensiva del usuario.
- b) Información sobre resultados del tratamiento.
- c) Indicar con porcentajes la incidencia de los efectos secundarios, mencionando los efectos a corto y largo plazo.
- d) Mayor claridad e información en la posología
- e) Sustitución del lenguaje técnico por lenguaje más coloquial y expresiones más sencillas.
- f) Aumento en el tamaño de la letra para conseguir facilitar su lectura.
- g) Presentación de la información más amena y atractiva. Por ejemplo utilizando colores y dibujos.
- h) Resaltar aspectos de mayor interés. Utilización de diferente tipo de letra resaltada con negrita haciendo destacar la información más relevante.
- i) Mayor separación entre los párrafos.

Junto a ello, se piden otros canales de información accesibles como una página web fiable y un teléfono de consulta.

Todo ello, nos lleva a pensar que la información debe ser breve, específica, sencilla, ordenada y sugerente (útil) para el paciente que recibe esa información. Eso sin duda ayudará a mejorar la adherencia al tratamiento porque la información pasa a ser creíble a partir de un contexto de diálogo, un contenido fácil y de calidad, una continuidad de la información entre lo que dice el prospecto, la que da el médico y la que al final ofrece el farmacéutico; unos canales variados adaptados a las necesidades de los pacientes, tanto reales como virtuales y siempre a partir de ser un mensaje que tenga en cuenta la capacidad del que lo lee (29).

5. LAS NECESIDADES INFORMATIVAS DE LOS PACIENTES SOBRE LOS MEDICAMENTOS

Los pacientes, a través de la Red Ciudadana de Formadores en Seguridad del Paciente, han trabajado en su formación aspectos muy importantes para un **adecuado**

y seguro uso de los medicamentos. Ellos parten de que un medicamento es una sustancia o conjunto de sustancias que se puede utilizar o administrar a seres humanos para prevenir o tratar enfermedades, aliviar síntomas o establecer un diagnóstico médico (30).

Para ellos y ellas, la seguridad de un medicamento se debe analizar en todas las fases: el proceso de investigación, su desarrollo, las pruebas con animales y personas y posteriormente tras la comercialización. Además apuntan a la importancia de los ensayos clínicos, que muestran si un medicamento es útil para tratar, aliviar o prevenir una determinada enfermedad, y sus posibles efectos adversos. Sin embargo, con estos estudios no se puede predecir cómo va a afectar ese medicamento a los diferentes tipos de pacientes que puedan existir (pacientes que además de la enfermedad que se va a tratar tienen otras enfermedades, toman más medicamentos, tienen distinta edad, origen étnico, etc.). Por eso, valoran lo importante que es el que una vez el medicamento ha sido comercializado, las autoridades y los profesionales sanitarios continúen vigilando su seguridad a través de programas de farmacovigilancia.

En general, todos los pacientes saben que los medicamentos pueden producir efectos adversos (31, 32, 33, 34). Un efecto adverso es una respuesta no deseada a un medicamento cuando se toma a las dosis normales. Pueden ser leves, moderados o graves. Y además, saben que en raras ocasiones, los medicamentos pueden producir reacciones alérgicas de distinta gravedad, debido a que las defensas del paciente reaccionan de forma excesiva frente al medicamento.

¿Qué personas son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos?

Las personas de mayor edad, tienen un riesgo mayor de sufrir problemas asociados al uso de medicamentos, junto a los menores, mujeres embarazadas, o madres lactantes.

Causas comunes de problemas de seguridad de los medicamentos.

Hay muchos factores que contribuyen a que los medicamentos provoquen problemas de seguridad o a que se produzcan errores en su administración: Polimedicados, automedicación, interacciones medicamentosas, fácil acceso a los medicamentos, duplicidad, confusión de un medicamento por otro, almacenamiento de medicamentos en casa, falta de comunicación o de información y el error humano. Trabajar en estos temas nos permitiría mejorar en seguridad del paciente.

6. ESTRATEGIAS PARA HACER UN PACIENTE MÁS EXPERTO, MÁS ACTIVO, MÁS CORRESPONSABLE

A lo largo de la última década se ha producido un destacado aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas. Un enfoque prometedor para mejorar los resultados y reducir los costes sanitarios relacionados con las enfermedades crónicas es la **autogestión**, por la cual las personas, en colaboración con profesionales sanitarios, asumen **una mayor responsabilidad en las decisiones acerca de su salud**.

En el pasado, prácticamente toda la atención médica y la enseñanza sobre medicina la proporcionaban profesionales de la salud, pero hoy en día se reconoce que muchas de las funciones clínicas (por ejemplo, el control del HbA1c, de la presión sanguínea y del peso) y actividades educativas las pueden llevar a cabo con eficacia los propios pacientes. Así, se está produciendo una **reorientación** filosófica inherente a este enfoque, en la que los profesionales de la salud ven su relación con los pacientes como compañeros y formadores.

Tradicionalmente, la educación del paciente se ha centrado en ofrecer información específica de una enfermedad, enseñar unas capacidades relacionadas con una patología concreta (*p.ej. cómo controlar los niveles de glucosa y cómo administrar los medicamentos para el asma*). La autogestión se centra más en enseñar unas capacidades generales que los y las pacientes podrían utilizar para gestionar su enfermedad, y que supone aprender a resolver los problemas, utilizar los recursos comunitarios de forma eficaz, trabajar con el equipo sanitario que le corresponda e iniciar nuevos comportamientos. Sin embargo, ambas actividades son esenciales para **ayudar a los y las pacientes a ser más independientes** y alcanzar una mejor calidad de vida. Aunque es necesaria, la educación tradicional de pacientes, la mera información no suele ser suficiente para que las personas con enfermedades crónicas puedan ser capaces de autocontrolar su enfermedad, cambiar hábitos y que éstos se mantengan en el tiempo. En cualquier caso, se ha demostrado claramente que utilizar **estrategias de formación que enseñen a los pacientes** a plantearse unos objetivos de mejora, a proponerse acciones concretas dentro de un plan de acción, a resolver problemas, a enfrentarse a la enfermedad de forma saludable, a gestionar el estrés, a practicar el autocontrol y a desarrollar la capacidad para aprovechar los recursos comunitarios, mejora los resultados en salud, su calidad de vida y la relación con los servicios sanitarios y los profesionales que les atienden.

Los beneficios de proporcionar a pacientes una formación de calidad, tienen como resultados su satisfacción, mejores resultados clínicos, la mejora de la relación y comunicación con los profesionales sanitarios y la reducción de la ansiedad y de los efectos adversos relacionados a la prescripción de fármacos.

De los resultados de las evaluaciones ya realizadas se deduce que los **programas de alfabetización sanitaria** basados en pacientes expertos comparten un objetivo común que es promover el autocuidado de la salud, proporcionando a enfermos/as y familiares confianza en su habilidad de controlar los síntomas y el modo en que la enfermedad afecta sus vidas, atendiendo sus necesidades de información y conocimiento sobre salud. Por lo tanto, estos y otros estudios demuestran que la educación de pacientes mejora la participación en el cuidado de sus enfermedades y esto, a su vez, mejora el control de la enfermedad, bajando la demanda asistencial.

En los últimos años, se han puesto en marcha en nuestro país diferentes estrategias y programas que desarrollan esta línea de **formar pacientes expertos** y otros programas que unen esta perspectiva con la metodología **“formación de formadores”** y **“formación entre iguales”**.

Un paciente activo, un paciente experto, un paciente formado e informado es un paciente, según un estudio de 2009 (35), que tienen menos reingresos hospitalarios dentro de los 30 días desde el alta que un paciente menos activo (12'8% vs 28%), ha sufrido menos errores médicos (19'2% vs 35'8%), sufre menos descoordinación entre profesionales sanitarios (12,6% vs 41,8% en los pacientes menos activos), tiene mejor comunicación con los profesionales sanitarios (86,8% vs 51,4%) y tiene menor pérdida de confianza en el sistema sanitario (15,1% vs 59,8%).

Los pacientes necesitan una **relación diferente con los profesionales sanitarios**: más horizontal, con mejor comunicación, con más empatía, con más ayuda, con mejor escucha, con más refuerzo,... Y es que las personas con enfermedades crónicas que vivirán con ellas toda su vida: van adquiriendo la experiencia única de “mi enfermedad”. Y ante ello, necesitan nuevas fórmulas de atención y de acceso. Quieren y pueden responsabilizarse de su control y para ello, necesitan formación e información desde el Sistema Nacional de Sanidad (SNS) ya que es más eficaz si se percibe como un recurso más y si sus profesionales lo recomiendan. Y estos pa-

cientes formados e informados deben dar formación, información y apoyo, con la colaboración de los profesionales.

En este contexto, encontramos a pacientes que buscan la información a través de Internet. Los pacientes que buscan en Internet son muy diversos, pero en general les interesa buscar y encontrar buena información, de calidad y fácil de entender. En general, los **Pacientes 2.0** son personas mucho más involucradas en su salud, que usan Internet como una herramienta que les ayuda a ser más participes de su salud. La mayoría de la población con Internet busca temas de salud, sobre todo las personas más jóvenes y educadas. Es un síntoma de un cambio más radical, hacia los ciudadanos más capacitados-empoderados y comprometidos con su salud.

Los Pacientes 2.0 están llamados a tomar decisiones sobre su salud en una estrecha colaboración con los profesionales sanitarios. Internet es sólo una herramienta más, una puerta de entrada para poder encontrar información y socializarla. En un reciente estudio publicado (36) aparece reflejado el cómo en internet influye la manipulación lingüística a la hora de analizar la percepción social que se tiene sobre los medicamentos genéricos; y el cómo la desinformación y la creación de una percepción de riesgo, ha podido mermar la aceptabilidad social y el consumo de estos medicamentos en España. Ante esta situación, aconseja el estar alerta a las posibles dudas que puedan surgir sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos; a través de la creación de marcos alternativos destinados a mejorar su uso racional, y la salud en general para los individuos, familias, grupos y comunidades; de igual forma, se aconseja crear y mantener un diálogo de colaboración permanente entre los trabajadores sociales y el grupo de referencia en relación a fomentar prácticas saludables, mejorando el uso de redes sociales como Twitter, Facebook, blogs, etc. todo ello a favor de crear una estrategia de medios sociales, complementaria al resto de medios, en función del público al que se quiere llegar.

7. CONCLUSIONES

1. Es importante conocer la **perspectiva del paciente** y para ello es fundamental estudiar sus expectativas y entender que éstas difieren en los diferentes procesos asistenciales. Por lo tanto, es necesario estudiar específicamente las necesidades, preferencias y deseos de grupos homogéneos de pacientes para poder responder de forma certera y adecuada.

2. Los pacientes están convencidos de que con su ayuda y colaboración **la calidad y seguridad** en los centros sanitarios sería mayor y más fácil de controlarla. Consideran que los pacientes deben participar activamente. Para ello creen imprescindible tener más información sobre las técnicas, medicamentos y los tratamientos que se les van a aplicar, cuándo y por parte de quiénes. Asimismo, hablan de la importancia de los protocolos para garantizar su seguridad en los centros sanitarios.
3. **La información** resulta necesaria para quitar miedos e incertidumbres creadas ante algo que no reconoce como lo que toma normalmente. Para ello, el papel del farmacéutico y del médico es fundamental para minimizar la falta de información y de esa forma gestionar las expectativas de los pacientes. Así, conceptos como “equivalencia terapéutica”, necesitan ser explicados para que no se genere disonancias en la percepción. Es necesario informar a profesionales, buscar el consenso con ellos y sus sociedades científicas y analizarlo con la participación de los propios pacientes.
4. **Los prospectos** deberían tener información clara, adecuada a las necesidades y capacidad comprensiva del usuario, sobre resultados del tratamiento deberían indicar con porcentajes la incidencia de los efectos secundarios, mencionando los efectos a corto y largo plazo, con mayor claridad e información en la posología, sustituyendo el lenguaje técnico por un lenguaje más coloquial y expresiones más sencillas, aumentando el tamaño de la letra para conseguir un tamaño legible para todos/as consumidores/as del fármaco, presentando la información más amena y atractiva, con colores y dibujos, resaltando los aspectos de mayor interés,...
5. **Los pacientes se identifican como actores activos en su proceso asistencial:** necesitan expresar, preguntar, negociar las decisiones, ser considerados como conocedores de su enfermedad. Las expectativas del paciente de que sus profesionales le escuchen, expliquen y tengan en cuenta su opinión. Programas de paciente experto o programas para el autocontrol basados en el uso de las nuevas tecnologías, han surgido en los últimos años con el objetivo de educar y de que el/la paciente sea capaz de autocontrolarse. Todas estas intervenciones y programas han sido diseñados para impartir conocimientos y habilidades que posibiliten a los y las pacientes participar en la toma de decisiones, a controlar la enfermedad y generar cambios en el comportamiento. La literatura demuestra

que la educación a pacientes para su autocuidado y automanejo de la enfermedad provee de **beneficios en términos de conocimiento, autoeficacia y estado de salud.**

6. **Fomentar una estrategia 2.0** basado en informar y formar a los pacientes a través de las redes sociales, lo cual puede ayudar a minimizar las distorsiones y errores en los mensajes que se crean entorno a las percepciones propias del colectivo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bourdieu, P., Chamboredon, J.-C. & Passeron, J.-C. (1989) : El oficio de sociólogo. Presupuestos epistemológicos. Madrid: Siglo XXI Editores.
2. Thompson, A. G. H. & Suñol, R. (1996): Las expectativas como factores determinantes en la satisfacción de los pacientes: conceptos, teoría y pruebas. *Rev Calidad Asistencial* 11, 74-86.
3. Newsome P.R.H. & Wright G.H. (2000): Qualitative techniques to investigate how patients evaluate dentists: a pilot study. *Community Dent Oral Epidemiol* 28, 257-66.
4. Rao J.K., Weinberger M. & Kroenke K. (2000): Visit-specific expectation and patient-centered outcomes: a literature review. *Archives of Family Medicine* 9 (10), 1148-55.
5. Jackson J.L. & Kroenke K. (2001): The Effect of Unmet Expectations among Adults Presenting with Physical Symptoms. *Ann Intern Med* 134, 8889-97.
6. Elder, J.P., Ayala G.X. & Harris S. (1999): Theories and Intervention Approaches to Health-Behavior Change in Primary Care. *Am J Prev Med.* 17 (4), 275-94.
7. Peck B.M., Asch D.A., Goold S.D. *et al.* (2001): Measuring Patient Expectations. Does the Instrument Affect Satisfaction or Expectations? *Medical Care* 39 (1), 100-8.
8. Parasuraman, A., Zeithaml, V.A. & Berry, L.L. (1988): SERVQUAL: a multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality. *J Retailing* 64 (1), 12.
9. Vázquez Navarrete M. L., Ferreira da Silva M. R., Siquiera Campos E. *et al.* (2002): Visión de los diferentes agentes sociales sobre la participación social en el sistema de salud en el Nordeste de Brasil. Una aproximación cualitativa. *Rev Esp Salud Pública* 76, 585-94.
10. Leonard M, Frankel A. Make Safety a Priority: Create and Maintain a Culture of Patient Safety. *Healthcare Executive* 2006; 21(2):12-18.
11. Aibar C. La percepción del riesgo: del paciente informado al paciente consecuente. En: Fundación Medicina y Humanidades Médicas (ed). Monografía Humanitas "Seguridad clínica", 2004; 8:43-58.

12. National Quality Forum, Agency for Healthcare Research and Quality. 30 Safe Practices for Better Health Care, 2004. <http://www.ahrq.gov/QUAL/30safe.htm>.
13. National Patient Safety Agency, NHS. <http://www.npsa.nhs.uk>.
14. European Commission DG Health and Consumer Protection. Patient Safety – Making it Happen. Luxembourg Declaration on Patient Safety, 2005. http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/ev_20050405_rd01_en.pdf.
15. National Patient Safety Agency, NHS. Seven Steps to patients safety, 2004. <http://www.npsa.nhs.uk/health/resources/7steps>. En castellano: La Seguridad del Paciente en Siete Pasos. www.sefh.es/carpetasecretario/7_PASOS.pdf.
16. Spath PL. Partnering with Patients to Reduce Medical Errors. Chicago: American Hospital Press, 2004.
17. Vincent CA. Patient safety: What about the patient? *Quality & Safety in Health Care* 2002; 11(1):76-80.
18. Mira JJ. El paciente competente, una alternativa al paternalismo. En: Fundación Medicina y Humanidades Médicas (ed). Monografía Humanitas “Seguridad clínica”.
19. Davis RE, Jackin R, Sevdalis N, Vincent CA. Patient involvement in patient safety: what factors influence patient participation and engagement? *Health Expectations* 2007; 10:259-267.
20. Aranaz JM, Aibar C, Galán A, Limón R, Requena J, Álvarez E, *et al*. La asistencia sanitaria como factor de riesgo: los efectos adversos ligados a la práctica clínica. *Gac Sanit.* 2006; 20(Supl.1):41-7.
21. Liang BA. A system of medical error disclosure. *Quality & Safety in Health Care* 2002;11(1):64-68.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Declaración de Profesionales por la Seguridad del Paciente, 2006. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ec03_doc.htm.
23. Escuela Andaluza de Salud Pública. Evaluación de los efectos adversos ligados a la hospitalización en el SSPA. Documento técnico, 2006.

24. Declaración y compromiso de los Pacientes por la Seguridad en el Sistema Nacional de Salud. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Declaracion_final_15nov2007.pdf.
25. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-8083.
26. Ballesteros-Peña S, Fernández-aedo I. Análisis de la legibilidad lingüística de los prospectos de los medicamentos mediante el índice de Flesch-szigriszt y la escala infles. An. Sist. Sanit. Navar. 2013, Vol. 36, Nº 3, septiembre-diciembre.
27. March Cerdá, J.C.; Prieto Rodríguez, M.A.; Ruiz Azarola, A.; Simón Lorda, P.; Barrio Cantalejo, I.; Danet Danet, A.; Mejora de la información sanitaria contenida en los prospectos de los medicamentos: expectativas de pacientes y de profesionales sanitarios. Atención primaria 2010; 42(1): 22-27.
28. Barrio Cantalejo, I.M.; Simón Lorda, P.; March Cerdá, J.C.; Prieto Rodríguez, M.A Legibilidad gramatical de los prospectos de los medicamentos de más consumo y facturación en España en 2005. Revista Española de Salud Pública 2008; 82(5): 559-566.
29. González Pérez, R.; Gijón Sánchez, M.T.; Escudero Carretero, M.J.; Prieto Rodríguez, M.A.; March Cerdá, J.C.; Ruiz Azarola, A.; Perspectivas de la ciudadanía sobre necesidades y expectativas de información sanitaria. Revista de Calidad Asistencial 2008; 23(3): 101-108.
30. Otero López María José. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los Hospitales. Rev Esp Salud Pública 2004; 78(3):323-339.
31. Bodenheimer T, Lorig K., Holman H. & Grumbach K. (2002): Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA 288 (19), 2469-75.
32. Charles C., Whelan T. & Gafni A. (1999): What do we mean by partnership in making decisions about treatment? BMJ 319, 780-2.

33. Kennelly C. & Bowling A. (2001): Suffering in deference: a focus group study of older cardiac patients' preferences for treatment and perceptions of risk. *Quality in Health Care* 10 (Suppl I), i23-8.
34. Lloyd A. (2001): The extent of patients' understanding of the risk of treatments. *Quality in Health Care* 10 (Suppl I), i14-8.
35. Arrighi, Emilia. Ponencia V Congreso Nacional de Atención Sanitaria la paciente crónico, ¿Cómo mejorar la atención centrada en el paciente en las organizaciones sanitarias? A partir de AARP & You Public Policy Institute (2009) Beyond 50.09. Chronic Care.
36. Del Fresno García, M, Lopez Pelaez A. Social work and netnography: The case of Spain and generic drugs. *Qualitative Social Work* January 2014 vol. 13 no. 1 85-107.

Otra bibliografía analizada:

Covic, A. y M. Kuhlman, Biosimilars: recent developments. *Int. Urol. Nephrol.*: 39, 261-266 (2007).

Crommelin, D. *et al.* Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci.*: 11, 11-17 (2005).

Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (Diario Oficial, número L 311, de 28/11/2001; pp. 67-128). [http://ec.europa.eu/\(2001\)](http://ec.europa.eu/(2001)).

EMEA/CPMP/BWP/328/99. Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products -Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals. [http://www.emea.europa.eu/\(1999\)](http://www.emea.europa.eu/(1999)).

EMEA/74562/2006. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). [http://www.emea.europa.eu/\(2007\)](http://www.emea.europa.eu/(2007)).

EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non-clinical and clinical issues. [http://www.emea.europa.eu/\(2007\)](http://www.emea.europa.eu/(2007)).

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Gema Pi, gracias a la cual este capítulo, puede estar en sus manos. También quiero agradecer a Ainhoa Ruiz y Olivia Pérez por su trabajo que compartimos en seguridad del paciente, a María Ángeles Prieto, junto con Ainhoa Ruiz, en su trabajo en el tema de los genéricos, a María Ángeles Prieto, María Escudero, Amets Suess, y cols por sus análisis de expectativas ciudadanas, a Manuela López, Nuria Luque, Amelia Martín, Noelia García, Paloma Ruiz, María Ángeles Prieto, entre otras por su trabajo en empoderar pacientes y por último a los pacientes que con sus palabras, su participación y sus ideas y reflexiones han facilitado avances en esta línea, A todos y todas gracias.

**MEDICAMENTOS BIOSIMILARES:
LA VISIÓN DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA**

| José Luis Poveda Andrés · Virginia Bosó Ribelles |

JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

El Dr. Jose Luis Poveda Andrés es farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria (Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia) y Doctor en Farmacia por la Universidad de Valencia.

Es Master en Salud Pública y Administración Sanitaria, además de diplomado en Gestión Clínica, diplomado en Sanidad y diplomado en Farmacoeconomía.

Tras acabar su residencia ejerció su labor profesional en diferentes hospitales de Castilla la Mancha y la Comunidad Valenciana (Hospital de Hellín, Hospital de Ontinyent, hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva) hasta que en 1999 pasó a ser Jefe de Servicio de Farmacia en el Complejo Hospitalario Unversitario de Albacete.

Desde 2003 es Jefe de Servicio en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia y Director del Área Clínica del Medicamento, que comprende el Servicio de Farmacia Hospitalaria, el Servicio de Farmacia de atención Primaria y la Unidad de Farmacología Clínica, en este mismo centro. Además, es profesor asociado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia y uno de los responsables de la Unidad de Farmacogenética del Insituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Actualmente, es el Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Su trayectoria científica está avalada por la numerosas comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales y las decenas de artículos científicos y capítulos de libros.

VIRGINIA BOSÓ RIBELLES

Virginia Bosó Ribelles es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia y farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria (Hospital universitario La Fe, Valencia).

Es Master en Educación Sanitaria a Pacientes y Diplomada en Oncología Farmacéutica.

Es investigadora contratada por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe) en el Grupo de Invesitigación Clínica y Traslacional en Cáncer, desarrollando su actividad investigadora en la Unidad de Farmacogenética del IIS La Fe, que compagina con actividad asistencial en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

1. INTRODUCCIÓN

Desde que en 1982 apareciera el primer biotecnológico, la insulina humana recombinante, muchos son los medicamentos obtenidos por tecnología DNA recombinante que han salido al mercado: hormona de crecimiento, eritropoyetina, interferón, anticuerpos monoclonales, factores de la coagulación, enzimas para el tratamiento de enfermedades metabólicas, vacunas...

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 (1,2).

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 (3). 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 (1,4).

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

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 (2,3). 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 (5,6).

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, 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 adecuada 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 (7).

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 para la autorización de biosimilares que suponen el seguimiento de unas guías que garantizan la eficacia y seguridad de los mismos. La información concerniente a la **calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares** está disponible para los profesionales sanitarios en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR) publicados en el web de la EMA.

Para poder ser autorizados los medicamentos biosimilares deben haber sido com-

parados 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 (1,5).

La comparación de la calidad es crucial porque la calidad de la proteína afecta a su seguridad y eficacia. La actividad biológica de los biológicos, 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 (2).

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 aún de un lote a otro (8).

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 (9,10).

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 (8).

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 (6). 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 (11). 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 (6).

2.2. Plan de gestión de riesgos

Del mismo modo que se hace para los medicamentos innovadores, para cada bio-

similar los fabricantes deben presentar un plan de gestión de riesgos (PGR) (12) 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 el tema de 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.

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 (13).

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 fuente consideran que, aun teniendo el mismo DCI, la trazabilidad no se pierde puesto que cada biosimilar tiene registrado un nombre comercial diferente (14).

Cierto es que al compartir DCI, la prescripción únicamente por principio activo dificulta mucho conocer qué medicamento tenía la intención el médico de prescribir y cual se ha dispensado y finalmente administrado. Pero la prescripción de estos medicamentos por principio activo más marca comercial evita confusiones, y asegura en todo momento que se conoce exactamente cuál ha sido el medicamento prescrito, dispensado y administrado, y ese es el modo en qué se deben prescribir.

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 (13).

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 (15). Esto unido a la cada vez mayor utilización de estos medicamentos hace que los costes sean elevados. De hecho en 2008, las ventas de biotecnológicos en Europa alcanzaron los 60 miles de millones de euros y el 2009 alrededor de 70 miles de millones de dólares en EEUU (16). 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. Según un trabajo publicado a finales de 2013, el porcentaje de mercado ocupado por los biosimilares en la Unión Europea está creciendo (0,33% en 2007 al 15,52% en 2010), aunque existen muchas diferencias entre productos y entre países (17).

Los biosimilares son más difíciles 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 15-30%, debido a los mayores costes de desarrollo ya mencionados (18).

Pero a pesar de esto, los elevados costes de los biológicos hacen que esta diferencia de precios, aunque menor, suponga un ahorro considerable y que los medicamentos biosimilares sean una alternativa menos costosa a los medicamentos biológicos existentes que ya han perdido sus derechos de exclusividad (patentes, protección de datos, etc.). Se estima que una reducción de precios de sólo el 20% de los biológicos más utilizados podría suponer un ahorro anual de 1,6 billones de euros en Europa (16).

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 (19).

Un análisis de impacto presupuestario llevado a cabo en Grecia y publicado en 2013 estima que en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con factores estimulantes de la eritropoyesis el coste medio del tratamiento con biosimilares respecto a fármaco original es un 10,1% inferior en el grupo de pacientes respondedores y un 25,2% inferior en el grupo de no respondedores, suponiendo una reducción de costes global del 19,2% (20).

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 (13).

3. INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

La selección de medicamentos realizada en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste es un elemento básico para lograr el uso racional y eficiente de los medicamentos en cualquier nivel asistencial.

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 (21). 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” (21,22). En el caso de los bio-similares 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 bio-similares 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 (13). 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. De acuerdo con la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA), más de 12 países de toda Europa han introducido normas para evitar la sustitución automática de los medicamentos biológicos biosimilares (23).

Respecto a la legislación vigente en nuestro país cabe destacar lo siguiente:

- La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (24), 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”:
 - Artículo 85. Prescripción de medicamentos y productos sanitarios:
 - “4. Cuando la prescripción se realice por principio activo, el farmacéutico dispensará el medicamento de precio más bajo de su agrupación homogénea y, en el caso de igualdad, el medicamento genérico o el medicamento biosimilar correspondiente” (actualización publicada 24/04/2012).
 - Artículo 86. Sustitución por el farmacéutico:

- “4. 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 y Consumo.
- 5. 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, y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico. En el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad” (actualización publicada el 25/7/2013).
- 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 [...] (25):
 - “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) [...]”.

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.

Por otro lado, 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 no poca polémica (26,27). 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 integrada por facultativos médicos y farmacéuticos representantes de los diferentes servicios clínicos y unidades del centro hospitalario y es en este foro donde se deberá decidir acerca de la conveniencia de inclusión de biosimilares en la GFT y su posicionamiento respecto a los biológicos innovadores, según criterios de eficacia, seguridad, coste; siguiendo la política de medicamentos del hospital. Es decir, es el centro hospitalario (o los organismos /

comisiones autonómicas, según los casos) el que decide cuándo, cómo y dónde se usará un medicamento biosimilar en lugar del medicamento innovador y eso no puede considerarse una sustitución automática (15,21,27).

Los principales recelos en cuanto a los medicamentos biosimilares y su intercambiable 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 (26). 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. De hecho esta situación se produce también cuando se cambia un biológico de primera generación por otro de segunda (por ejemplo filgrastim por pegfilgrastim o eritropoyetina alfa por darbepoetina) o cuando un biológico innovador modifica aunque sea mínimamente su proceso de fabricación (5,15).

Además, existe la preocupación de que en el caso de aceptar el intercambio terapéutico se produzcan cambios repetidos entre el biosimilar y el de referencia, que puedan favorecer la inmunogenicidad. El establecimiento de sistemas adecuados que aseguren la trazabilidad va a evitar que se den estas situaciones. 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.

Existen pocos trabajos publicados sobre el intercambio terapéutico de biosimilares. Un estudio sueco reciente (28) evalúa el intercambio de hormona de crecimiento en 102 pacientes en los que se cambió la marca innovadora por el biosimilar, sin encontrar resultados negativos tanto en lo referente a efectividad como efectos adversos. Además, el intercambio de la marca innovadora por el biosimilar supuso un ahorro anual de 650.000€. Otro estudio, en el que se procedió al análisis conjunto de los datos procedentes de cinco estudios post-comercialización de G-CSF biosimilar incluyendo 1.302 pacientes tampoco mostró diferencias en la efectividad (incidencia de neutropenia febril) y el perfil de seguridad fue similar al del G-CSF de referencia con lo que los autores concluyen que las preocupaciones respecto al uso de biosimilares, por lo que respecta al G-CSF, están infundadas (19).

4. 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 habiendo sido aprobado el biosimilar por la FDA, necesitarían más información para prescribirlo, dispensarlo o administrarlo a sus pacientes (29).

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 (30).

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.

5. PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Los farmacéuticos deben liderar los equipos multidisciplinares dedicados a la evaluación de los biosimilares previa a su utilización en las instituciones sanitarias.

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. European Generic Medicines Association. Manual para medicamentos biosimilares. 2º ed. SAGE, editor. 2011.
2. Singh Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. 2011;1(1):1–11.
3. European Medicines Agency (EMA). Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). EMA/837805/2011 [Internet]. 2012 [cited 2013 Sep 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar Medicines [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0.
5. Domínguez-Gil Hurlé A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):25–8.
6. 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.
7. Ordovas J, Climente M, Poveda J. Selección de Medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. *Farmacia Hospitalaria*: Tomo I. 2002. p. 63–79.
8. 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.
9. European Medicines Agency (EMA). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2006.
10. GABlOnline. Efficacy, extrapolation and interchangeability of biosimilars [Internet]. Available from: www.gabionline.net.
11. 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 Dec 6;1–9.
12. Ebbers HC, Crow S a, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. Nature Publishing Group; 2012 Dec;30(12): 1186–90.
 13. European Commission. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Paper 2013. What. 2013.
 14. Jódar Masanés R, Perayre Badia M. Biosimilares. *Butlletí d'informació Ter General Catalunya Dep Salut*. 2008;20(8):43–8.
 15. Dorantes Calderón B, Montes Escalante I. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):29–44.
 16. Haustein R. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012 Aug 15;1(3-4):120–6.
 17. De Labry A, Giménez E, Lindner L, García L, Espín J, Rovira J. Biosimilars in the European market. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2013 Mar 15;2(1):30–5.
 18. Chow S-C. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products. *Stat Med*. 2013 Feb 10;32(3):361–3.
 19. 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 Oct;21(10): 2925–32.
 20. Nikolaidi E, Hatzikou M, Geitona M. Budget impact analysis on erythropoiesis-stimulating agents use for the management of chemotherapy-induced anaemia in Greece. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013 Jan;11(1):16.
 21. 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.

22. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clín.* 2007;129(19):736–45.
23. Generics and Biosimilars initiative. GaBi online. [Internet]. Available from: <http://www.gabionline.net/>
24. Ley 29/2006 , de 26 de julio , de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
25. 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.
26. 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.
27. Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp.* 2009;33(4):181–2.
28. Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther.* 2013 May 28;3(1):35–43.
29. 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 Sep;9 Suppl 4:S1–22.
30. Ventola CL. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. *P T.* 2013 Jun;38(6):329–35.

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA VISIÓN DESDE LAS CCAA

| Encarnación Cruz Martos |

ENCARNACIÓN CRUZ MARTOS

Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, Diplomada en Sanidad y en Metodología de la Investigación Sanitaria por la Escuela Nacional de Sanidad, Diplomada en Economía de la Salud por la Universidad de Aberdeen (Escocia) y Diplomada en Gestión Clínica por la Universidad Pompeu Fabra.

La trayectoria profesional comienza en el servicio de farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid para posteriormente trabajar como farmacéutico de Atención Primaria durante casi 15 años. Tras las transferencias sanitarias en el año 2002 ocupa distintos puestos de responsabilidad en la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid relacionados siempre con la gestión de la prestación farmacéutica y el uso adecuado y seguro de los medicamentos y productos sanitarios. En la actualidad es Subdirectora General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Madrileño de Salud.

Miembro del Comité de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro, del Comité Regional de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, del Comité de Dietoterápicos y de la Comisión de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ha formado parte de varios grupos de expertos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y ha participado en programas de Asesoría Internacional en Iberoamérica patrocinados por el Banco Mundial y el Consejo de Europa.

Tiene una amplia experiencia docente avalada por más de cien cursos impartidos y ha participado como ponente en numerosos congresos nacionales e internacionales.

1. INTRODUCCION

La aparición en el mercado de los fármacos biológicos ha supuesto una de las mayores novedades en el arsenal terapéutico de los últimos años. Estos fármacos han permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados por enfermedades muy graves y por lo tanto han ocupado, en muy poco tiempo, los primeros lugares en los ranking de ventas de los países desarrollados.

Suponen por tanto un área de especial seguimiento por parte de las administraciones sanitarias debido a varios motivos:

- Su elevado precio, de manera que, generalmente nos situamos en tratamientos con costes superiores a los 10.000 euros por paciente.
- El importante impacto en el gasto hospitalario. La mayoría de los fármacos biológicos (la insulina es una importante excepción) son clasificados como fármacos hospitalarios, por lo que es en este ámbito donde su repercusión es más importante. En la Comunidad de Madrid aproximadamente el 40% del gasto hospitalario es debido a los fármacos biológicos.
- Un significativo nivel de crecimiento anual, de forma que a nivel mundial el crecimiento de los fármacos biológicos dobla al del resto del mercado farmacéutico. Es previsible que esta tendencia se mantenga en el tiempo dado que una buena parte de los medicamentos en investigación son fármacos biológicos (se han mostrado como una excelente inversión para la industria farmacéutica).
- La amplia utilización y creciente aumento de sus indicaciones. En muchos casos se aprueban para condiciones limitadas e incluso como huérfanos; luego se amplían las indicaciones y no siempre se disminuye el precio.
- La ausencia de competencia en el mercado: Pese a ser en algunos casos alternativas terapéuticas para una misma indicación, no entran en compe-

tencia con otros medicamentos con los que comparten indicación terapéutica por considerarse fármacos exclusivos o por colisionar con aspectos como la intercambiabilidad o la posibilidad de sustitución.

Así por ejemplo, en el año 2012, de los diez principios activos más consumidos en el ámbito hospitalario en la Comunidad de Madrid (suponen un 30% del consumo total) siete eran fármacos biológicos (tabla 1)

Tabla 1. 10 principios activos de mayor gasto

| |
|--|
| ADALIMUMAB |
| EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXILO Y EFAVIRENZ |
| TENOFOVIR DISOPROXILO Y EMTRICITABINA |
| INFLIXIMAB |
| FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN |
| BEVACIZUMAB |
| ETANERCEPT |
| TRASTUZUMAB |
| INTERFERÓN BETA-1A |
| IMATINIB |

Fuente: Farm@drid. Sistema de Información de Farmacia de la Comunidad de Madrid.

Algunos de estos fármacos van a perder o han perdido su patente (Tabla 2) y esto supone, en la práctica, la posibilidad de que sean desarrollados por un laboratorio diferente al innovador. Es a partir de este momento cuando, tal como se indica en otros capítulos, se puede empezar a hablar de fármacos biosimilares. Este aspecto es muy importante desde el punto de vista de la gestión sanitaria pues va a permitir disminuir los costes asociados a estos tratamientos y consecuentemente mejorar el acceso que los pacientes tienen a estos medicamentos.

Tabla 2. Pérdida de patente de algunos fármacos biológicos

| PRINCIPIO ACTIVO | AÑO DE PÉRDIDA DE PATENTE EN EU |
|--------------------|---------------------------------|
| INTERFERON BETA-1A | 2012 |
| INFLIXIMAB | 2014 |
| ETANERCEPT | 2015 |
| TRASTUZUMAB | 2015 |
| ADALIMUMAB | 2018 |
| BEVACIZUMAB | 2019 |

Fuente: IMS MIDAS,09/2012, IMS Patent focus.

La aparición de biosimilares supone abrir un marco de oportunidades para mejorar la utilización de estos fármacos biológicos. Este aspecto se ha puesto de especial relevancia con la aprobación del primer biosimilar de anticuerpo monoclonal, el infliximab, dado el teórico impacto económico potencial al tratarse de un fármaco que se sitúa entre los más consumidos a nivel mundial.

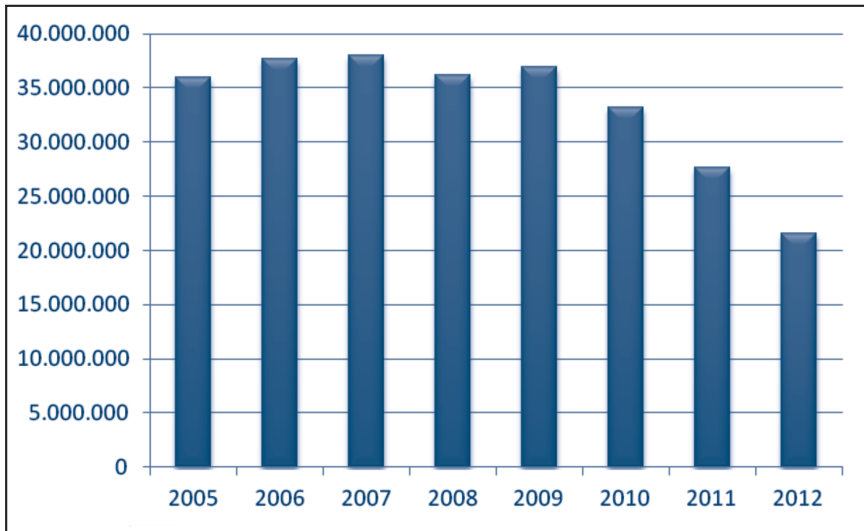
2. IMPACTO ECONÓMICO

Como se indica en otros capítulos de este libro, la Unión Europea ha desarrollado un marco legislativo extenso y muy cuidadoso que guía la investigación y autorización de los biosimilares y que permite asegurar su eficacia y seguridad con las mismas garantías del fármaco innovador. Este proceso, aunque garantista, es bastante lento y por ello ha fecha de hoy no todos los fármacos que han perdido la patente cuenta con un anexo de desarrollo clínico aprobado que permita su comercialización más o menos cercana. De hecho por el momento sólo hay aprobados por la EMA medicamentos similares de tres tipos de productos: hormona de crecimiento, eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos productos suponen en el gasto hospitalario de la Comunidad de Madrid entre un 3-5% del gasto anual.

Si observamos la evolución del consumo de estos tres grupos de fármacos en la Comunidad de Madrid podemos observar que el gasto alcanzó un máximo en el

año 2007, pero que se mantuvo bastante estable entre los años 2005 y 2009. A partir de esta fecha, y aunque aumentan el número de pacientes atendidos, el gasto disminuye tal como se aprecia en la siguiente gráfica:

Gráfica 1.
Gasto en grupos de fármacos para los que existe una opción biosimilar



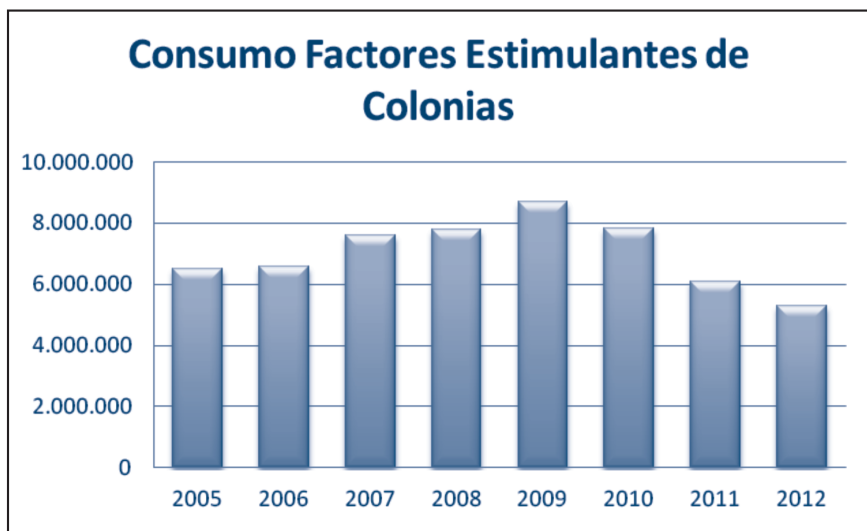
Fuente: Farm@drid. Sistema de Información de Farmacia de la Comunidad de Madrid

Esta disminución se explica, fundamentalmente, por la entrada de los biosimilares en el mercado que permite:

1. Una bajada directa del precio del producto biosimilar (de alrededor del 30-40%) y una bajada indirecta del producto innovador para adaptarse a la nueva situación del mercado.
2. La publicación de procedimientos de compra centralizados o descentralizados que incorporan la competencia como factor regulador de los precios. Por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, dos de los tres productos con biosimilar han entrado en procedimientos de compra descentralizados desde el año 2009.

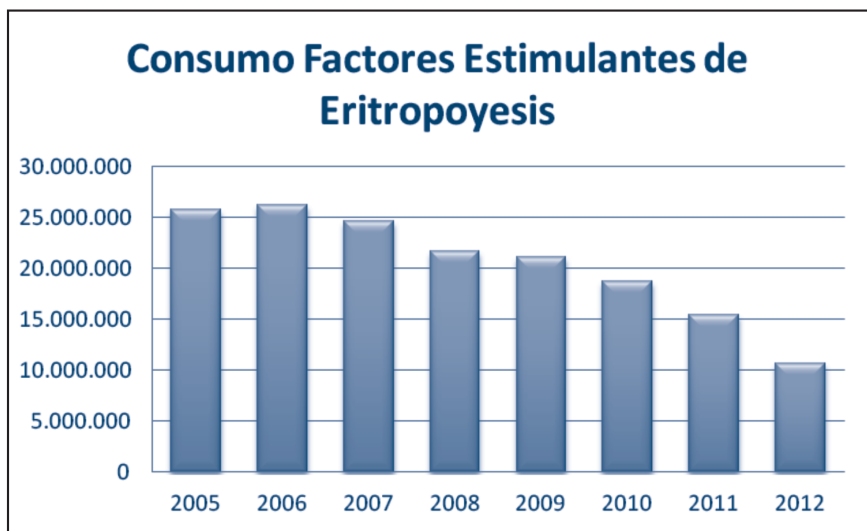
El impacto de la entrada de los fármacos biosimilares en el consumo de estos tres grupos de fármacos puede observarse en las siguientes gráficas (gráficas 2,3 y 4).

Gráfica 2. Evolución del gasto en factores estimulantes de colonias de granulocitos (años 2005-2012)



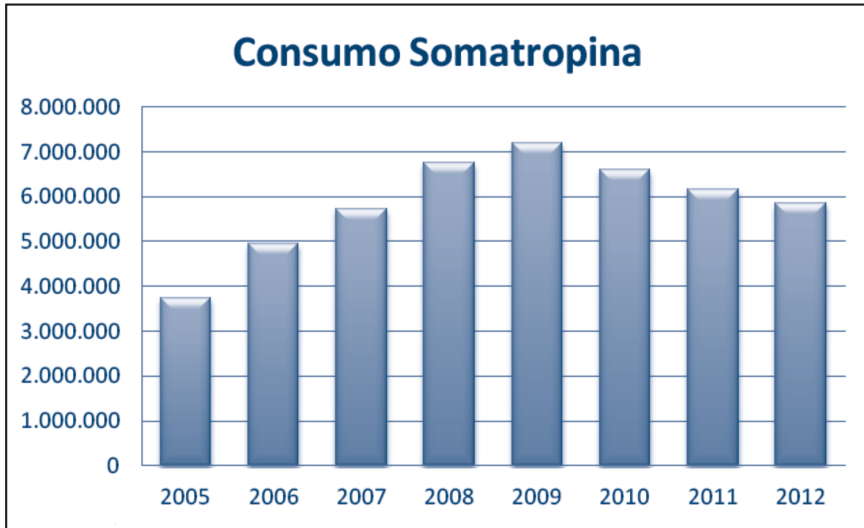
Fuente: Farm@drid. Sistema de Información de Farmacia de la Comunidad de Madrid

Gráfica 3. Evolución del gasto en factores estimulantes de la eritropoyesis (años 2005-2012)



Fuente: Farm@drid. Sistema de Información de Farmacia de la Comunidad de Madrid

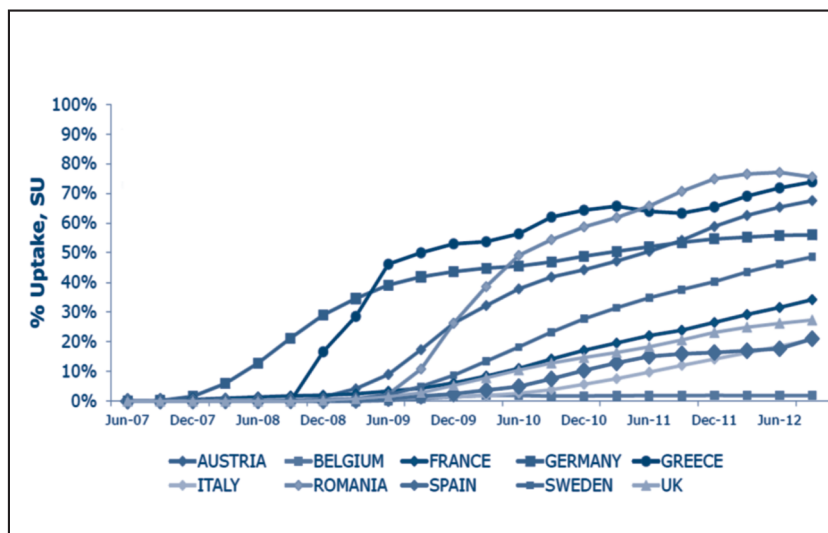
Gráfica 4.
Evolución del gasto en hormona de crecimiento (años 2005-2012)



Fuente: Farm@drid. Sistema de Información de Farmacia de la Comunidad de Madrid

No obstante, es necesario incidir que esta disminución del gasto no se debe a que se haya incrementado de forma importante la cuota de mercado del biosimilar, sino más bien a aspectos indirectos como los mencionados anteriormente que suponen una disminución del precio de compra de los productos que entran en competencia con el biosimilar. De hecho la cuota de mercado de biosimilares en nuestro país es muy baja comparada con lo que ocurre en otros países como Alemania, Francia o Reino Unido (figura 1); además su ritmo de introducción en el mercado es lento, también en comparación con otros países (por ejemplo en Alemania a los tres meses de comercialización de filgrastim se había alcanzado el 35% del consumo total de G-CSF, o al año del lanzamiento de biosimilar de EPO este producto ya suponía el 23% de las eritropoyetinas de primera generación utilizadas).

Figura 1.
Evolución del de consumo de biosimilares en varios países europeos



Fuente: IMS MIDAS, MAT 09/2012

3. BARRERAS PARA SU UTILIZACIÓN

No obstante, a pesar de todas estas ventajas teóricas del consumo de biosimilares, su cuota de mercado en nuestro país es bastante pequeña. Esto puede tener relación con la percepción que todavía, aun hoy, manifiestan los clínicos con respecto al uso de estos medicamentos. Algunas de estas actitudes serían las siguientes:

1. Poca disponibilidad a cambiar un medicamento biológico innovador por un fármaco biosimilar.
2. Dudas acerca de si su eficacia y seguridad es la misma que la de los medicamentos innovadores.
3. Poca confianza en la intercambiabilidad de estos medicamentos.
4. Creencia de que los fármacos biosimilares puedan producir un mayor número de reacciones de tipo inmunológico.

5. Percepción de que puede verse afectada la trazabilidad del medicamento biosimilar.

Todo ello unido a la falta de incentivos para su prescripción provoca que pocos prescriptores defiendan, de forma abierta su utilización.

A esto se une una serie de controversias relacionadas con aspectos que no han sido suficientemente definidos como:

- **Aspectos relacionados con la sustitución en la dispensación.** El artículo 86 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos establece la posibilidad de que el farmacéutico, en el momento de la dispensación pueda sustituir un medicamento prescrito por el médico. Sin embargo en su apartado 4 establece límites a esta sustitución “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 y Consumo”.

Los medicamentos a los que afecta este artículo han sido definidos en la Orden SCO/2874/2007 y entre ellos se encuentran los fármacos biológicos. El debate está abierto puesto que no está definido si este aspecto afecta a los servicios de farmacia hospitalaria, dado que el Capítulo IV en el que se enmarca el artículo 86 se refiere al “Uso Racional de los Medicamentos en las oficinas de farmacia”.

Este aspecto es muy debatido también en el resto de Europa; la tabla que se muestra a continuación (tabla 3) muestra la situación de aquellos países europeos en los que no se permite la sustitución.

| Country, Regulation (Year regulation came into force) | | Specific to biologics? |
|---|---|------------------------|
| No automatic substitution allowed | | |
| France 2006 | In 2006 French Law (LOI no 2006-3062, article 11) prohibited automatic substitution of biosimilar products (75). | Yes |
| Germany 2008 | The automatic substitution of biologics is not permitted in Germany. In January 2008, German Social Law (Rahmenvertrag 20080117, § 129) indicated that pharmacists are obliged to prescribe a generic product when available, and that physicians must actively prohibit automatic substitution when prescribing, however, this does not apply to biologics (76). | No |
| Greece 1976 & 1993 | Greek Law (ND 96/1973 – Article 13, section 3) states that pharmacists are obliged to provide the exact pharmaceutical products mentioned in a medical prescription and are absolutely prohibited from substituting them with other pharmaceutical products (77). This is reinforced by the Greek Code of Ethics for Pharmacists (PD 340/1993 - Article 23), which states that pharmacists are not at liberty to substitute the pharmaceutical products stated in a prescription with any other product (78). | No |
| Italy 2007 | Based on a note from the Ministry of Health, the Italian Council of State issued opinion (n.3992.07) stating that biosimilars cannot be substituted (79). | Yes |
| Slovenia 2008 | Slovenian Medical Society guidelines prohibit the substitution of biologics, any medicinal product should be approved for substitution by the Slovenian Medical Society (80). | Yes |
| Spain 2007 | In 2007, the Spanish Health Agency (Ministerio De Sanidad Y Consumo) stated that biologics as not substitutable - ORDEN SCO/2874/2007 (81). | Yes |
| Sweden 2007 | In 2007, the Swedish Medicines Agency (MPA) issued a statement saying that biologics are not interchangeable and are not recommended for substitution (82). | Yes |
| UK 2010 (ongoing) | At present there is no automatic substitution of biologics in the United Kingdom, if the physician prescribes by brand, this is what must be given. There is ongoing consultation about the introduction of automatic substitution. The Department of Health (DoH) and the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) have proposed to Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) that biologics/biosimilars should be exempt from automatic substitution and that biologics should only be substituted with prescribing physician's knowledge and prior consent. The MHRA has stated that it is best practice to prescribe by brand name to ensure traceability (83). | Yes |

Fuente: European Journal of Haematology, 86: 277–288

- **Posibilidad de intercambio terapéutico en la prescripción.** No existe un acuerdo científico técnico en la comunidad científica que arbitre el intercambio terapéutico. Sin embargo, este intercambio está muy establecido en la práctica clínica habitual siendo relativamente habituales el cambio de un factor estimulante de eritropoyesis a otro o de un biológico no pegilado a otro pegilado. De hecho en un reciente artículo en el que se evaluaba, entre otros aspectos, el intercambio terapéutico en el caso de las eritropoyetinas se comprobó que en casi un 22% de los pacientes se produjo un intercambio entre las distintas epoetinas, pero que este intercambio fue apenas realizado hacía un medicamento biosimilar.
- **Ampliación de indicaciones.** La EMA solicita que estos medicamentos tengan que demostrar con ensayos clínicos comparativos que el medicamento es similar al de referencia en la indicación o variable “más dura”. Una

vez que ha conseguido demostrarlo, las indicaciones autorizadas se amplían al resto de indicaciones del fármaco original o de referencia. Esto es válido siempre y cuando el mecanismo de acción por el que es activo en el resto de indicaciones esté perfectamente definido y sea el mismo que para la indicación para la que se han llevado a cabo los ensayos clínicos.

4. LA CONTRIBUCIÓN DE LOS BIOSIMILARES A LA SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA SANITARIO

Como se puede observar en la gráfica 1, a partir de la entrada efectiva de los biosimilares en el mercado farmacéutico hospitalario, se ha producido una disminución de más del 40% del gasto en los grupos de medicamentos para los que existía una opción de fármaco biosimilar. Por lo tanto es una realidad que su autorización y comercialización colabora a la contención del gasto sanitario.

El sistema sanitario (y los pacientes) se benefician por tanto de la existencia de estos fármacos puesto que:

- Contribuyen a la sostenibilidad.
- Permiten mejorar el acceso a este tipo de medicamentos al facilitar que un mayor número de pacientes se beneficien de los tratamientos manteniendo un coste global similar.
- De forma indirecta contribuyen a la innovación. Al disminuir el gasto farmacéutico de un grupo de medicamentos se liberan fondos que permiten abordar el tratamiento con nuevos fármacos de mayor coste que de otra forma tendrían más complicada su entrada al mercado. Además, se estimula la investigación de las empresas innovadoras que, conocedoras de la expiración de la patente y de la pérdida de los ingresos derivados de las mismas, centran sus esfuerzos en la investigación de moléculas que supongan avances terapéuticos y les permitan mantener sus cuotas de mercado.

Por todo ello se debe favorecer de forma transparente y decidida la incorporación de los biosimilares en la práctica clínica habitual. Hay no obstante factores que dificultan esta situación; en primer lugar todavía persiste una cierta desconfianza de

los clínicos acerca de la eficacia y la seguridad de este tipo de medicamentos, por otro lado, en numerosas ocasiones el procedimiento de compra hospitalario minimiza el diferencial de precio entre el producto innovador y el biosimilar de forma que quedan muy reducidas las potenciales ventajas económicas y además no se han establecido de manera normativa, medidas nacionales o internacionales que primen la prescripción de este tipo de medicamentos por encima de otras opciones.

Es por lo tanto preciso que se pongan en marcha estrategias de ámbito nacional o internacional que permitan asegurar un mercado de biosimilares atractivo a la inversión industrial; de no ser así es posible que la presencia de este tipo de fármacos se convierta en una mera anécdota en el vademecun y por lo tanto no interese su desarrollo a las compañías farmacéuticas. Algunas de las actuaciones propuestas tienen que ver con las siguientes medidas:

1. Aumentar el conocimiento que sobre este tipo de fármacos tienen los profesionales. Para ello se podrían realizar jornadas formativas con la participación de expertos de las Agencias Reguladoras que, al explicitar de forma transparente las garantías y los procedimientos de autorización, disminuyan la incertidumbre o la información sesgada que reciben los clínicos acerca de estos medicamentos.
2. Proporcionar información independiente a la población, y más concretamente a los pacientes afectados a través de sus Asociaciones, acerca de las ventajas que supone el uso de biosimilares tanto por su contribución a la contención del gasto en el sistema sanitario (del que ellos forman parte), como de la mejora del acceso a un mayor número de pacientes.
3. Establecer un marco legislativo claro que ofrezca ventajas competitivas a este tipo de fármacos, de forma similar a lo que, en su día, se hizo con los medicamentos genéricos (mecanismos abreviados de aprobación y decisión de financiación, ventajas económicas directas e indirectas, medidas que favorezcan la prescripción, esclarecimiento de reglas que permitan la sustitución terapéutica con las debidas garantías clínicas, etc...).
4. Estimular su inclusión en las Guías Farmacoterapéuticas de los hospitales a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica. Se podrían valorar aspectos tales como;

- su utilización de forma aguda o crónica (de hecho la introducción de biosimilares para tratamientos agudos se ha demostrado más efectiva),
 - su uso preferente en los inicios de tratamiento.
 - etc...
5. En el caso de establecer procedimientos de compra para los grupos de medicamentos que contengan medicamentos biosimilares, se podrían incluir aspectos que constituyan una “discriminación positiva” para los mismos, como por ejemplo un importe máximo por tratamiento realizado, una preferencia por el uso del biosimilar a igualdad de precio y de características técnicas,...
6. Fomentar los estudios farmacoeconómicos que nos permitan hacer un seguimiento de su utilización y sus potenciales ahorros para el sistema. Una mejora de fácil realización es diferenciar en el propio nomenclátor del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; los fármacos que son productos químicos, biológicos, biotecnológicos y biosimilares lo cual permitiría a todos los investigadores utilizar el mismo lenguaje y las mismas bases de datos.
7. Identificar de forma transparente qué medicamentos han sido desarrollados como biosimilares. Aunque estos fármacos no tienen el mismo proceso de autorización ni producción que los genéricos, sin embargo comparten con ellos el hecho de que se trata de principios activos que han perdido la patente y se comercializan a precio inferior al innovador. Sin embargo, a diferencia de los genéricos que, mayoritariamente, se denominan con el nombre del principio activo más el del laboratorio fabricante, estos medicamentos se denominan con un nombre de fantasía, lo que hace más difícil para los profesionales sanitarios su identificación y uso dado que no siempre se es conocido que se está ante un fármaco biosimilar. A este hecho se une que en algunos casos (como por ejemplo en la eritropoyetina) se ha otorgado diferente nombre del principio activo o Denominación Común Internacional (DCI o INN, International Nonproprietary Name), a cada uno de los biosimilares.

BIBLIOGRAFÍA

Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp.* 2009;33(4):181-2.

Delgado O. Biosimilares y Equivalencia Terapéutica [Internet]. En: VIII Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos. Palma de Mallorca, Hospital Universitario Son Dureta; 4 al 7 de mayo 2010 [citado 2 diciembre 2013]. Presentación de PowerPoint disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_Curso2010/biosimilaresodelgado.ppt.

Morelli G. Biosimilars: Evolution and Trends [Internet]. En: Jornada Medicamentos Biosimilares: Presente y Futuro Europa vs España. Madrid; 12 de febrero de 2013 [citado 2 diciembre 2013]. Presentación de PowerPoint disponible en: http://www.aeseg.es/presentaciones_12_02_2013/Gabriel%20Morelli%2012%20febrero%202013.pdf.

Strand V, Cronstein B. Biosimilars: How Similar? *Intern Med J.* 2013 Oct 7. DOI: 10.1111/imj.12292. [Epub ahead of print].

Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol.* 2011;86(4):277-88. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01566.x. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21175852/>.

Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol.* 2010;85(10):771-80. DOI: 10.1002/ajh.21805.

Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, Cannata A, Ferrara R, Arcoraci V, et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs.* 2012;26(2):113-20. DOI: 10.2165/11630770-000000000-00000.

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: LA VISIÓN DE LA INDUSTRIA

| Joaquín Rodrigo |

JOAQUÍN RODRIGO

Joaquín Rodrigo Poch es 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 (Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica), y MBA por el IE (Instituto de Empresa). Rodrigo cuenta con una sólida experiencia de más de 15 años en la industria farmacéutica.

Su trayectoria profesional ha estado siempre vinculada a la industria farmacéutica, donde ha asumido sucesivamente posiciones de creciente responsabilidad en diversas empresas del sector. Durante su dilatada carrera, Joaquín ha desempeñado funciones como Product Manager, Marketing Manager y Jefe Nacional de Ventas de Oncología-Urología-Hospitales en AstraZeneca.

Se incorporó a Sandoz en julio de 2011, como responsable de la creación de las áreas de Respiratorio y OTC de la compañía. En marzo de 2012 fue nombrado Director Comercial de la unidad de Retail. Desde noviembre de 2013, Joaquín ocupa el cargo de Director General de Sandoz en España.

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de terapias con medicamentos biológicos ha supuesto una revolución en el campo de la sanidad, puesto que abordan el tratamiento de enfermedades complejas de una manera totalmente innovadora. Sin embargo, el acceso de pacientes a estos medicamentos se puede ver limitado debido al alto coste que estas terapias suponen, lo que implica, además de una seria amenaza para la sostenibilidad del sistema, una clara desventaja a la hora de proporcionar la terapia adecuada.

En una época en la que la austeridad predomina en los presupuestos de salud, la introducción de los fármacos biosimilares se posiciona como la opción más favorable para asegurar la accesibilidad a tratamientos complejos lo que, en este contexto, implica que su desarrollo y comercialización suponen una clara ventaja para que miles de pacientes en todo el mundo tengan acceso a estos tratamientos; con la consiguiente mejora de su salud y calidad de vida.

La relevancia del desarrollo de los medicamentos biosimilares se hace aún mayor si tenemos en consideración datos tan importantes como los publicados por la Organización Mundial de la Salud¹, que estima un aumento del 1% de los casos de cáncer en el mundo, lo que se traduciría en unos 15 millones de casos para el 2020 y 27 millones para el 2027, datos que se ven incrementados aún más entre la población de mayor edad. Pero hay también otros factores subyacentes al envejecimiento de la población, como el aumento del riesgo de padecer artritis reumatoide entre otras patologías, que hacen necesario un compromiso por parte de la industria farmacéutica para desarrollar medicamentos capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para 2018 se estima que los medicamentos biológicos alcanzarán ventas por un valor de más de 190 miles de millones de dólares, y que estos fármacos representarán siete de cada diez de los medicamentos más vendidos en el mundo. Actualmente, el 30% del vademécum de la industria farmacéutica está compuesto por medicamentos biológicos que han supuesto en 2013 una estimación de más de 140 miles de millones de dólares².

Sandoz juega un papel fundamental en este mercado. Ha sido pionera en el desarrollo y comercialización de los medicamentos biosimilares marcando el camino a seguir, y continúa haciéndolo. Fue la primera compañía en conseguir la comercialización de un medicamento biológico biosimilar, Omnitrope® (hormona de crecimiento humana recombinante) y es actualmente el laboratorio farmacéutico con más proyectos en fase de desarrollo clínico con seis moléculas biosimilares en estudios en Fase III y una en Fase II para el biosimilar rituximab (Rituxan® / MabThera®) en pacientes con artritis reumatoide, que nos convierte en el laboratorio con más proyectos en desarrollo y nos posiciona en un lugar privilegiado en términos de experiencia, desarrollo y comercialización de los mismos. Esta clara apuesta por el desarrollo y la innovación, refleja el fuerte compromiso y el esfuerzo de la compañía por aumentar el acceso a tratamientos complejos que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

De acuerdo a la filosofía del grupo Novartis, los medicamentos biológicos originales y los biosimilares juegan un papel muy importante y complementario al mismo tiempo. Mientras que los medicamentos biológicos originales proporcionan nuevas e innovadoras opciones terapéuticas, los biosimilares aportan una mejora de la eficiencia en términos de coste / tratamiento, con el consecuente potencial aumento del acceso a los mismos para un mayor número de pacientes. En las próximas décadas asistiremos a un crecimiento exponencial de este mercado, lo que significa que cada vez más pacientes tendrán acceso a medicamentos de una complejidad extraordinaria con el consiguiente beneficio para la salud y que cada vez más áreas terapéuticas se verán beneficiadas por los tratamientos con medicamentos biosimilares.

2. ACCESIBILIDAD Y SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA

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, no solo una reducción de los costes para el Sistema Nacional de Salud, sino lo que es aún más importante, el aumento de la accesibilidad de los pacientes a estos medicamentos complejos al abaratar de manera significativa el coste de los tratamientos.

Son muchos los estudios realizados que avalan la problemática actual sobre las limitaciones de accesibilidad a los medicamentos biológicos, lo que hace cada vez más necesario trabajar concienzudamente para lograr una mayor penetración de

los biosimilares de manera que se facilite el acceso a tratamientos complejos. Según datos del estudio realizado por la *European League Against Rheumatism* (EULAR), casi una cuarta parte de los cuarenta y seis países analizados, no proporciona acceso a tratamientos con medicamentos biológicos para la artritis, con el consabido perjuicio para la salud pública que ello puede suponer³, y sólo el 50% de los pacientes con artritis reumatoide severa reciben tratamiento con medicamentos biológicos en Europa, EEUU y Japón⁴.

En términos de sostenibilidad de los sistema de salud, según los datos del estudio publicado por el Instituto alemán IGES⁵, el ahorro potencial que el uso de medicamentos biosimilares puede generar en Europa podría alcanzar los treinta y tres mil millones de euros entre 2007 y 2020, cifra que podría variar en función de la tasa de penetración, el tiempo que transcurre hasta que se introducen en el mercado y y la política de precios.

Los datos son reveladores. En los ocho mercados analizados, (Alemania, Francia, Reino Unido, Italia, Polonia, Suecia, Rumanía y España), y limitado al uso de 3 fármacos biológicos: Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE), Factor Estimulante de Crecimiento de Colonias de Granulocitos (G-CSF), y Anticuerpos Monoclonales (MAB), se estima un aumento del gasto acumulado en los escenarios analizados de alrededor del 94% para los MAB, el 38% de G-CSF y el 12% de los AEEs hasta el 2020 y un crecimiento de las ventas 2007 – 2020 del 124 % de MABs, 52% de G-CSFs y 12% de los AEEs.

Asimismo, el ahorro estimado gracias a la comercialización de los biosimilares analizados (MAB, AEEs y G-CSF) se calcula que podría alcanzar hasta los 33.400 millones de euros, dependiendo del escenario. Así, hablaríamos de un potencial ahorro de hasta 20.400 millones en los MAB, hasta 11.200 millones de los AEEs y hasta 1.800 millones en los G-CSF.

Tomando estas cifras en consideración, cabe resaltar que la llegada de competidores al mercado puede ser considerada como un incentivo adicional para los laboratorios de medicamentos biológicos protegidos por patentes para llegar a nuevas ideas y nuevos medicamentos originales, generando así una activación del “círculo de la innovación” de manera natural, además de la ya consabida reducción de precios, y la consiguiente liberación de fondos públicos, los cuales podrían ser empleados para ampliar el acceso general a la atención sanitaria.

Esta afirmación se ve avalada por los datos publicados por la Comisión Europea⁶, que afirman que la disponibilidad de medicamentos biosimilares favorece la competitividad, derivada en una potencial mejora de la accesibilidad, además de la ya probada contribución a la sostenibilidad del sistema de la Unión Europea.

3. GRAN TRADICIÓN EN LA COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Sandoz tienen una larga tradición en la industria biofarmacéutica con más de 66 años de experiencia, que se remontan a la década de los cuarenta con el desarrollo de la penicilina. En la década de los ochenta, Sandoz presentó la primera producción de una proteína recombinante - interferón alfa - en la planta de Kundl (Austria), misma planta que actualmente acoge uno de los centros de Sandoz especializados en investigación, desarrollo y producción de biosimilares. Este equipo de trabajo, obtuvo hitos muy relevantes para el desarrollo de la industria biofarmacéutica y durante las tres últimas décadas ha desarrollado productos biológicos para las principales compañías farmacéuticas en el mundo. En definitiva, grandes progresos resultado de la cultura orientada a la investigación en el campo de la biotecnología que avalan la capacidad de Sandoz en este campo.

El programa de desarrollo de medicamentos biosimilares en Sandoz comenzó en 1996. Este inicio temprano en el campo de la investigación de los medicamentos biosimilares, tuvo como resultado la comercialización en 2006 de Omnitrope[®], una hormona de crecimiento que fue el primer biosimilar que obtuvo la autorización de la EMA y la FDA. En 2007, Sandoz lanzó la primera eritropoyetina alfa biosimilar, con el nombre de Binocrit[®], que fue seguida en 2009 por el lanzamiento de Zarzio[®], un segundo G-CSF autorizado por procedimiento biosimilar y que es desde el 2013 el primer biosimilar en superar en ventas al medicamento de referencia (Neupogen[®], Amgen) y al líder europeo (Granocyte[®], Chugai), convirtiéndose en el G-CSF más prescrito en Europa y el primer G-CSF biosimilar de corta duración en el mundo.

El éxito de Zarzio[®] refleja la creciente aceptación de los biosimilares en los grupos de interés que lo prescriben alrededor de todo el mundo y reafirma la credibilidad y confianza de los médicos tanto en la seguridad como en la eficacia de esta terapia oncológica. Desde que Sandoz comenzó a comercializar Zarzio[®] en 2009, más de

100.000 pacientes han sido tratados con este biosimilar y ha logrado una exposición de más de cuatro millones de pacientes/día en más de 40 diferentes países. Es importante destacar que la disponibilidad de Zarzio® ha hecho posible que se expanda rápidamente el acceso de los pacientes de este tratamiento complejo, todo ello sin incrementar los costes para los sistemas sanitarios.

En Sandoz nos sentimos muy orgullosos de haber iniciado el camino en el campo de la investigación de los medicamentos biosimilares. Fuimos la primera compañía en el mundo en comercializar tres medicamentos biosimilares con la autorización de la EMA. Solo en los últimos ocho años, Sandoz ha liderado el mercado de biosimilares en más de 50 países, acumulando una experiencia de exposición a los biosimilares de Sandoz de más 100 millones de pacientes / día.

No todos los laboratorios farmacéuticos tienen la capacidad para producir medicamentos biosimilares. En nuestro caso, contamos con una extensa experiencia en el desarrollo de medicamentos genéricos complejos lo que de forma natural nos condujo a abrir el camino en el campo de los medicamentos biosimilares y actualmente a liderar este mercado.

Sandoz dispone de una tecnología de vanguardia y aplica los mismos estándares de calidad del grupo Novartis para el desarrollo y comercialización de medicamentos biológicos. La apuesta de la compañía por los fármacos biosimilares se pone de manifiesto en la importante inversión en tiempo y recursos, estimada entre 8 y 10 años de investigación y entre 100 y 250 millones de dólares, en los que hay que incluir los consiguientes ensayos clínicos en los que están implicados más de 500 pacientes. En este proceso, la experiencia en el desarrollo, normativas regulatorias y la posterior comercialización son claves para el éxito.

4. EL MODELO DE DESARROLLO DE SANDOZ

El desarrollo de medicamentos biosimilares es un proceso complejo que requiere de tecnología de vanguardia, experiencia y amplios conocimientos especializados. Como pionera en el desarrollo de biosimilares y líder del sector, Sandoz ha diseñado un sólido modelo de investigación de medicamentos biosimilares basado en el modelo científico y en la evidencia de los datos que ha contribuido a sentar las bases del proceso de desarrollo y comercialización de muchos productos.

Entender cómo funcionan los medicamentos biológicos puede suponer un proceso complejo. Los medicamentos biológicos están basados en las proteínas existentes de forma natural en el cuerpo humano y se producen utilizando células vivas, tales como bacterias o células de mamífero. Cada medicamento biológico está diseñado para tratar una enfermedad concreta.

Se deben considerar tres grandes etapas en el desarrollo de medicamentos biosimilares:

Etapas 1: el desarrollo en base a la similitud

El primer paso y el más relevante consiste en analizar y entender el medicamento biológico de referencia en detalle - tanto los atributos estructurales como sus funciones. Para que el análisis sea lo más sólido posible, se analizan varias muestras de diferentes lotes del medicamento biológico de referencia durante su vida útil. Este análisis en profundidad proporciona información crítica sobre el grado de variación intrínseca del medicamento biológico de referencia, un hecho poco conocido pero importante a tener en cuenta dado que afecta a los atributos y funciones del medicamento que pueden variar de un lote a otro. Esta información acerca de los atributos y su potencial proporciona el rango o “reglas de juego” en el que el biosimilar debe desarrollarse.

Este grado de variación inherente existente entre los medicamentos biológicos está ligado a la propia naturaleza biológica del medicamento, puesto que nos referimos a medicamentos que se desarrollan a partir de células vivas. Esta variación se produce independientemente de su denominación, dado que se aprecian también entre los diferentes lotes de un mismo medicamento biológico de referencia. De hecho, la definición de “no idénticos” se ha convertido en una expresión común en biotecnología que hace necesario, en todos los casos, un exhaustivo control de los atributos específicos de cada producto, teniendo en cuenta las limitaciones tecnológicas y científicas (variabilidad inherente)⁷ e independientemente que se trate de un medicamento biológico original o biosimilar.

Como ejemplo, destacar el caso de los anticuerpos monoclonales (MAB) o proteínas de fusión (CEPT) autorizadas en Europa para indicaciones reumatológicas, que durante los últimos 15 años se han visto sometidos a cambios en el proceso de producción, los cuales han sido debidamente documentados y aprobados por la Agencia Europea del Medicamento⁸.

Los principios científicos que se utilizan para evaluar el impacto de una variación en el proceso de producción son los mismos para los medicamentos biológicos de referencia como para los biosimilares comercializados, y son los mismos principios que Sandoz utiliza para evaluar el impacto de estos cambios en su proceso de producción de medicamentos biosimilares.

A este respecto, el ICH⁹ (International Conference on Harmonization) ha establecido las indicaciones necesarias para evaluar el impacto que estos cambios en el proceso de producción pueden provocar en el medicamento biológico, en términos de calidad. Cabe resaltar a modo de ejemplo, que Sandoz aplica más de 40 diferentes metodologías para evaluar más de 100 atributos de calidad del medicamento considerados críticos.

Una vez que se obtiene esta información sobre la variabilidad inherente, la siguiente fase es el desarrollo del proceso de fabricación que tendrá como resultado la manufactura de una molécula similar a la del medicamento biológico de referencia. Para ello, es necesario disponer de la tecnología de vanguardia necesaria y de unas herramientas de análisis complejas para diseñar una molécula biosimilar acorde a las “reglas de juego” definidas previamente y en las que el biosimilar debe desarrollarse. Se trata de un proceso interactivo en el que cada fase del proceso de fabricación se optimiza para producir exactamente la misma estructura molecular que el producto de referencia. Esta parte crítica del proceso de la creación de una molécula similar, puede incluso llegar a tardar más tiempo que el propio desarrollo de una molécula biológica innovadora o de referencia.

Etapa 2: Confirmar la biosimilaridad

Una vez establecida la similitud o comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia a los niveles analíticos y funcional, el fabricante diseña conforme a los requisitos de las autoridades regulatorias los estudios no clínicos y clínicos necesarios para confirmar finalmente la biosimilaridad.

En mercados altamente regulados como Europa, EEUU, Australia o Canadá, los ensayos clínicos están considerados como un requisito previo a la aprobación del medicamento biosimilar. Sin embargo, el alcance y extensión de los ensayos clínicos dependerá del grado de similitud estructural y funcional que se pueda certificar durante los estudios de calidad. Si el laboratorio cuenta con datos analíticos robustos

y convincentes podrían justificar un programa de ensayos clínicos más personalizado.

El modelo de desarrollo de Sandoz es un modelo robusto, basado en la capacidad para establecer la confirmación de la similitud en un estadio muy temprano del desarrollo del producto, lo que implica que todas las pruebas que se desarrollan posteriormente son puramente confirmatorias. Estamos de acuerdo en que si un alto grado de similitud no se demuestra en la fase inicial de las pruebas analíticas, y si hay incertidumbre residual sobre seguridad o eficacia, se hace necesario recurrir a datos preclínicos y clínicos más extensos o a que no sea aconsejable desarrollar el biosimilar, ya que de lo contrario, la realización de ensayos clínicos, que suelen ser muy costosos, se hacen innecesarios y, en cierto modo, podría también considerarse poco ético. Consideramos importante que todas las partes interesadas puedan entender que el objetivo de un ensayo clínico biosimilar es confirmar la similitud con el medicamento biológico de referencia, y no volver a confirmar el beneficio terapéutico del medicamento biosimilar nuevamente.

En lo que se refiere a los ensayos clínicos, trabajamos de manera muy cercana con las autoridades reguladoras, instituciones y comunidades científicas en su diseño, con el fin de optimizar las condiciones para poder concluir acerca de la equivalencia terapéutica.

Disponemos de tecnología de última generación capaz de realizar análisis y bioensayos altamente sensibles que hacen posible detectar las posibles diferencias estructurales con el componente original de manera más eficaz y segura que cualquier ensayo clínico de tamaño razonable, lo que nos permite caracterizar y comprender plenamente el potencial del nuevo medicamento biosimilar y su molécula de referencia.

Etapa 3: El proceso de aprobación y la posterior comercialización

Los medicamentos biosimilares están autorizados en mercados altamente regulados como Europa, Australia, Japón o Canadá a través de procesos estrictamente definidos, basados sobre todo en el análisis de datos y sobre la base de que la similitud y comparabilidad con el producto biológico de referencia ha quedado demostrada. Dentro de este proceso, los ensayos clínicos con biosimilares constituyen un acto confirmatorio que tiene como objetivo verificar la similitud con el medicamento biológico de referencia y no el hecho de establecer la seguridad y eficacia de nuevo.

En resumen, un medicamento biosimilar es aprobado si, y sólo si, es muy similar al medicamento biológico de referencia y si estadísticamente no se pueden establecer diferencias entre los dos en el perfil de seguridad/eficacia. Los biosimilares no presentan ninguna diferencia terapéuticamente relevante con respecto al producto de referencia.

Existe además un amplio programa de estudios postautorización que confirma tanto la seguridad como la eficacia de los biosimilares en la práctica clínica habitual.

El riguroso proceso de aprobación de los medicamentos biosimilares confirma que se pueden utilizar en pacientes con las mismas expectativas de eficacia y seguridad que las moléculas de referencia. Este proceso incluye, entre otros, la presentación de un plan de gestión de riesgos (PGR) como parte del expediente de registro, un requisito previo para solicitar a la Agencia Europea de Medicamentos la autorización de comercialización, al igual que para cualquier fármaco biológico. En este sentido tenemos un programa exhaustivo de farmacovigilancia así como un plan de gestión de riesgos para cada producto que requiere la presentación de informes de actualizaciones periódicas. Este requisito es indispensable tanto para los medicamentos biológicos de referencia como para los biosimilares.

Sandoz ha roto todas las barreras necesarias para lograr la comercialización efectiva de los biosimilares: la económica, puesto que ha demostrado la capacidad para asumir el coste de la investigación y demostrar la 'biosimilitud', la regulatoria, al contribuir con la Agencia Europea de Medicamentos en el proceso regulatorio y mostrar que además está capacitada para contribuir con otras Agencias y por último, la barrera de la concienciación de los profesionales, a través de los programas de formación y los estudios clínicos post – autorización.

El desarrollo y producción de medicamentos biosimilares en Sandoz se lleva a cabo en tres instalaciones con tecnología de vanguardia; Kundl y Schafteu en Austria, y Menges en Eslovenia.

Sandoz aplica la normativa de Buenas Prácticas de Fabricación de la UE (GMP por sus siglas en inglés) en sus procesos de desarrollo de medicamentos biosimilares, al igual que otros laboratorios de fabricación de medicamento biológicos de referencia. El cumplimiento de las directrices de GMP de la UE queda verificado en las inspecciones rutinarias llevadas a cabo por las autoridades competentes.⁶

5. LA INVESTIGACIÓN: EL FUTURO EN EL CAMPO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Como ha sido mencionado anteriormente, Sandoz fue la primera compañía en desarrollar y comercializar un medicamento biosimilar, y actualmente comercializa tres biosimilares en mercados altamente regulados. Pero nuestro compromiso con la sociedad, con los profesionales de la salud y con los pacientes no acaba aquí.

El área de desarrollo de biosimilares está considerada como uno de los pilares estratégicos de nuestra compañía. Desde 2006, Sandoz ha crecido en el área de biosimilares hasta casi cuadruplicarlo alcanzando los 420 millones de dólares en 2012. Como líderes y pioneros en el mercado mundial en este campo, estamos haciendo inversiones significativas en nuestra cartera de productos, lo que nos lleva a confirmar que ocupamos una posición única para tener éxito en este mercado dada nuestra experiencia, nuestra capacidad biotecnológica y nuestra posición dentro del Grupo Novartis.

El compromiso de la compañía por el desarrollo de los medicamentos biosimilares, se pone de manifiesto en la extensa cartera de productos que están en fase de desarrollo, compuesta por seis moléculas biosimilares en ensayos de Fase III / registro y una en Fase II para el biosimilar del anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan® / MabThera®) en pacientes con artritis reumatoide, cartera actual más amplia que cualquier otra Compañía.

Lista de de moléculas biosimilares en ensayos Fase III / registro:

- Rituximab (Rituxan®/MabThera®, Roche). Estudio clínico en Fase III en pacientes con linfoma folicular y en Fase II en pacientes con Artritis Reumatoide.
- Filgrastim (Neupogen®, Amgen): ensayo clínico en Fase III para registro en EE.UU. completado.
- Pegfilgrastim (Neupogen®, Amgen): dos ensayos clínicos en Fase III para registro global.
- Epoetina Alfa (Expert® / Procrit®, J&J): ensayo clínico en Fase III para el registro de la indicación de nefrología en Europa y Fase III para registro completo en EE.UU.
- Etanercept (Enbrel®, Amgen): ensayo clínico en Fase III en pacientes con psoriasis (registro en EE.UU. y Europa).

- Adalimumab (AbbVie®, Humira): ensayo clínico en Fase III en pacientes con psoriasis (registro en EE.UU. y Europa).

6. UN MARCO REGULADOR PROPICIO PARA IMPULSAR EL USO Y CONSUMO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Teniendo como referencia el contexto socioeconómico en el que nos encontramos actualmente se hace cada vez más necesaria la creación de un entorno adecuado en términos de regulación y consumo que favorezca la inversión de las compañías biotecnológicas. Como hemos mencionado anteriormente, los beneficios del uso de biosimilares en el mercado son directamente proporcionales a su crecimiento e implementación, dado que el ahorro considerable que suponen, se traduce directamente en un incremento exponencial de la accesibilidad a tratamientos complejos y caros para la población.

En este sentido, es necesario un esfuerzo conjunto entre todos los actores implicados para crear el marco regulatorio adecuado que traslade a los profesionales sanitarios la confianza en el uso y consumo de medicamentos biosimilares, además de normas específicas de reembolso que creen las condiciones para el desarrollo de este mercado en nuestro país, consiguiendo al mismo tiempo, familiarizar a los profesionales de la salud y a los pacientes con su uso rutinario en la práctica clínica.

Para lograr estos objetivos, debemos romper las barreras a las que nos enfrentamos, principalmente culturales pese a que los biosimilares cumplen con todas las garantías de un medicamento autorizado por la EMA.

Cada vez más países comercializan medicamentos biosimilares, lo que representa una muestra de la confianza en estos fármacos y en el crucial papel que juegan para la sostenibilidad del sistema. Sin embargo, cada mercado nacional o regional, requiere de un proceso de regulación que implica la necesidad de generar datos de comparabilidad (incluidos datos preclínicos y clínicos) con el medicamento de referencia. Prácticamente, esto supone que un laboratorio tiene que repetir el programa de desarrollo en todos y cada uno de los grandes mercados regulados donde pretende comercializar el producto para conseguir así la aprobación de la Agencia reguladora correspondiente. Esta duplicidad, especialmente si hablamos de estudios

clínicos de comparabilidad, suponen un alto incremento de los costes que se traducen en barreras financieras difíciles de salvar por parte del laboratorio.

Es esencial que las autoridades regulatorias de cada país, consideren que una vez demostrada una alta similitud del medicamento biosimilar, los datos generados previamente por el medicamento biológico de referencia puedan servir de base para que, en el marco regulatorio adecuado de cada país, se puede proceder a un rápido registro y comercialización del medicamento biosimilar en igualdad de condiciones que el medicamento de referencia comercializado, y siempre y cuando el producto de referencia cumpla con los estándares solicitados por cada Agencia donde se va a comercializar el biosimilar.

Estas medidas supondrían un claro incentivo para el crecimiento de la industria de los biosimilares que redundaría, al mismo tiempo, en el acceso de más pacientes a los medicamentos biológicos, con los ya consabidos beneficios para la población y los sistemas de salud.

Por último, es esencial que las Autoridades Sanitarias protejan y favorezcan la entrada de medicamentos biosimilares que si no son capaces de alcanzar un volumen de mercado mínimo, es muy probable que no puedan consolidarse como una alternativa sostenible frente al medicamento biológico de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. Paul Cornes, Targ Oncology (2012).
2. Evaluate Pharma, Feb 2013; Sandoz análisis (vacunas no incluidas).
3. EULAR 2012: Annual Congress of the European League Against Rheumatism.
4. Stakeholder Insights: Rheumatoid Arthritis DMHC2592/ Published 09/2010.
5. Ahorros derivados del uso de biosimilares en la UE. Instituto IGES, 2012.
6. What you need to know about Biosimilars. European Commission 2013.
7. Schiestl, M. *et al.*, Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals Nature Biotechnology 29, 310-312, 2011.
8. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Christian Schneider, Ann Rheum Dis 2013 72: 315-318.
9. www.ich.org.

HOJA DE RUTA

| Victor Manuel Ferreira Lino Santos Mendonça |
| Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda |

VICTOR MANUEL FERREIRA LINO SANTOS MENDONÇA

Estudios Académicos:

Graduado en Business Administration por la Universidade Católica Portuguesa.

Experiencia profesional:

EGA – European Generics Association. Jefe de Política Farmacéutica y Economía de la Salud.

INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products. Asesor del Comité ejecutivo.

Ministerio de Sanidad de Portugal: Asesor del Secretario de Estado.

Boehringer Ingelheim Portugal. Product Manager.

Yoplait – Fast Moving Consumer Goods Company. Product Manager.

Brandesco – Fast Moving Consumer Goods Company. Product Manager.

ÁNGEL LUIS RODRÍGUEZ DE LA CUERDA

Licenciado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid; MBA y PDAP en Dirección de Asuntos Públicos por ICADE y Diplomado en Business Management por ESIC.

Su trayectoria profesional siempre se ha desarrollado en la industria farmacéutica, desempeñando cargos de responsabilidad en las áreas de Marketing, Relaciones Institucionales y Dirección de Negocio de empresas nacionales e internacionales como Janssen Farmacéutica, Novo Nordisk, Synthélab y Q-Med. Asimismo, ha ocupado la posición de Director de División en Bexal Farmacéutica (Grupo Sandoz), empresa especializada en el desarrollo y comercialización de medicamentos genéricos.

Es Director General de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos, AESEG, desde febrero de 2008.

APROVECHANDO AL MÁXIMO EL POTENCIAL DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EUROPA

“La disponibilidad de medicamentos biosimilares promueve la competencia, con la posibilidad de mejorar el acceso de los pacientes a fármacos biológicos y contribuir así a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios de la Unión Europea (UE). Por tanto, su disponibilidad ofrece un potencial de beneficio económico a los sistemas sanitarios de la UE, a la vez que aborda el problema de las nuevas opciones terapéuticas desarrolladas gracias a los avances en medicina”¹.

1. MENSAJES CLAVE

- Existe la necesidad de información clara e imparcial obtenida a partir de fuentes independientes, dirigida a médicos, otros profesionales sanitarios y pacientes, sobre el concepto de “medicamento biosimilar”, su proceso de autorización, su seguridad y eficacia.
- Los medicamentos biosimilares ofrecen una gran oportunidad de ahorrar costes y de que los pacientes accedan a medicamentos innovadores.
- El precio y las normas de reembolso de los biosimilares son necesariamente distintos a los de los medicamentos genéricos y se deben crear las condiciones óptimas para el desarrollo del mercado de los biosimilares.
- Los Estados miembros deben establecer incentivos, como directrices clínicas, a fin de incrementar la prescripción de biosimilares.
- La industria de los biosimilares genera puestos de trabajo y crecimiento económico en Europa. El potencial de exportación de esta industria es enorme, si se implementa el marco legal adecuado.

2. INTRODUCCIÓN

En un futuro cercano, muchos productos biológicos que se encuentran entre los más importantes en términos de beneficios para los pacientes y de costes para el

sistema sanitario, perderán sus patentes; por ejemplo, algunos de los anticuerpos monoclonales utilizados en oncología y enfermedades autoinmunitarias. Estos productos están entre los 10 fármacos más caros en países de todo el mundo y, especialmente, en los países europeos.

| Producto | Tipo | Rev. 2018(USD, miles de millones) | Rev. 2012 (USD, miles de millones) |
|----------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. HUMIRA® | Biológico | 9,0 | 9,7 |
| 2. ENBREL® | Biológico | 8,5 | 8,5 |
| 3. AVASTIN® | Biológico | 7,6 | 6,1 |
| 4. REMICADE® | Biológico | 7,3 | 7,7 |
| 5. LANTUS® | Biológico | 7,3 | 6,3 |
| 6. RITUXAN® | Biológico | 6,7 | 7,2 |
| 7. JANUVIA® | Moléculapequeña | 6,7 | 4,1 |
| 8. REVILIMID® | Moléculapequeña | 6,5 | 3,8 |
| 9. PREVANAR® | Vacuna | 6,4 | 3,8 |
| 10. HERCEPTIN® | Biológico | 5,8 | 6,3 |

Fuente: Evaluate Pharma Feb/2013

Se prevé que los medicamentos prescritos por los especialistas hospitalarios representen el 50 % del total del gasto farmacéutico en 2018². “Los productos biológicos se encuentran entre las farmacoterapias más caras disponibles, y racionalizar su uso ha sido un desafío constante para los pagadores. Si se dispusiera de alternativas a los productos biológicos menos caras, que fueran aceptadas por pacientes y médicos, éstas realmente ofrecerían a los financiadores de los Sistemas Sanitarios una válvula de escape”³.

Por tanto, el potencial para mejorar el acceso de los pacientes a tratamientos innovadores y, al mismo tiempo, ofrecer una reducción de los costes a nuestros sistemas sanitarios es enorme. Así pues, en la situación económica actual, los medicamentos biosimilares son esenciales para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Si Europa quiere aprovechar al máximo las inmensas oportunidades que brindan los medicamentos biosimilares (ahorro y mayor acceso de los pacientes)⁴, es fundamental que los legisladores nacionales y europeos creen un clima de confianza y seguridad entre los profesionales sanitarios y pacientes.

También es de extrema importancia que se implementen los marcos legales adecuados relativos al precio y reembolso, a fin de proteger el desarrollo de la industria de los medicamentos biosimilares, de manera que se comercialicen más en el futuro.

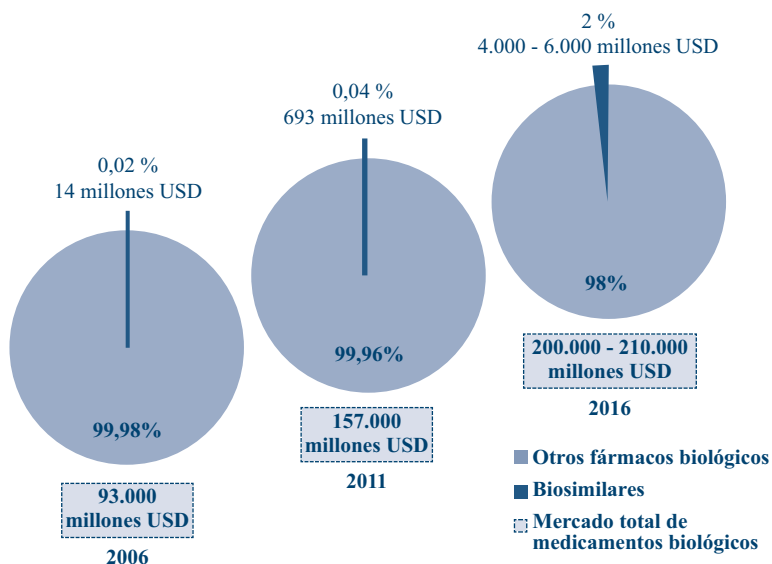
3. ENTORNO DE MERCADO

La crisis económica y financiera en la Unión Europea (UE) ejerce una enorme presión sobre los sistemas sanitarios y las empresas farmacéuticas. La Organización Mundial de la Salud y la OCDE han expresado su preocupación acerca del impacto a largo plazo de las políticas de contención de gastos.

El acceso a los medicamentos no debe verse afectado en estos tiempos de austeridad. Por ello, la mayor utilización de las soluciones más rentables, como los fármacos biosimilares, puede incorporar la tan necesitada ayuda para reducir el gasto en medicamentos mientras aumenta el acceso de los pacientes a estos.

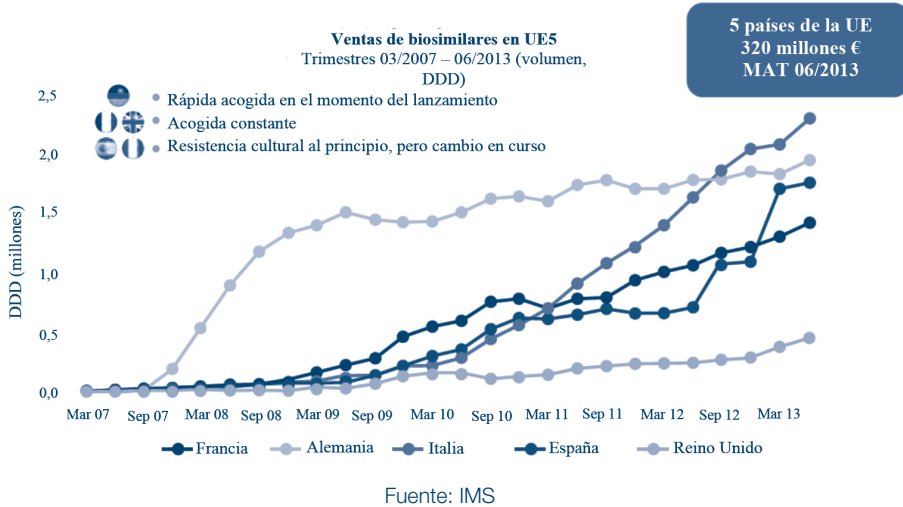
No obstante, por el momento el desarrollo del mercado de biosimilares ha sido moderado y representa una pequeña proporción del mercado de fármacos biológicos.

Gastos en fármacos biológicos

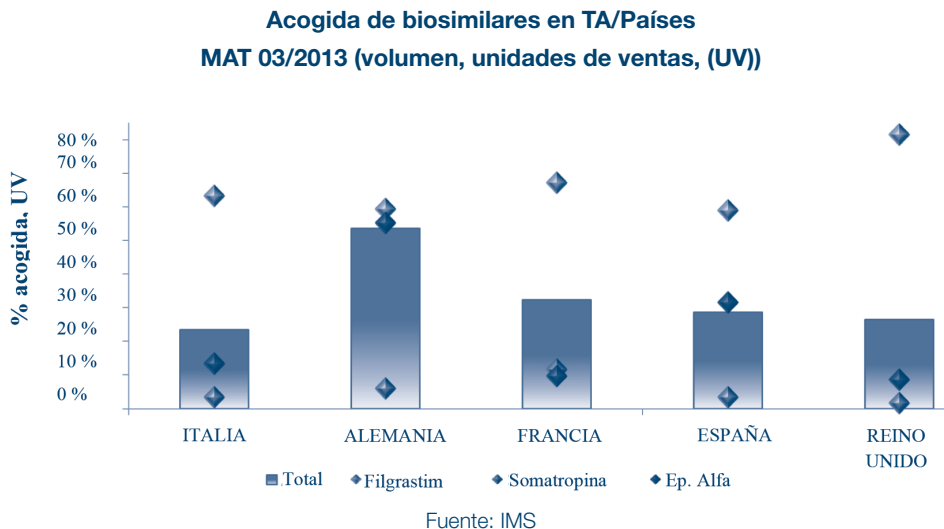


Fuente: IMS

Además, la acogida de los medicamentos biosimilares varía significativamente entre países de Europa, en función del entorno sanitario y las políticas implementadas para fomentar su uso.



Además, también hay una amplia diferencia en la penetración de los biosimilares en las 3 áreas terapéuticas que actualmente se comercializan. Zarzio®, biosimilar de filgrastim, genera más prescripciones en la UE que el producto innovador, Neupogen®. Sin embargo, la incorporación del biosimilar de somatropina ha sido más escasa.



Por consiguiente, tras varios años de experiencia con los medicamentos biosimilares en Europa, podemos decir que han surgido algunas exitosas acciones que han contribuido al desarrollo de su uso.

A modo de ejemplo, en el Reino Unido, el biosimilar de filgrastim se incluyó en los protocolos hospitalarios y actualmente su cuota de mercado alcanza un **83 %, del total de unidades usadas, con un drástico aumento (del 44 %) del acceso de los pacientes a este tipo de tratamientos**. En Campania, Italia, la introducción de normas específicas para promover la prescripción de biosimilares a nuevos pacientes ha contribuido a lograr una cuota de mercado del 40,1 %, (unidades) frente al 19,7 % del resto del país.

Por tanto, aunque existen diferencias entre las estructuras y los procesos de los sistemas sanitarios nacionales de los Estados miembros de la UE que afectan al grado de adopción de los medicamentos biosimilares, hasta la fecha, la experiencia global sugiere que las condiciones más importantes para una exitosa incorporación de estos medicamentos al mercado, estarían motivadas por:

- Campañas de información dirigidas a los médicos acerca de los biosimilares y su proceso de desarrollo (véase el subcapítulo 4: “Laguna informativa”).
- Creación de incentivos orientados a aumentar su prescripción, como guías clínicas que fomentan la utilización de los medicamentos biológicos más coste eficientes, o bien el establecimiento de cuotas específicas de prescripción para biosimilares.
- Legislación nacional de fijación de Precio y Reembolso (PyR) que tenga en cuenta la complejidad y los costes de desarrollo de los biosimilares.
- Políticas de adquisiciones a nivel hospitalario.
- Divulgación de los datos de ahorro y acceso a pacientes que ha permitido la incorporación de Zarzio® y otros biosimilares de filgrastim en ciertos hospitales.

El acceso al mercado de los biosimilares debe hacerse rápido y fácil. El precio aprobado tiene que ser lo suficientemente atractivo como para atraer y mantener a la

competencia en el mercado. Y el tiempo hasta conseguir este precio y reembolso, lo más breve posible. Mediante la creación de un entorno sostenible para los biosimilares, el número de competidores aumentará, y con ello el ahorro previsto por los financiadores.

El instituto IGES de Berlín ha estimado, en un estudio de 2011, que **el ahorro acumulado de 8 países de la UE⁵ entre 2007 y 2020, podría alcanzar entre los 11,8 y 33,4 mil millones de Euros** (según el nivel de acogida del mercado).

Para lograr un gran nivel de ahorro, la legislación en torno a PyR para los biosimilares tiene que ser necesariamente diferente a la que se aplica a los medicamentos genéricos. El desarrollo de un medicamento biosimilar es más largo, mucho más costoso y tiene un proceso de mayor riesgo que el de los medicamentos genéricos. La duración del desarrollo de un biosimilar puede alcanzar los 8 años, o superior, y los costes asociados están en el intervalo comprendido entre 100 y 250 millones de euros, dependiendo de la complejidad de la molécula. Además, en el caso de los biosimilares se deben realizar amplios estudios clínicos de comparabilidad. Por todo lo anterior, el paradigma de los medicamentos genéricos no es en ningún caso aplicable a los biosimilares.

Las autoridades nacionales no deben tener como objetivo reducir los costes de los medicamentos hasta alcanzar sus costes marginales, puesto que a medio plazo estas políticas limitarán la competencia y reducirán las inversiones farmacéuticas, frenando el desarrollo del propio mercado de los biosimilares con el consiguiente perjuicio a medio plazo para los pacientes. Las normas de precios y reembolso deben crear las condiciones adecuadas para el desarrollo de este mercado, teniendo en cuenta los elevados costes de inversión que son necesarios para llegar a comercializar un producto en este mercado, así como lo incipiente de esta industria.

Cabe señalar también que en los biosimilares que ya han demostrado su calidad, seguridad y eficacia en comparación con el biológico de referencia durante la fase de autorización de comercialización europea, el llevar a cabo una segunda evaluación similar, en el ámbito nacional, es redundante y sólo retrasaría el acceso de los pacientes a estos tratamientos más eficientes.

Otro aspecto importante es evitar prácticas que vinculen los precios entre el biosimilar y el biológico de referencia. Si se pone en práctica un sistema automático de

reducción de precios, y el producto original es la base para calcular el precio del biosimilar, dicho producto original puede bajar su precio antes de que se incorpore la competencia asociada a los biosimilares, manteniendo a estos competidores fuera de este mercado. Este tipo de situaciones se pusieron en evidencia durante la investigación que del sector farmacéutico realizó la Comisión Europea.

En muchos países europeos, los biosimilares se utilizan principalmente en los hospitales. Por tanto, los procedimientos de adquisición a nivel hospitalario deberían potenciar su uso con el fin de proporcionar un ahorro esencial tanto en los presupuestos sanitarios locales y nacionales.

En el ámbito hospitalario, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Todos los procedimientos de adquisición a nivel hospitalario deberían agrupar tanto los originales biológicos como sus respectivas versiones biosimilares (no existe base racional para realizar concursos separados entre unos y otros).
- Los biosimilares no deberían excluirse de los procedimientos de adquisición del hospital ni de la prescripción médica, sobre la base de prejuicios relativos a su calidad, seguridad o eficacia.
- Ningún período de adquisición de medicamentos debería ser superior al definido por su patente. Tras la caducidad de la patente, se debe iniciar un nuevo procedimiento de adquisición.
- Se debería establecer una cuota mínima de prescripción de biosimilares en los hospitales. Esta medida podría introducirse junto con directrices terapéuticas específicas para nuevos pacientes, sin tratamiento previo.

A fin de aumentar el ahorro ya conseguido con el uso de medicamentos biosimilares, los gobiernos deberían considerar la posibilidad de introducir incentivos orientados a los prescriptores. En este sentido, se ha demostrado que establecer cuotas y objetivos de prescripción ha funcionado positivamente en algunos países europeos.

En Alemania, la mayoría de las regiones ha implementado cuotas de biosimilares para el uso a corto plazo de Eritropoyetinas (EPO), con una mejora significativa

del impulso para la aceptación de la EPO en el mercado de biosimilares. Además, los pagadores respaldaron la seguridad y eficacia de los biosimilares por medio de cartas dirigidas a los médicos, con una repercusión significativa en su aceptación.

Solo un mercado competitivo y dinámico puede proporcionar importantes ahorros a los pagadores a corto, medio y largo plazo. La creación de incentivos para que los médicos los prescriban, junto con unas condiciones favorables de precios y reembolso, con el fin de atraer a nuevos competidores a este nuevo mercado, y dejando que funcione la competencia normal, es la mejor manera de lograr y asegurar ahorros para los sistemas nacionales de salud.

Sin embargo, los legisladores europeos también tienen un papel importante en relación con las campañas de información sobre los biosimilares y su proceso de autorización, en la elaboración de normas relativas a su comercialización, así como la introducción de otras medidas de política industrial⁶, así como a través también de los Tratados de Libre Comercio (TLC).

“Si queremos conservar la fabricación de medicamentos biosimilares sostenibles en Europa, tenemos que proteger esta industria en sus primeros estadios de desarrollo. Los legisladores deben utilizar todos los medios posibles para aumentar su competitividad y no solo centrarse en el uso de los biosimilares como forma de reducir el precio de los productos originales”⁷. Por tanto, los biosimilares deben ser un socio a largo plazo de gobiernos, hospitales, profesionales sanitarios, aseguradoras, otros pagadores y grupos de pacientes, en su esfuerzo para reducir el gasto en medicamentos y hacer que los tratamientos estén disponibles para más personas”. (7) Si no se aplican medidas conducentes a promover su uso, normas como la inclusión en el sistema de precios de referencia puede tener un efecto distinto al buscado por los legisladores yendo en contra de los principios de universalidad y sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos. Cabe además destacar que la penetración de biosimilares incentiva la innovación farmacéutica. Todo ello redundará en un claro beneficio para el paciente.

En este sentido, es necesaria una colaboración más estrecha entre las autoridades de los Estados miembros, las autoridades europeas y la industria, para encontrar las soluciones que proporcionen ahorro y competencia a largo plazo, e impulsen la fabricación y el empleo en la UE.

4. LA LAGUNA INFORMATIVA

Aunque la UE es líder mundial en el marco jurídico, normativo y científico de los medicamentos biosimilares (que se utilizan de forma segura en Europa desde 2006, lo que corresponde a más de 200 millones de días de tratamiento con biosimilares), no todas las partes interesadas comprenden del todo el concepto científico de biosimilitud, y este debe explicarse y comunicarse más ampliamente, a fin de liberar todo el potencial que los medicamentos biosimilares tienen en relación con el acceso del paciente y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios nacionales.

La formación en materia de biosimilares, incluido su desarrollo y el contexto científico y normativo, desempeña un papel fundamental en el aumento de la confianza de los profesionales sanitarios, principalmente médicos, en los biosimilares. Por ello, es necesario que entidades imparciales proporcionen información clara a este respecto.

Debido a la responsabilidad y el estatus de no-sesgado con que cuentan las autoridades sanitarias nacionales y europeas, es función de éstas erradicar las ideas erróneas y las interpretaciones equivocadas en relación con los biosimilares. Por tanto, lo ideal es que las campañas informativas procedan de estas instituciones, y que los funcionarios tomen una parte más activa en las reuniones y conferencias científicas, para dar una visión normativa y científica en asuntos concernientes a los biosimilares.

A modo de ejemplo, en Finlandia, FIMEA (la autoridad sanitaria competente) da conferencias en todos los hospitales universitarios finlandeses y tiene un boletín de noticias para explicar el concepto de biosimilitud y las ventajas de estas opciones de tratamiento en términos de acceso de los pacientes y ahorro. De igual manera, en Portugal, Infarmed (la autoridad sanitaria competente) ha organizado varias conferencias con las principales partes interesadas para discutir los aspectos normativos y de acceso al mercado de los biosimilares.

A nivel europeo, el **documento de consenso de la Comisión Europea sobre biosimilares**⁸, elaborado y acordado por todas las partes involucradas de la UE, tiene como objetivo capacitar a todas las partes a través también de los Tratados de sobre los medicamentos biosimilares.

Con la aprobación de los primeros anticuerpos monoclonales biosimilares, los me-

dicamentos biosimilares se prescribirán en nuevas áreas terapéuticas no cubiertas anteriormente. Por consiguiente, se debe facilitar a los profesionales sanitarios la información y el tiempo para familiarizarse con estas nuevas opciones de tratamiento, para poder adquirir la experiencia y confianza necesarias, puesto que en el futuro se comercializarán más anticuerpos monoclonales biosimilares.

Con los medicamentos biológicos actualmente comercializados y especialmente con los nuevos anticuerpos monoclonales biosimilares, los médicos tienen un papel crítico y fundamental en poder potenciar el uso de los mismos. Por ello, todas las medidas que puedan contribuir a aumentar su conocimiento entre los clínicos, y con ello incrementar así su confianza a la hora de prescribirlos; serían medidas muy útiles. Por tanto, es esencial que las autoridades europeas y nacionales sigan desempeñando un papel activo en la provisión de información y capacitación a todos los agentes implicados, especialmente los prescriptores, pero también los farmacéuticos y los propios pacientes, sobre lo que significan los medicamentos biosimilares.

5. PLATAFORMA DE LA COMISIÓN EUROPEA SOBRE EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS

En septiembre de 2010, la Comisión Europea puso en marcha el Proceso de Responsabilidad Corporativa en el campo de los productos farmacéuticos⁹ centrándose, entre otras áreas, en las condiciones, fuera del ámbito del registro, que sirven para mejorar el acceso a los medicamentos tras su autorización de comercialización.

A través de la Plataforma sobre el “Acceso a los medicamentos en Europa”, los Estados miembros, los países del Espacio Económico Europeo (EEE), y las partes interesadas pertinentes fueron invitados a participar en un grupo de trabajo sobre los medicamentos biosimilares. El objetivo era conocer la disponibilidad de los medicamentos biosimilares en los mercados nacionales europeos y definir las condiciones necesarias para una aceptación con conocimiento de causa y un acceso adecuado de los pacientes a estos productos¹⁰.

Encuesta a las autoridades competentes nacionales de los estados miembros

El grupo de trabajo de la Comisión Europea solicitó a la EGA (Asociación Europea

de Genéricos) que realizase una encuesta a las autoridades de los Estados miembros para identificar los obstáculos en el desarrollo de biosimilares, así como las buenas prácticas que pudieran conducir a salvar estas barreras de acceso¹¹.

En cuanto a los obstáculos para la aceptación de los biosimilares, el aspecto más frecuentemente identificado por las autoridades de los Estados miembros es la resistencia de los médicos a prescribirlos, debido a la “percepción general de que los medicamentos biosimilares son inferiores a los innovadores”¹². Se menciona varias veces en las respuestas de la encuesta que “los médicos son reacios a recetar biosimilares, debido a la hipotética incertidumbre acerca de su seguridad y eficacia”. Otro obstáculo frecuentemente mencionado por los Estados miembros es la “falta de incentivos para prescribir/administrar medicamentos biosimilares”.

En cuanto a las buenas prácticas que puedan promover la aceptación de los biosimilares, los Estados miembros apuntan a la necesidad de introducir incentivos en los sistemas sanitarios nacionales. La medida más ampliamente mencionada por los Estados miembros a fin de fomentar la aceptación de los biosimilares es la “introducción de objetivos y/o cuotas de prescripción”. En relación con esta cuestión, los Estados miembros también hacen referencia a la necesidad de “introducir algunos incentivos con el fin de que los clínicos aumenten las prescripciones de biosimilares en los pacientes que van a comenzar un tratamiento”.

Con respecto a los procedimientos de adquisición, los Estados miembros indican la necesidad de establecer “licitaciones en hospitales para los fármacos biológicos, incluidos los biosimilares” e introducir un modelo de “fármaco biológico preferido, donde los fármacos biológicos innovadores se agrupan con sus biosimilares” y “el menos caro, será la elección normal”.

Otro aspecto que también es mencionado a menudo por los Estados miembros es la necesidad de “proporcionar información específica acerca de los biosimilares, dirigida a los médicos prescriptores” y la demanda de “información clara e imparcial procedente de una fuente independiente sobre el “concepto” de los biosimilares, su proceso de autorización y su perfil de seguridad (...)”¹³. A este respecto, los Estados miembros señalan que es importante “ampliar el conocimiento de los profesionales sanitarios en materia de biosimilares (p. ej., a través de la organización de conferencias con todas las partes interesadas)”.

En conclusión, los Estados miembros indican que “probablemente un marco normativo sólido sea la mejor medida para fomentar su incorporación (...)”.

Documento informativo de consenso de la CE

De acuerdo con los Términos de Referencia del grupo de trabajo, este investigó los temas relacionados con la mejora de la información sobre el concepto de los medicamentos biosimilares, su ciencia, y el proceso posterior a su autorización. Todos ellos son aspectos relevantes para los decisores, las sociedades científicas, los profesionales sanitarios, las autoridades competentes, así como los pacientes y sus organizaciones. Todos los aspectos relacionados con la capacidad de intercambio y/o sustitución quedaron fuera del alcance del grupo de trabajo.

Con el fin de proporcionar a los diferentes agentes destinatarios suficiente información sobre los medicamentos biosimilares, el grupo de trabajo, en estrecha cooperación con los servicios de la Comisión Europea, decidió preparar un documento informativo que contuviera una parte específica de preguntas y respuestas dirigida a pacientes, médicos y financiadores. La Agencia Europea de Medicamentos ha colaborado en la elaboración del documento, en el marco de sus responsabilidades y competencias.

El texto es un documento de consenso acordado por el grupo de trabajo *Market Access and Uptake of Biosimilars* (acceso e incorporación de los biosimilares al mercado) que fue adoptado también por el Grupo directivo del Proceso de Responsabilidad Corporativa en el ámbito de los productos farmacéuticos en 2013.

Los mensajes clave de este documento son los siguientes:

- Un medicamento biosimilar es un fármaco biológico similar a otro fármaco biológico ya autorizado para su uso, el “medicamento de referencia”.
- Se espera que un fármaco biosimilar y su medicamento de referencia tengan el mismo perfil de seguridad y eficacia. Los medicamentos biosimilares, en función del caso, están autorizados para todas las indicaciones, o solo para algunas seleccionadas, del medicamento de referencia.
- El desarrollo y el proceso de fabricación de los medicamentos biosimilares

son más complejos y caros que los requeridos para los medicamentos genéricos de fármacos de origen químico (moléculas pequeñas).

- Los medicamentos biosimilares cumplen las disposiciones específicas de la legislación de la UE (la denominada “vía de los biosimilares”), que incluyen normas definidas y exigentes de calidad, seguridad y eficacia.
- Las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de la UE (GMP) se aplican a la fabricación de medicamentos biosimilares de la misma forma que para cualquier otro fármaco biológico. El cumplimiento de las normas GMP de la UE se verifica durante las inspecciones regulares de GMP llevadas a cabo por las autoridades nacionales competentes de la UE.
- Los medicamentos biosimilares se utilizan de forma segura en la práctica clínica en la Unión Europea desde 2006, y su cuota de mercado ha venido creciendo a distintas velocidades tanto en lo que se refiere a los Estados miembros de la UE, como a las propias categorías de productos estudiados.
- Es posible que los medicamentos biosimilares supongan una alternativa menos costosa a los fármacos biológicos originales existentes, que han perdido sus derechos de exclusividad.
- La disponibilidad de medicamentos biosimilares promueve la competencia, y con ello se mejora el acceso de los pacientes a las terapias biológicas, a la vez que se contribuye a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios de la UE. Por tanto, su disponibilidad, ofrece un potencial de beneficio económico para los estados, a la vez que incentiva la innovación.
- La EMA proporciona información detallada sobre medicamentos biosimilares autorizados mediante un procedimiento centralizado en su página web¹⁶.
- “Las decisiones sobre la capacidad de intercambio y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y están fuera del ámbito de competencias de la EMA/CHMP. Los Estados miembros tienen acceso a la evaluación científica realizada por el CHMP y todos los datos presentados con el fin de fundamentar sus decisiones”¹⁷.

- “Para preguntas relacionadas con el cambio de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben consultar a su médico y farmacéutico”¹⁸.

6. POLÍTICA INDUSTRIAL Y TRATADOS DE LIBRE COMERCIO (TLC)

El aumento del uso de biosimilares en Europa y en terceros países garantizará que los nuevos tratamientos estén disponibles para más personas; un mayor número de pacientes pueden recibir tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad, de manera que se liberarán recursos para la innovación, mientras se crean nuevos puestos de trabajo, se potencia el crecimiento económico y se promueve la sostenibilidad de los sistemas sanitarios nacionales en Europa.

Los acuerdos comerciales ofrecen una oportunidad única para la industria europea de los medicamentos biosimilares en tiempos de austeridad; sin embargo, si no se toman medidas, la Unión Europea se quedará detrás de otras economías como las de EE. UU., Canadá y Japón, donde los gobiernos están tomando medidas importantes para impulsar la competitividad de la industria de los medicamentos biosimilares en su territorio, con el fin de convertirse en centros relevantes para el desarrollo y la fabricación de estos medicamentos.

Para que las industrias europeas de genéricos y biosimilares puedan sacar provecho de esta oportunidad, mantener nuestra base productora en el territorio de la UE, y seguir produciendo conforme a las normas de calidad y ambientales más exigentes, los legisladores europeos deben asegurarse de que el entorno normativo y comercial dentro de la UE sea lo más favorable posible. Se deben tomar determinadas medidas a fin de impulsar la fabricación, facilitar el acceso al mercado y estimular la exportación de medicamentos genéricos y biosimilares fabricados en Europa.

Estas medidas maximizarán los beneficios que se pueden generar para los pacientes, el empleo y, más ampliamente, la economía de la UE, gracias a:

1. Fomentar el acceso a los mercados de los medicamentos europeos genéricos y biosimilares en terceros países, impulsando así el empleo y la fabricación en Europa.
 - a. Introducción de un reglamento de la UE sobre “fabricación avanzada” y exportación de medicamentos genéricos y biosimilares.

- b. Garantía de un acceso más rápido de los medicamentos genéricos y biosimilares autorizados en la UE a terceros países.
- Elaboración de un marco normativo para el desarrollo global de medicamentos biosimilares.
 - Elaboración de un programa de desarrollo individual de medicamentos genéricos entre la UE y EE. UU.
 - Erradicación de barreras arancelarias y no arancelarias que limiten el acceso a los mercados de terceros países.
 - Introducción de procesos de registros rápidos, en terceros países, para productos genéricos y biosimilares autorizados bajo el marco EU27/EMA.
 - Mejora del reconocimiento mutuo de las inspecciones, y una armonización internacional de los requisitos de calidad a los de la UE¹⁹.

7. CONCLUSIÓN

En la actualidad, en los países de la OCDE el 1,5 % del PIB se gasta en productos farmacéuticos.

En 2012, el consumo mundial de fármacos biológicos representó el 18 % del mercado mundial de medicamentos, que asciende a 170.000 millones de dólares, con un aumento significativo del gasto en fármacos biológicos, tanto en EEUU, como en la UE.

Con una población europea de edad cada vez más avanzada²⁰ y una esperanza de vida en continuo aumento, la presión sobre los presupuestos sanitarios aumenta.

Por lo tanto, si Europa quiere mantener o aumentar el acceso de los pacientes a medicamentos innovadores, es necesario implementar medidas para incrementar la aceptación de los biosimilares.

El aumento del acceso de los pacientes a tratamientos biológicos mediante el uso de biosimilares aumentará el ahorro, pero lo más importante, ampliará significativamente la mejora de la salud de los ciudadanos europeos.

EL DESARROLLO DE UNA NORMATIVA ESPECÍFICA: UNA NECESIDAD DEL BIOSIMILAR EN ESPAÑA

Desde la aparición de los primeros biosimilares en España la percepción de asimilarlos como “la versión genérica” de los productos biológicos cuya patente ha expirado ha sido un hecho bastante frecuente, hasta el punto, de que nuestra legislación sanitaria en materia de prescripción y sustitución así lo venía recogiendo en los últimos años.

La realidad es que entre ambos medicamentos existe una meridiana diferenciación en su naturaleza, características y desarrollo. El biosimilar incluye diferencias desde la fuente y naturaleza del principio activo biológico, desarrollo biofarmacológico, estudios preclínicos y clínicos, así como, un plan de gestión de riesgos y el obligado seguimiento de farmacovigilancia dada la naturaleza “biológica” del biosimilar, a diferencia del medicamento genérico, de origen químico, y cuyo principio activo es idéntico al producto de referencia en donde la igualdad en calidad, eficacia y seguridad simplemente queda avalada a través de un ensayo de bioequivalencia.

De hecho, la reciente modificación de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (LGGURMyPS) aprobada en el Congreso en Julio de 2013, tras la aprobación de la correspondiente enmienda alineada con la normativa europea, rompe la igualdad existente entre biosimilares y genéricos en términos de prescripción por marca y sustitución, introduciendo como novedad en el artículo 86.5 que dice “...en el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad” lo que ratifica la necesidad de desarrollar una normativa propia para los medicamentos biosimilares al reconocer que estos productos, por sus características diferentes a un medicamento genérico, no son sustituibles.

De igual forma que la EMA, agencia Europea del medicamento, es quien fija mediante un procedimiento de registro centralizado para todos los países de la Comunidad Europea, las condiciones de aprobación de registro, autorización de comercialización y la elaboración de las guías específicas para un nuevo biosimilar mediante la aplicación de normativas de fondo científico-técnico, lo cierto es que los aspectos más políticos-administrativos como son la fijación de precios y financiación es una competencia que se delega a las administraciones sanitarias de cada país.

De ahí, que pueda ocurrir ,como en la actual Ley del Medicamento ya mencionada, (LGGURMyPS 29/2006), donde nos encontramos dos artículos cuya normativa de aplicación pueda parecer inconexa. Por ejemplo, en el caso de un medicamento biosimilar ,a tenor de la interpretación del actual artículo 86.5 se determina que los medicamentos biológicos y biosimilares no son sustituibles, sin embargo, se mantiene vigente el artículo 93 referente a la creación de conjuntos y determinación de los precios de referencia que en su apartado 2 determina que “...*los conjuntos incluirán todas las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración, entre las que existirá incluida en la prestación farmacéutica del SNS, al menos, una presentación de medicamento genérico o biosimilar...*”. Por ello, y con el objetivo de operar en un entorno legislativo coherente, en AESEG (Asociación Española de Medicamentos Genéricos entendemos que es necesario crear una normativa específica para los medicamentos biosimilares que incluya una modificación del artículo 93 que implique la salida de los medicamentos biosimilares del Sistema de Precios de Referencia (SPR) y por tanto que estos productos no entren a formar parte de los conjuntos homogéneos para determinar su precio, máxime cuando el SPR es un sistema creado para favorecer y posibilitar la sustitución entre medicamentos incluidos en un mismo conjunto, algo que no se podría realizar con los biosimilares al determinar la actual Ley que estos medicamentos no son sustituibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento informativo de consenso de la CE: "What you need to know about biosimilar medicinal products" - 2013.
2. Prime Therapeutics & University of Minnesota College of Pharmacy, póster presentado en AMCP San Diego 4 de abril.
3. Fuente: IMS – Searching for Terra Firma in the Biosimilars and non original biologics Market".
4. Casi una cuarta parte de los 46 países europeos no proporcionan acceso a los medicamentos biológicos para la artritis. EULAR 2012: Annual Congress of the European League Against Rheumatism.
5. Francia, Alemania, Italia, Polonia, Rumanía, España, Suecia y Reino Unido.
6. Véase el capítulo acerca de los TLC y la política industrial.
7. Declaración de la presidenta de la EGA, Gudbjorg Edda Eggertsdottir, en el 10.º Simposio Internacional de la EGA sobre biosimilares, celebrado el 19 de abril de 2012 en Londres, Reino Unido.
8. Documento de consenso de la CE, 2013, "What you need to know about biosimilars" Medicinal Products, Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe.
9. <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/10/442&format=HTML&aged=1&language=en&guiLanguage=en>.
10. "La plataforma sobre el acceso a los medicamentos en Europa se dedica a mejorar la colaboración entre los Estados miembros, los países de la AELC y las partes interesadas pertinentes, a fin de encontrar enfoques comunes fuera del ámbito del registro que garanticen el acceso equitativo y a tiempo a los medicamentos tras su autorización de comercialización. (...) El objetivo de este proyecto será definir cuáles son las condiciones necesarias en el entorno farmacéutico para garantizar el acceso adecuado y con conocimiento de causa y la aceptación de los medicamentos biosimilares".

11. La encuesta se realizó desde diciembre de 2011 a junio de 2012. De los 29 países encuestados, se recibieron respuestas de 24 autoridades nacionales competentes u organizaciones de pagadores de Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Liechtenstein, Lituania, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa y Suecia.
12. Todas las citas han sido extraídas del cuestionario a los Estados miembros.
13. Aquí se resumen los principales resultados de la encuesta a los Estados miembros. Para más información, no dude en contactar con la EGA (Asociación Europea de Medicamentos Genéricos).
14. Para más información acerca de otros artículos del grupo de trabajo consulte http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/process_on_corporate_responsibility/platform_access/index_en.htm.
15. El documento constituye el resultado consensuado de las discusiones de un subgrupo de múltiples partes interesadas (llamado grupo de "información") que fue formado por voluntarios del Foro Europeo de Pacientes (EPF), el Comité Permanente de Médicos Europeos (CPME), la Plataforma de Seguro Social Europeo (ESIP), la Asociación Internacional de la Mutualidad (AIM), Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA), la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), la Asociación Europea para las Bioindustrias (EuropaBio) y Austria. El documento fue adoptado por el grupo de trabajo con los siguientes miembros: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Asociación Europea de Distribuidores Farmacéuticos (GIRP) y La Federación Europea de Hospitales y Servicios Sanitarios (HOPE). La presidencia del grupo de trabajo estuvo a cargo de Dinamarca y la Comisión Europea.
16. Véase la página web de la EMA dedicada a medicamentos biosimilares http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0.
17. Consúltese la página 33/33 de las recomendaciones procedimentales de la EMA, destinadas a los usuarios del procedimiento centralizado para las solicitudes de comercialización de medicamentos biosimilares_EMA/940451/2011_ noviembre de 2012, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf.

18. Véase la pregunta: Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably? en las preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos biosimilares_EMA/837805/2011_septiembre de 2012, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.
19. Se pueden encontrar más detalles en www.ega.com.
20. De los 25 primeros países con la población más envejecida (porcentaje de población mayor de 65 años), 24 son países europeos.

FUNDACION



PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD

www.fgcasal.org



SANDOZ

a Novartis company

ISBN 978-84-697-0300-7



9 788469 703007