

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: UNA OPORTUNIDAD PARA EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Joaquín RODRIGO

Presidente de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim)

¿Qué son los medicamentos biológicos y en qué se diferencian de los medicamentos de síntesis química?

LOS medicamentos biológicos no son nuevos. A lo largo de la historia reciente han permitido curar enfermedades graves y alcanzar alguno de los hitos más importantes de la medicina. La vacuna de la viruela, empleada por primera vez en el siglo XVIII, permitió que en 1980 esta enfermedad, grave y muy prevalente, fuera declarada oficialmente erradicada por la Organización Mundial de la Salud. Algunos ejemplos de medicamentos biológicos son hormonas, anticuerpos, antibióticos, o vacunas, que se emplean en el cáncer, la anemia, la insuficiencia renal, las enfermedades autoinmunes o las enfermedades infecciosas. Según la Alianza Global para el Acceso de Pacientes, los medicamentos biológicos se usan en el tratamiento de más de 350 millones de personas en todo el mundo.

La Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo define un medicamento biológico como aquel que contiene una sustancia activa producida o derivada de una fuente biológica y que necesita ensayos de actividad fisicoquímica y biológica, así como un exhaustivo control de su proceso

de producción. Son medicamentos complejos cuyas moléculas son de gran tamaño y con procesos de fabricación sensiblemente variables (cambios pequeños pueden generar modificaciones sustanciales en el producto final) (BioSim, 2017). Por ello, se deben controlar rigurosamente para obtener resultados consistentes y garantizar la seguridad y la eficacia del producto final.

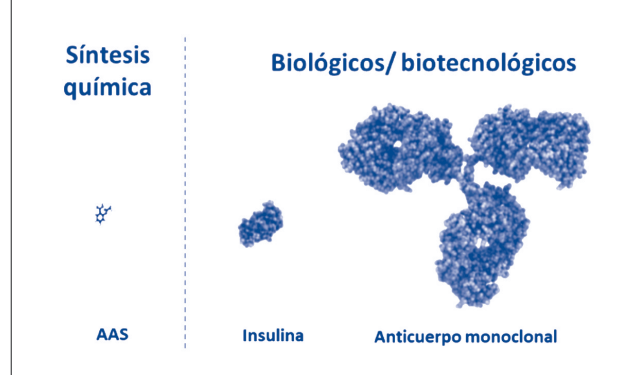
Por el contrario, los fármacos de síntesis química tienen una estructura tridimensional sencilla, estable y perfectamente identificada que puede ser completamente caracterizada por métodos analíticos. Se producen mediante reacciones químicas bien controladas y altamente reproducibles (Declerck, 2016).

Para ejemplificar la diferencia entre un fármaco biológico y uno de síntesis química, el gráfico 1 toma como ejemplo la aspirina, fármaco de síntesis química, que pesa únicamente 180 daltons (Da). Por el contrario, un medicamento biológico no excesivamente complejo, como puede ser la insulina, pesa 5.800 Da, y un anticuerpo monoclonal, considerado un fármaco biológico de gran complejidad, puede llegar a pesar más de 150.000 Da, lo que supone casi mil veces el peso de la aspirina.

En la actualidad, además de los medicamentos biológicos «tradicionales» tenemos medicamentos biotecnológicos elaborados en células animales, o en bacterias que han sido modificadas genéticamente, en ocasiones introduciendo un gen de origen humano. Esto ha supuesto una verdadera revolución tecnológica y de la medicina. Actualmente los «nuevos medicamentos biotecnológicos» protagonizan la innovación farmacológica, constituyen una parte creciente de los nuevos medicamentos comercializados y proporcionan alternativas terapéuticas de curación o mejora donde antes no las había.

En muchas enfermedades los medicamentos biológicos se han convertido en la «regla de oro» de tratamiento, y dado el número de medicamentos biológicos actualmente en investigación, se espe-

GRÁFICO 1
COMPARACIÓN ESTRUCTURAL ENTRE FÁRMACOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y BIOLÓGICOS



ra que en el futuro se amplíe aún más el arsenal disponible para nuevas indicaciones. Por ello, los medicamentos biológicos son una pieza fundamental dentro del sistema sanitario y de investigación de cualquier país. Sin embargo, su propia eficacia y altos precios ejercen una gran presión sobre los gastos en sanidad, lo cual podría llevar a una disminución en el acceso de los pacientes a estos medicamentos (Morquen *et al.*, 2016).

Los medicamentos de síntesis química (p. ej., omeprazol) con el paso del tiempo ven surgir la competencia de los genéricos (copia idéntica de un producto de referencia cuyo principio activo es una sustancia de síntesis química), conforme agotan su período de exclusividad, ya sea la patente o el certificado complementario de protección. En el caso de los medicamentos biológicos, por la misma razón, aparecen en el mercado nuevas versiones denominadas *medicamentos biosimilares* (gráfico 2).

¿Qué son los medicamentos biosimilares y en qué se diferencian de los medicamentos genéricos?

Según la Comisión Europea «un medicamento biosimilar (“biosimilar”) es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) (denominado “medicamento de referencia”). Las empresas pueden comercializar los biosimilares autorizados una vez finalizado el período de protección del mercado de los medicamentos de referencia (transcurridos diez años)». En el cuadro n.º 1 se resumen sus características principales: similitud con el medicamento

de referencia; ausencia de diferencias clínicamente significativas; variabilidad pequeña y controlada; garantías de seguridad, calidad y eficacia iguales a las de cualquier medicamento.

Cabe destacar, en efecto, que antes de obtener una autorización de comercialización, los medicamentos biosimilares son sometidos, al igual que sus originales, a estrictos procesos de evaluación por parte de las agencias nacionales (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o de la Agencia Europea del Medicamento, que avalan la eficacia, seguridad y calidad.

Es razonable preguntarse por qué para un biosimilar no se puede aplicar la misma normativa reguladora que rige para un medicamento genérico. La explicación es sencilla y se basa en dos factores ya aludidos: i) la complejidad de la molécula y ii) el nivel de control que se ha de ejercer sobre un proceso de producción que emplea fuentes biológicas. Estos factores determinan a su vez que su desarrollo y producción, así como los requisitos de las agen-

GRÁFICO 2

MEDICAMENTOS ORIGINALES (DE REFERENCIA) Y PÉRDIDA DE EXCLUSIVIDAD EN EL MERCADO



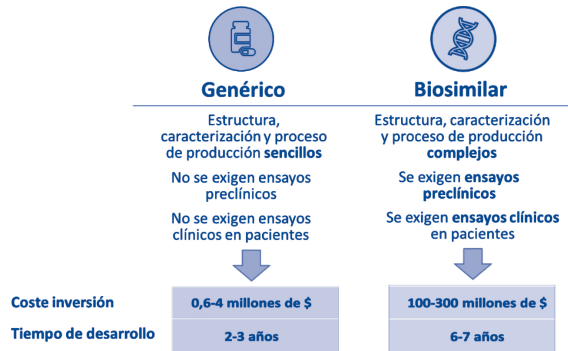
CUADRO N.º 1

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Muy similares al medicamento de referencia	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares al medicamento de referencia. Puede que existan pequeñas diferencias que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o de la eficacia.
Ninguna diferencia clínicamente significativa en relación con el medicamento de referencia	No se espera que haya diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos sobre la seguridad ni la eficacia.
La variabilidad del biosimilar se mantiene dentro de unos límites estrictos	Solo se permite un pequeño margen de variabilidad cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta a la seguridad ni a la eficacia del biosimilar. El rango de variabilidad permitido para un biosimilar es el mismo que el permitido entre lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente, que garantice que todos los lotes del medicamento tienen calidad probada.
Las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia	Para que se aprueben los biosimilares, se tienen que cumplir las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a cualquier otro medicamento.

Fuentes: EMA y Comisión Europea 2017.

GRÁFICO 3
GENÉRICOS VERSUS BIOSIMILARES



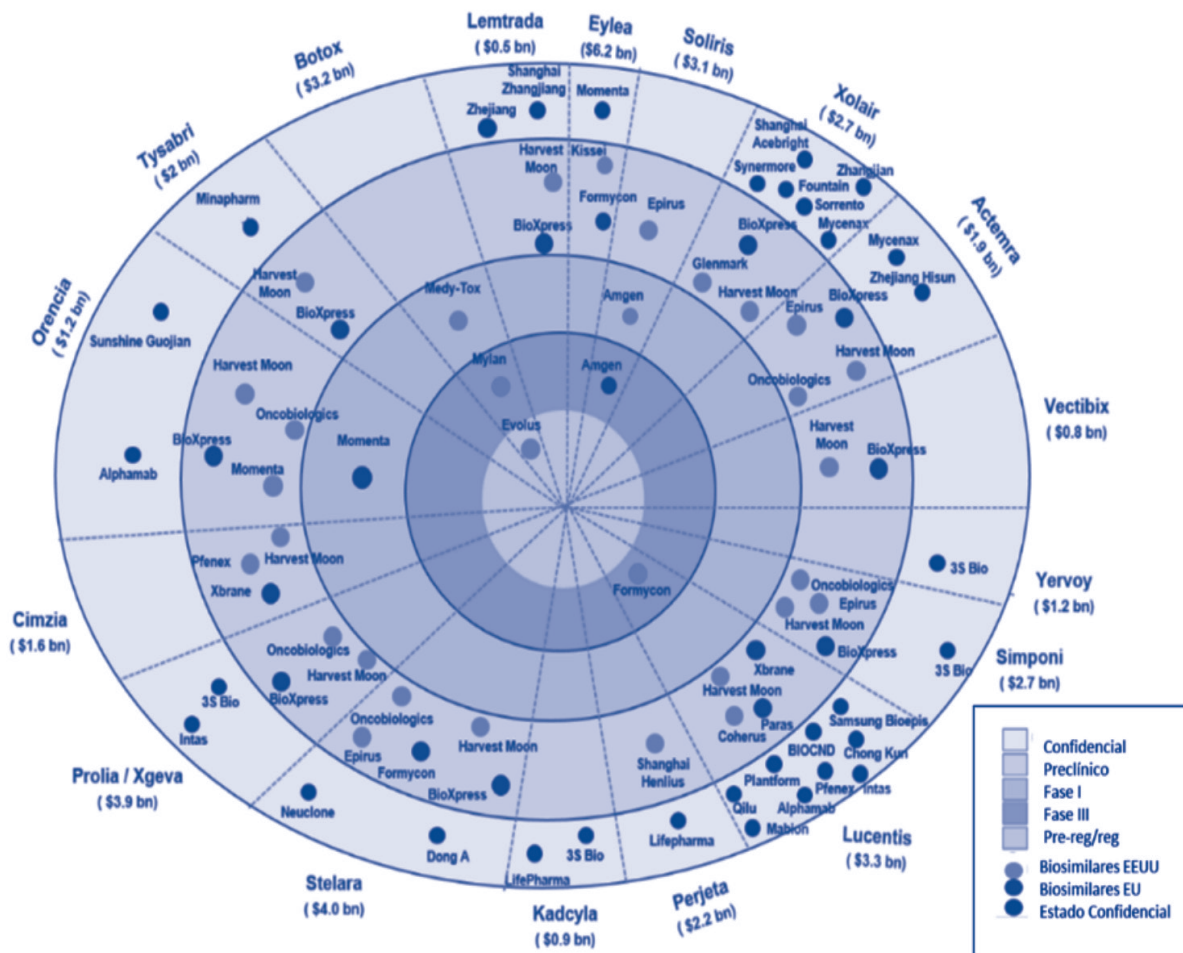
Fuente: BioSim.

cias evaluadoras de medicamentos, sean distintos en cada caso, como recoge el gráfico 3.

De esto se desprende que los procesos de producción de los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) sean más complejos y costosos, tanto en tiempo como en inversión económica respecto de los medicamentos genéricos o de síntesis química. Todo ello redundará en que la bajada del precio del biosimilar respecto al original –consecuencia de la competencia– no pueda alcanzar los descuentos que sí se producen con los medicamentos genéricos.

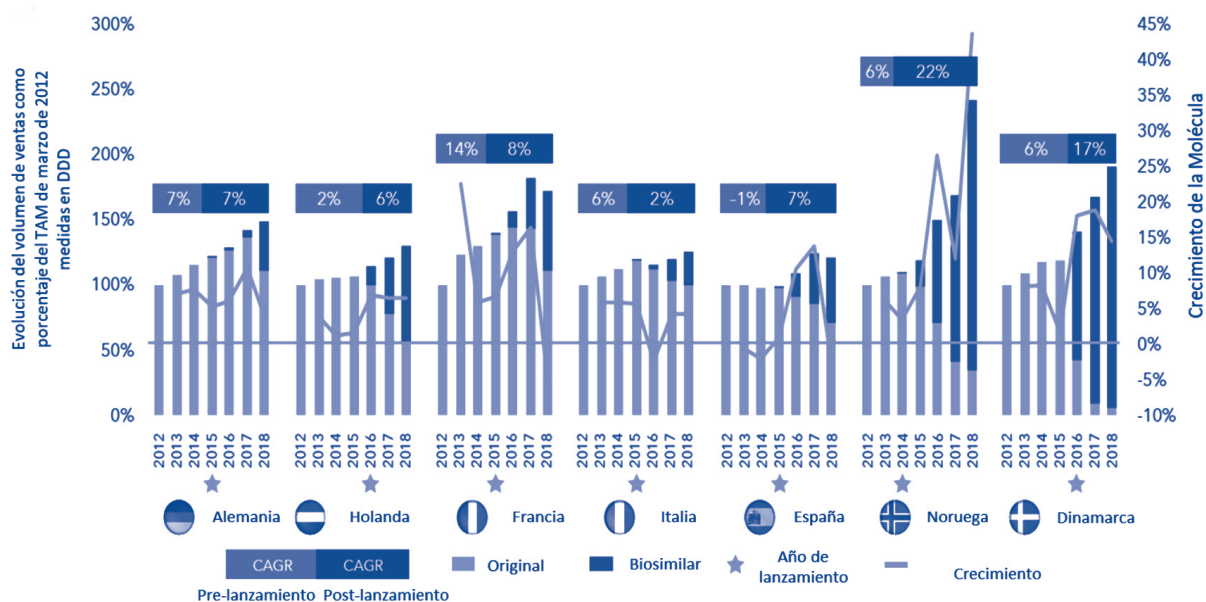
El gráfico 4, que muestra los biosimilares que se encuentran en desarrollo a fecha de junio de 2018, pone de manifiesto la magnitud de la oleada de medicamentos de este tipo que está por llegar.

GRÁFICO 4
PROCESOS EN MARCHA DE INVESTIGACIÓN DE BIOSIMILARES



Fuente: Center for Biosimilars <https://www.centerforbiosimilars.com/contributor/zs/2018/06>.

GRÁFICO 5
EVOLUCIÓN DEL MERCADO POR PAÍSES



Nota: (TAM): total anual móvil. (DDD): dosis diaria definida. (CAGR): tasa de crecimiento anual compuesto.
Fuente: IQVIA, 2018.

Los medicamentos biosimilares en la UE cuentan ya con doce años de experiencia y han supuesto, sin duda, un cambio de paradigma en el tratamiento de diversas patologías.

Aspectos regulatorios y evolución del mercado de biológicos

La UE fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares, aprobando el primero en 2006, y es hoy la región del mundo con mayor número de biosimilares autorizados: cerca de cincuenta, correspondientes a dieciséis principios activos, para el tratamiento de distintas patologías (IQVIA, 2018). Aproximadamente un tercio de los nuevos medicamentos aprobados actualmente son biológicos y ya tienen aplicación en oncología, reumatología, dermatología, gastroenterología y enfermedades autoinmunes asociadas a estas y otras áreas médicas (Lobo, 2013).

Sin embargo, el ritmo de penetración de los biosimilares en los mercados difiere entre países y por tipo de moléculas (gráfico 5), principalmente debido a las diferencias en cuanto a las prácticas de financiación pública y fijación de precios e incentivos a los profesionales sanitarios. Por ejemplo, en

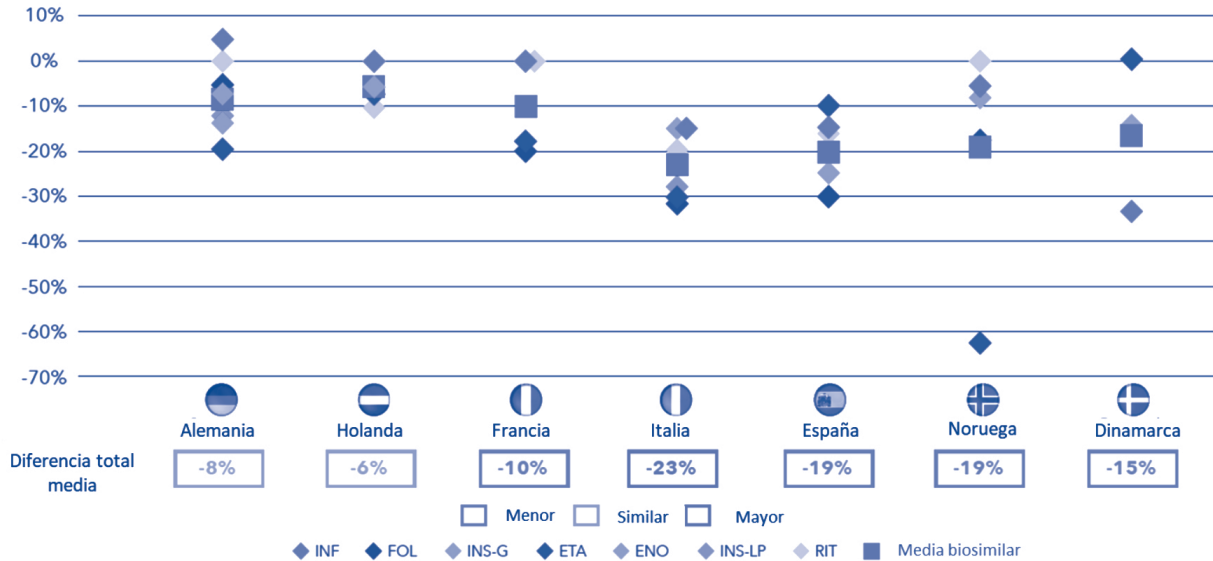
países como Noruega, donde las autoridades sanitarias promueven fuertemente el uso de biosimilares, la penetración es rápida, mientras que donde las autoridades son más conservadoras, como Italia, la penetración es más lenta (IQVIA, 2018).

Aspectos económicos

En Europa, ya sea con sistemas nacionales de salud o de seguridad social, los medicamentos son ampliamente financiados con fondos públicos. La decisión sobre su financiación y la extendida fijación administrativa de precios son competencia de los legisladores nacionales (Zozaya *et al.*, 2017). En España es el Gobierno central quien establece los criterios y procedimientos para la fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios financiables por el Sistema Nacional de Salud (SNS) (Rovira *et al.*, 2012). Esta intervención es muy distinta en el caso de los medicamentos recientemente introducidos en el mercado y protegidos por derechos de exclusividad, que en el caso de los medicamentos con años en el mercado y derechos de exclusividad caducados (Rovira, 2015). Para los primeros, el precio asignado es teóricamente proporcional al valor que aportan. Los segundos, una vez perdida

GRÁFICO 6
DIFERENCIAS ENTRE PRECIO DE BIOSIMILARES Y BIOLÓGICOS ORIGINALES

Notas:



Notas: (INF): infliximab. (FOL): folitropina alfa. (INS-G): insulina glargina. (ETA): etanercept. (ENO): enoxaparina sódica. (INS-LP): insulina lispro. (RIT): rituximab.

Fuente: IQVIA, 2018.

la exclusividad en el mercado, entran a formar parte de un sistema de precios de referencia en el que se definen conjuntos de medicamentos con un precio máximo a pagar.

Se estima que en Europa los biosimilares se financian a unos precios en torno al 20 por 100 por debajo de los productos de referencia, siendo en concreto en España un 19 por 100 por debajo, en contraste con la reducción mínima de precio del 40 por 100 que alcanzan los genéricos. El gráfico 6 muestra esta diferencia entre el precio del biosimilar y el biológico original en siete países europeos (IQVIA, 2018).

Los medicamentos biológicos habitualmente se asocian a un alto coste de adquisición, debido a las importantes inversiones realizadas en su investigación, desarrollo y producción. Desde la comercialización en España del primer medicamento biotecnológico en los años setenta es en estos fármacos donde más ha crecido el consumo, representando una de las partidas más determinantes del gasto farmacéutico. En el año 2017, el mercado total de biológicos en España fue superior a los 4.500 millo-

nes de euros, lo que representó aproximadamente un 30 por 100 del gasto farmacéutico total (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016). Se han convertido, así, en objetivo prioritario en las políticas de contención del gasto farmacéutico, existiendo ciertas limitaciones en su acceso incluso en los países con mayor renta per cápita. Sin embargo, el mercado de los biológicos es un mercado creciente. Los ingresos asociados a estos tratamientos se han incrementado un 70 por 100 en los últimos cinco años.

Actualmente, los biosimilares son una parte integral del mercado de productos biológicos. Representaron en 2016 en España un 2 por 100 del gasto farmacéutico hospitalario (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016). Si tenemos en cuenta que según los últimos datos en el SNS español los medicamentos biológicos suponen cerca del 50 por 100 del total del gasto hospitalario, parece obvio afirmar que las medidas encaminadas a incentivar el uso de medicamentos biosimilares a nivel hospitalario redundarán en una gestión más eficiente de los recursos.

Se espera que en los próximos años el mercado de los biosimilares evolucione de forma más compleja que la tradicional del mercado de genéricos. No será un mercado regido exclusivamente por precios, como el de los genéricos, con bioequivalencia y sustitución automática del principio activo por el farmacéutico. En el mercado de los biosimilares las acciones de los clínicos, administraciones sanitarias y pacientes serán claves para su desarrollo y evolución. Hay que recordar que estos medicamentos han de ser prescritos obligatoriamente por marca comercial y que no son sustituibles en la oficina de farmacia, contrariamente a lo que ocurre con los medicamentos genéricos.

Perspectivas futuras. Oportunidades asociadas a la incorporación de biosimilares

Los biosimilares mejoran el acceso de los pacientes y médicos a tratamientos innovadores clave en enfermedades graves

El principal beneficio de la incorporación de los biosimilares al mercado es la mejora del acceso a estos tratamientos biológicos para los pacientes en los cuales están indicados y que cuentan con nulas o escasas alternativas terapéuticas. Se ha comprobado efectivamente que la entrada de los medicamentos biosimilares en algunos países europeos, como Suecia, Alemania o Reino Unido, ha mejorado el acceso de los pacientes a los tratamientos biológicos (Gascón et al., 2013).

Los biosimilares fomentan la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos

Ante la expiración de sus patentes, la competencia comercial que suponen los biosimilares incentiva a las compañías de originales a acelerar la investigación y centrar sus esfuerzos en la investigación de nuevas moléculas que supongan avances terapéuticos.

Los biosimilares derivan en innovación en la gestión sanitaria

La competencia en precios entre compañías, asociada a la pluralidad de suministradores, permite a los gestores disponer de un abanico de opciones más abierto, que les posibilita elegir entre varios proveedores, con una capacidad de negociación acrecentada. Mas en general la utilización de biosimilares permite que todos los decisores (pagadores,

clínicos y pacientes) se beneficien de una mayor oferta de alternativas terapéuticas. En particular, los clínicos tienen más opciones para seleccionar el tratamiento que mejor se adapta a las necesidades del paciente y mejorar los resultados en términos de salud.

Los biosimilares aumentan la competencia en el mercado y reducen el gasto sanitario contribuyendo a la sostenibilidad del sistema

Con la llegada de los medicamentos biosimilares al mercado farmacéutico español y su inclusión en la prestación farmacéutica la competencia en precios entre compañías, asociada a la pluralidad de suministradores, ha generado una notable disminución del coste de los tratamientos biológicos para los que existe la versión original y el biosimilar.

El impacto económico de los biosimilares sobre nuestro sistema sanitario se produce a través de dos vías. Primero, generan un ahorro directo de recursos porque la Administración les exige inicialmente un precio inferior a los biológicos de referencia. Segundo, el Sistema de Precios de Referencia obliga a la bajada de precios del original para continuar siendo financiado públicamente. Estudios recientes han estimado que el ahorro generado en el SNS español por la introducción de los biosimilares en el período 2009-2016 ascendió a 478 millones de euros. El ahorro que se prevé en el período 2017-2020 ascenderá a 1.965 millones de euros (Fundación Weber).

Así, fomentar la utilización de biosimilares como alternativas a los fármacos de referencia genera ahorros que, como se ha comentado, pueden ser reinvertidos para aumentar el acceso de más pacientes a esta misma molécula o a otros tratamientos innovadores y altamente costosos.

Barreras en el acceso

A pesar de las oportunidades que existen asociadas a la introducción de los biosimilares, se han identificado barreras que dificultan su acceso y han de ser superadas para garantizar la sostenibilidad del sistema. Entre ellas podrían enumerarse las siguientes:

1. Alto coste y complejidad de desarrollo de los fármacos biológicos.

2. Incertidumbre asociada a la oportunidad de mercado que suponen los biosimilares (su introducción actualmente sigue siendo lenta y menor que la observada para los genéricos).
3. Impedimentos asociados a la propiedad intelectual (prolongación de los derechos de exclusividad comercial, litigios relacionados con las patentes).
4. Dificultades regulatorias. La normativa está actualmente en continuo desarrollo.
5. Falta de incentivos a los profesionales sanitarios para que promuevan la prescripción de biosimilares.
6. Debido a las características de nuestro Sistema de Precios de Referencia el tiempo en que el biológico de referencia y el biosimilar mantienen un diferencial de precio es muy limitado, lo que desincentiva a los diferentes agentes sanitarios a apostar por la alternativa del biosimilar. En efecto, obliga a que todos los medicamentos del grupo de referencia se alineen en el mismo precio, ya sean originales, genéricos o biosimilares.
7. Limitado conocimiento de los biosimilares y sus características por parte de decisores sanitarios (pagadores, prescriptores y pacientes) y cierta resistencia al cambio.
8. Insuficiente experiencia de ciertos clínicos ante la prescripción de biosimilares.
9. La imposibilidad de sustitución (dispensación de un medicamento en lugar de otro equivalente en la farmacia y sin consultar al prescriptor).
10. Falta de medidas de las autoridades sanitarias para estimular el incremento de la cuota de mercado de los biosimilares.
11. Las acciones desarrolladas por las empresas comercializadoras de los biológicos originales encaminadas a estrechar la relación con los clínicos y pacientes, y la propuesta de ofertas altamente competitivas.

Conclusiones

Los medicamentos biosimilares son, en esencia, una herramienta muy valiosa que, bien empleada, puede permitir al SNS ser más eficiente. La com-

petencia en el segmento de los medicamentos biológicos incrementa la eficiencia y ayuda a la sostenibilidad presente y futura del SNS. Pero lo que más importa es que permite una mayor y más rápida accesibilidad de los pacientes a las terapias biológicas que, no olvidemos, suponen un alto coste al sistema sanitario, pero al mismo tiempo ofrecen en algunos casos la mejor de las alternativas terapéuticas.

Sin embargo, existen diversas barreras de entrada actualmente para que los biosimilares desarrollen todo su potencial, siendo la más notoria la falta de formación y de hábito del profesional sanitario para utilizar los biosimilares. También es importante nuestro Sistema de Precios de Referencia que limita el período en el que se mantiene un diferencial de precios con el biológico de referencia lo que dificulta la penetración del biosimilar.

Las propuestas que defiende la Asociación Española de Biosimilares (BioSim) para maximizar las ventajas derivadas de la introducción de los medicamentos biosimilares son:

- Adecuar la normativa española para permitir una política de precios que fomente la creación de un mercado competitivo y sostenible.
- La realización de estudios farmacoeconómicos con datos de práctica clínica real que demuestren el impacto en términos de eficiencia que ha supuesto la entrada de los biosimilares y el potencial que puede representar su fomento en los presupuestos sanitarios de los próximos cinco años.
- Formar e informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre la evidencia científica de los biosimilares, incluyendo toda la experiencia en la práctica clínica real existente.

BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS y COMISIÓN EUROPEA (2017). *Los biosimilares en la Unión Europea. Guía informativa para profesionales sanitarios*. Agencia Europea de Medicamentos.
- BioSIM - ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BIOSIMILARES (2017). *Guía de Medicamentos Biosimilares para Médicos*. BioSim. Disponible en: <https://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>
- DECLERCK, P. J. (2016). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI Journal*, 1(1), pp. 13-16.
- Directiva 2001/83/EC, Anexo 1, Parte I, Sección 3.2.1.1(b) (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_es.pdf)

GAFPA. *Biologics Biosimilars Advocacy Workshop on Patient Safety Copenhagen, Denmark. Final Report. Disponible en https://gafpa.org/wp-content/uploads/GAfPA_Copenhagen_Report.pdf*

GONZÁLEZ, A., et al. (2017). *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*. Fundación Weber.

IMS (2017). *Informe sobre el Mercado de Biológicos en España*.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE (2018). *Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment. Institute Report*. Septiembre. Disponible en: <https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>

KENT, D. et al. (2017). *Disruption and maturity: The next phase of biologics. 2017 QuintilesIMS*.

Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y sostenibilidad. Fundación Gaspar Casal.

LOBO, F. (2014). *La intervención de precios de los medicamentos en España: panorama de la regulación y los estudios empíricos*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica. ISBN: 978-84-940-3468-8.

MINISTERIO DE HACIENDA Y FUNCIÓN PÚBLICA. *Serie Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018*. Ministerio de Hacienda y Función Pública. SERIE Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018.

MOORKENS, E. et al. (2016). *Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. Pharmacol, 29(7)*, p. 193.

OCDE (2018). *Health at a Glance 2017*, OCDE.

QUINTILESIMS. (2017). *Evolución y tendencias del Mercado farmacéutico español*. Enero 2017. QuintilesIMS.

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-8343>

Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. (<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-3189>)

ROVIRA, J. (2015). *Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control. Salud colect, 11(1)*, Lanús mar.

ROVIRA, J. et al. (2012). *La Regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Madrid: Fundación Gaspar Casal.

SIMON KUCHER & PARNERTS (2017). *Payers' price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market*.

ZOZAYA, N. (2017). *La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE*. Fundación Weber.