

LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES ANTE EL ESPEJO: ¿UNA SOLUCIÓN EN CLAVE DE EQUIDAD Y DE COSTES O EL ORIGEN DE PRÓXIMOS CONFLICTOS TERAPÉUTICOS?

Juan Ignacio Ochagavías Colás

*Técnico Superior – Gerencia del Servicio Cántabro de Salud
Servicio Cántabro de Salud*

SUMARIO: 1. Introducción: Tratamientos personalizados; 2. Referencia a las características de los medicamentos biológicos. Especial mención a los denominados como biosimilares; 2.1. Una delimitación terminológica: Similitudes y diferencias; 2.2. Toma de posición por parte de la Comisión Europea; 3. Régimen jurídico; 3.1. Panorama internacional; 3.2. Autoridades competentes y procedimiento de aprobación en Europa; 4. Especial referencia a la normativa española dedicada a los biosimilares: Sistema de precios de referencia y prescripción de medicamentos; 5. A propósito de la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares; 6. Acerca de la conflictiva sustitución automática de los medicamentos biosimilares en España; 7. Conclusiones.

RESUMEN

La expiración de patentes de medicamentos biológicos permite a los biosimilares irrumpir como alternativa. Su regulación, idoneidad, seguridad, eficacia, el acceso en equidad y los costes, suponen algunos aspectos destacados.

PALABRAS CLAVE

Biosimilares, seguridad, eficacia, equidad, costes.

ABSTRACT

When term of protection available for patents on biological medicine is over, biosimilar medicinal products appear as an alternative. Regulation, suitability, safety, efficacy, equity and cost, represent some highlights.

KEYWORDS

Biosimilars, security, efficacy, equity, costs.

1. INTRODUCCIÓN: TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS

Una novedad de los tratamientos personalizados y del empleo de fármacos, atendiendo a las propias características del paciente, consiste en un cambio de enfoque desde el denominado como “uno para todos”, o aplicación general, hasta un perfil “a la carta”. Y es que los estudios posteriores a la prescripción de un gran número de medicamentos generan evidencias que reflejan una falta de adecuación con problemas tanto de eficacia como de eficiencia. En resumidas palabras; no consiguen los beneficios esperados en muchos de los pacientes sometidos al correspondiente tratamiento.

Así, en la actualidad, los avances en los estudios de genética y metabolómica (ciencia que estudia los perfiles metabólicos individuales) han abierto la puerta a lo que se conoce, cada vez más, como

“Medicina Personalizada”, es decir, un novedoso aún y creciente abordaje farmacológico que busca adaptar el tratamiento a pacientes con particularidades individuales que hacen de los mismos unos candidatos idóneos¹.

La identificación de estos grupos se realiza a través de “*biomarcadores*”, diferentes proteínas o metabolitos presentes en la sangre y otros fluidos o tejidos que proporcionan información relevante sobre la salud, o relacionados con los efectos producidos durante la evolución de un tratamiento farmacológico². Su objetivo último consiste en proporcionar tratamientos eficaces, limitando efectos adversos.

Por todo ello, disponer del perfil genético del paciente va a determinar, en gran medida, la eficacia y la tolerabilidad de un tratamiento con todas las ventajas aparejadas. El beneficio de la Farmacogenómica³, en este sentido, es doble⁴: Por una parte, se logra el diseño de medicamentos dirigidos a una enfermedad concreta que ostenta un marcado carácter genético y, al mismo tiempo, la evitación de toxicidades debido a fallos metabólicos.

En este contexto de ambiciosa medicina personalizada, los medicamentos biotecnológicos suponen una verdadera revolución en el modo de afrontar el abordaje clínico de todo tipo de enfermedades, especialmente graves. El arsenal terapéutico y los recursos sanitarios se amplían de esta manera exponencialmente.

1 Puede ampliarse información a este respecto. Disponible en la URL: http://www.fundacionsalud2000.com/sections/defensa_de_la_salud/categorias/publicaciones (Con acceso hasta el 22.5.2015)

2 En el caso concreto de medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, se conocen biomarcadores que interrumpen la acción celular o molecular de un tratamiento. Siguiendo con esta misma idea, ciertos medicamentos contra el cáncer utilizan platino para interrumpir el ADN tumoral. Pero el ERCC1, un biomarcador del cáncer, repara el ADN tumoral. Si la detección de biomarcadores confirma altos niveles de ERCC1, es probable que los agentes con platino no sean muy efectivos. Más información al respecto disponible en la URL: <http://www.mycancer.com/es/cancer-biomarkers> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

3 El medio ambiente, la dieta, la edad, el estilo de vida y la salud influyen en los efectos de los tratamientos farmacológicos. La Farmacogenómica estudia cómo la variabilidad genética de cada individuo influye en su respuesta a un tratamiento farmacológico, posibilitando el desarrollo de terapias individualizadas, adaptadas a cada perfil genético.

4 Más información disponible en la URL: <http://instituto Roche.es/Formacion/Revisiones/31> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

Hasta tiempos recientes, la comercialización de los fármacos denominados como biológicos disponían de la protección que otorga el régimen jurídico de aplicación en materia de patentes, pero, al aproximarse la expiración del plazo de exclusividad de muchos de ellos, la entrada en el mercado de los medicamentos calificados como biosimilares es un hecho.

Este nuevo escenario farmacológico está generando debate en la comunidad científica y, del mismo modo, inquietud entre los profesionales sanitarios, teniendo en cuenta, al mismo tiempo, las oportunidades y amenazas que se plantean desde el sector. Aspectos como su regulación, su idoneidad, seguridad y eficacia, el acceso en equidad de los pacientes a tratamientos innovadores, las políticas de ahorro de costes en un contexto de crisis, además de una correcta dispensación de los mismos a través de las oficinas de farmacias comunitarias y de las farmacias hospitalarias o incluso su adecuada nomenclatura son algunos de los puntos que resultan más relevantes en la actualidad.

2. REFERENCIA A LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. ESPECIAL MENCIÓN A LOS DENOMINADOS COMO BIOSIMILARES

2.1. Una delimitación terminológica: Similitudes y diferencias

Los medicamentos biológicos⁵ son aquellos que se obtienen a partir de la implantación de material genético en organismos vivos, mediante la tecnología de ADN recombinante, convirtiéndose así en productores de una sustancia natural necesaria, normalmente una proteína con actividad farmacológica.

Dentro de esta categoría, los medicamentos biológicos originales han destacado por su especialización y complejidad, afirmándose que “el producto es el proceso”, o en otras palabras, el proceso de producción determina el carácter único del producto. Por su parte, los medicamentos biosimilares⁶ se

5 En el caso de los principios activos biológicos, al contrario de lo que ocurre con los obtenidos por síntesis química, para su caracterización y determinación de su calidad deben superar una serie de pruebas físicas, químicas y biológicas, además de indicarse su proceso de producción, ya que su estructura molecular depende del proceso.

6 Las variantes terminológicas son amplias en la bibliografía. Por ejemplo, en EEUU han preferido la expresión

caracterizan por ser igualmente biológicos, aunque no innovadores, pero demostrando una similitud física y estructural respecto a otro medicamento original previamente autorizado, además de resultar tanto su eficacia como su seguridad avalada por un desarrollo clínico específico⁷.

De esta forma, la “comparabilidad” entre el **medicamento biosimilar** y el de referencia constituye un punto clave y principio básico del desarrollo de esta nueva categoría de fármacos, tal y como se afirma desde fuentes comunitarias⁸. Ahora bien, similar no significa idéntico, apurando las apreciaciones conceptuales, cuestión que no es baladí, habida cuenta de que existen cautelas entre los profesionales sanitarios sobre la hipotética reacción de distinto signo en la clínica⁹ de los pacientes objeto de tratamiento. En cualquier caso, dicha biosimilitud no ha de equipararse con la que se reconoce a la existente entre los medicamentos de síntesis química y los genéricos correspondientes.

A su vez, los medicamentos biosimilares son productos farmacológicos diferentes a los medicamentos genéricos, dado que estos últimos constituyen una copia exacta del producto de referencia, obtenida por síntesis química con el mismo principio activo que el original¹⁰. Atendiendo a esta circunstancia, los biosimilares son nuevos medicamentos, sintetizados de forma biológica, y producidos por un fabricante diferente al responsable del fármaco de referencia, utilizando para ello otras líneas celulares. Esta

“*follow-on biologic*”, mientras que en Italia gana adeptos el término biosemejante. En España, biosimilares parece haber hecho fortuna, adoptando el anglicismo “*similar*”.

7 En cuestiones terminológicas, como en otras de índole jurídica, cabe hacer mención al primer “Informe del experto” de la Fundación Salud 2000 titulado “Situación regulatoria de los medicamentos biotecnológicos y de los denominados biosimilares”. Puede consultarse en la siguiente URL:

http://www.fundacionssalud2000.com/system/document_es/28/original/1_medicamentosbiotecnologicos.pdf?2012-07-19%2011:47:54%20+0200 (Con acceso hasta el 22.5.2015)

8 *Papers* de la Comisión Europea. Seguir nota al pie número siete.

9 Entendido el concepto “clínica” como el “conjunto de las manifestaciones de una enfermedad □ tal y como se recoge en el Diccionario de la Real Academia Española (segunda acepción del término).

10 «Medicamento genérico»: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad... (Definición legal recogida en el artículo 8, letra g, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

diferenciación entre biosimilares y genéricos alcanza rango normativo europeo al indicarse en el Considerando 15º de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que se debe “*principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica*”. Del mismo modo, en ese punto, la directiva introduce una garantía adicional respecto a los biosimilares al manifestar que “*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*”¹¹.

Con todo, ha de indicarse que, en cuanto a sus características, tanto los fármacos biológicos de referencia como sus correspondientes biosimilares son inmunosupresores, por lo que las especiales medidas de seguridad y de farmacovigilancia resultan completamente justificadas. Ahora bien, ya se habla de la próxima llegada de otra opción terapéutica, los inmunomoduladores. Pero ésta ya, es otra historia digna de ser seguida con especial atención.

2.2. Toma de posición por parte de la Comisión Europea

La Comisión Europea elaboró en 2013 un informe de consenso o documento informativo en un claro intento de ofrecer a la sociedad europea, de forma simplificada, información científica de utilidad, además de referencias reguladoras y de oportunidad sobre medicamentos biosimilares¹². En este documento disponible en inglés y denominado “*What you need to know about Biosimilar Medicinal Products*”¹³, se pone de manifiesto que los primeros medicamentos biológicos producidos mediante técnicas de ADN recombinante fueron aprobados durante la década de los 80 del siglo pasado, por lo que las patentes de algunos de ellos ya han expirado y muchos más

11 Disponible en la URL: <http://www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

12 Diversos organismos, entidades y asociaciones se han hecho eco de este importante informe. Tal es el caso, por ejemplo de ASEBIO.

13 También elaborado en español y otros idiomas en fecha posterior a la elaboración de este análisis. Disponible en la URL: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242> (Con acceso hasta el 11.9.2015)

expirarán en los próximos años. En consecuencia, los fármacos biológicos similares a los originales de referencia están siendo desarrollados actualmente, y varios de ellos ya disponibles incluso desde la primera autorización emitida en el año 2006.

Puede considerarse que, en términos generales y atendiendo a la información disponible, los medicamentos biosimilares están ya proporcionando las ventajas esperadas, es decir, ofrecen tanto a los médicos especialistas como a los pacientes otras opciones de tratamiento y permiten que, asimismo, las administraciones sanitarias puedan acceder a una gama más amplia de medicamentos con el fin de gestionar mejor el gasto sanitario.

Así, se afirma que la disponibilidad de medicamentos biosimilares permite mejorar la competencia de fármacos y, potencialmente, obtener mejoras en los precios ofrecidos por los proveedores, logrando ahorros en los sistemas de salud y en consecuencia para los contribuyentes, además de mejorar el acceso de los pacientes a tratamientos biológicos¹⁴.

Afronta, del mismo modo, la hipotética duda sobre la calidad, eficacia y seguridad de los biosimilares respecto a otros productos dado que son más baratos, indicando que han de disponer de los mismos criterios o estándares unos y otros medicamentos o fármacos para obtener la autorización de comercialización en el entorno de la Unión Europea (en adelante, UE), siendo competencia de cada Estado miembro determinar legalmente si corresponde la dispensación de los mismos a los médicos especialistas o a las oficinas de farmacia.

3. RÉGIMEN JURÍDICO

3.1. Panorama internacional

La UE fue pionera en la regulación de los fármacos biosimilares¹⁵, si bien estas normas parecen encontrarse en revisión constante, mientras que en

los Estados Unidos el régimen jurídico se encuentra en pleno desarrollo¹⁶ aunque podría abarcar aspectos como la intercambiabilidad, uno de los puntos más esperados, algo que en Europa no se incluye al tratarse de competencias de ámbito nacional. La relevancia del trabajo europeo radica en haberse constituido como modelo y referencia de otras regulaciones sobre biosimilares en todo el mundo¹⁷. De hecho, cabe destacar que las guías sobre biosimilares de la propia Food and Drug Administration norteamericana¹⁸ (en adelante, FDA) se basan en los estudios realizados en el seno de la UE para su desarrollo y posicionamiento. A su vez, la Organización Mundial de la Salud publicó las guías para la evaluación de productos biológicos en 2010 con la finalidad de uso a nivel mundial basándose igualmente en el enfoque adoptado por la UE¹⁹.

Así, los biosimilares se abordan, por primera vez en el ámbito europeo, con la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004²⁰, citada más arriba, que supone la cuarta modificación del Código comunitario sobre medicamentos para uso humano, recogido en la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001²¹. De esta manera, se inició la denominada como “secuencia regulatoria para biosimilares”.

Conforme a este marco normativo en el contexto europeo, en el año 2006 se produjo la primera autorización comunitaria para dos biosimilares, Omnitrope^{®22}

16 Con la dificultad intrínseca de consensuar una política homogénea de este alcance entre sus 50 Estados.

17 A fecha de julio de 2011, Australia, Canadá, Suiza, Turquía, Croacia, Malasia, Taiwán, Japón, Singapur, Corea del Sur e Israel han seguido los principios de la UE. Asimismo, se están desarrollando marcos en otros países de Asia, Oriente Medio y América Latina. Esta información se encuentra disponible en la URL:

http://www.instituto-roche.es/revisiones/158/Biosimilares_aspectos_cientificos_y_marco_regulatorio (Con acceso hasta el 22.5.2015)

18 Disponible en la URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

19 Información al respecto en el enlace siguiente y en la propia web de la OMS (<http://www.who.int/es/>): Disponible en la URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/PL5-1B.pdf (Con acceso hasta el 22.5.2015)

20 DOUE L 136, de 30 de abril de 2004, página 34.

21 DOUE L 311, de 28 de noviembre de 2001, página 67.

22 Disponible en la URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000607/human_med_000946.jsp (Con acceso hasta el 22.5.2015)

14 “Q&A for Payers”. De especial interés, del mismo modo, el apartado “Q&A for Patients”

15 El fin de las patentes de los medicamentos biotecnológicos da lugar a los denominados como biosimilares. Pese a las resistencias desde la industria, los biosimilares se van abriendo paso. Por ejemplo, la Comisión Europea aprobó en septiembre de 2013 los dos primeros fármacos biosimilares de anticuerpo monoclonal, siguiendo la recomendación del Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos.

y Valtropin^{®23}, ambos destinados al tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento humano (somatotropina). Desde entonces, el grupo de autorizaciones de comercialización de esta categoría de fármacos ha llegado a la cifra de una veintena, basada en siete principios activos²⁴. No obstante, la cuota de mercado correspondiente ha crecido a ritmos distintos en función del Estado miembro y de la categoría de producto. Así, en España, hasta la fecha, han sido objeto de autorización nacional tres medicamentos biosimilares, cifra que presumiblemente seguirá aumentando próximamente.

Con todo, en marzo de 2015, la FDA aprobó su primer biosimilar, Zarxio[®] (filgrastim)²⁵. De esta manera, USA se adentra en un sector que puede tomar una especial relevancia en los próximos años dada la expiración de múltiples patentes de medicamentos biológicos originales.

3.2. Autoridades competentes y procedimiento de aprobación en Europa

Conforme a las Directivas europeas, la Agencia Europea del Medicamento (en adelante, EMA²⁶) ostenta la competencia consistente en autorizar un medicamento biosimilar a otro medicamento biotecnológico original previamente autorizado, a través del denominado como procedimiento centralizado²⁷, recogido en el Reglamento (CE) n° 726/2004 del

23 La autorización de comercialización de Valtropin ha sido retirada a petición del titular de la autorización de comercialización, según datos ofrecidos en la web de la EMA. Disponible en la URL:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000602/human_med_001125.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 (Con acceso hasta el 22.5.2015)

24 Conforme a datos existentes de finales de 2014. Información al respecto disponible en la URL: <http://www.diariomedico.com/2015/03/16/area-profesional/sanidad/biosimilares-eeuu-entra-sector-definir>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp (Con acceso hasta el 22.5.2015)

25 Nota de prensa de la FDA, de fecha 6 de marzo de 2015, informando sobre la aprobación del primer biosimilar en Estados Unidos. Disponible en la URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm437252.htm> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

26 Disponible en la URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

27 Referencias a este punto, disponibles en la URL: http://www.fundacionsalud2000.com/system/document_es/31/original/4_conflictosmedicamentos.pdf?2012-07-T9%2012:08:05%20+0200 (Con acceso hasta el 22.5.2015)

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 Medicamentos²⁸.

Conforme a dicho procedimiento, si el medicamento en cuestión es aprobado por la EMA²⁹, el mismo puede ser desde entonces comercializado en todos los Estados miembros de la Unión Europea. Ahora bien, antes de encontrarse a disposición de los interesados en dispensar o en ser tratados con dicho medicamento, deberá someterse al mismo a un proceso de aprobación de su precio y de las condiciones de financiación por parte de las autoridades respectivas competentes en la materia.

Mención especial aparte, merece la labor impulsora y clarificadora inicial por parte de la EMA en el caso particular de los biosimilares, teniendo en cuenta que el embrión regulador de tales medicamentos se encuentra en las guías que elabora y que se encuentran en constante actualización, conforme a las previsiones contenidas en el ya citado Código comunitario sobre medicamentos para uso humano. La relevancia de estas guías reside en el hecho de que contienen los estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer los perfiles de calidad, eficacia clínica y seguridad exigidos, por ejemplo, a los propios biosimilares³⁰.

4. ESPECIAL REFERENCIA A LA NORMATIVA ESPAÑOLA DEDICADA A LOS BIOSIMILARES: SISTEMA DE PRECIOS DE REFERENCIA Y PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS

Las previsiones recogidas en la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, ya citada, fueron

28 Pueden analizarse en detalle las referencias normativas originales, actos modificativos posteriores y actos conexos. Disponible en la URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1432021305509&uri=URISERV:l22149> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

29 Un medicamento biosimilar puede obtener autorización para todas las indicaciones del medicamento de referencia o solo para algunas de ellas, según el caso.

30 En el siguiente enlace web se puede acceder a todo tipo de guías relativas a biosimilares. O también siguiendo los apartados de búsqueda de la web-home de la EMA procedentes: Disponible en la URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp (Con acceso hasta el 22.5.2015)

transpuestas en el ámbito del ordenamiento jurídico español a través de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, Ley 29/2006, de 26 de julio), sin que las mismas se hayan visto afectadas por la reciente refundición normativa y derogación consecuente que se ha producido mediante el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, (en adelante, Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio)³¹.

Así, el artículo 17 del nuevo texto refundido³² regula el expediente que resulta preciso para la autorización de un medicamento con mención particular de datos, documentos y pruebas realizadas al efecto, dedicando su apartado cuarto a los requerimientos específicos establecidos para los biosimilares³³. Esta mención específica se ubica en el Capítulo II del Título II, en el que se regulan las garantías sanitarias exigibles a los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente así como las condiciones de prescripción y dispensación de los mismos, entre los que se encuentran los medicamentos biológicos, a su vez pertenecientes como categoría legal a los conocidos como “especiales”.

El reconocimiento legal de los medicamentos biológicos en España, otorgando la correspondiente autorización, resulta más exigente que la precisada para los medicamentos de síntesis química, con particular mención a su vez para los biosimilares, replicando el modelo general europeo, dado el objetivo último de garantizar la prioritaria protección de los

pacientes y evitarles reacciones graves de inmunogenicidad³⁴. De especial preocupación en la comunidad científica, este último aspecto requiere la realización de pruebas continuadas y control farmacológico.

Por su parte, en el artículo 98³⁵ del mismo texto legal se regula el Sistema de precios de referencia, al que se encuentra sometida la financiación pública de medicamentos, concretando por esta vía la cuantía máxima con la que se financian las presentaciones de fármacos incluidos en cada uno de los denominados conjuntos que se determinen.

Los conjuntos de medicamentos incluyen por definición el mismo principio activo e idéntica vía de administración, entre los que se recogen, al menos, una presentación de medicamento genérico o biosimilar³⁶, salvo que el medicamento o su ingrediente activo principal hayan sido autorizados con una antelación mínima de diez años en un Estado miembro de la UE. En este caso, no será indispensable la existencia de un medicamento genérico para establecer un conjunto³⁷.

La opción legal por los biosimilares, igualmente, aparece recogida en el artículo 87 del mismo texto refundido³⁸, dedicado a la prescripción de medicamen-

31 Conforme a la Disposición adicional única de este texto legal, “*las referencias normativas efectuadas en otras disposiciones a la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se entenderán efectuadas a los preceptos correspondientes del texto refundido que se aprueba*”. Disponible en la URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf> (Con acceso hasta el 30.7.2015)

32 Coincidente con el artículo 17 de la derogada Ley 29/2006, de 26 de julio.

33 Artículo 17.4 del texto refundido aprobado mediante Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio - “*Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamento genérico, 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, y demás requisitos establecidos reglamentariamente*”.

34 Se entiende por inmunogenicidad a la capacidad de provocar una respuesta inmune. En ciertos casos, puede ser deseada como en el caso de las vacunas, pero en otros no, generando efectos adversos. Existe información cualificada al respecto disponible en la URL: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/comprender-el-concepto-inmunogenicidad/articulo/90185367/> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

35 Anterior artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, que fue redactado por el número diez del artículo 4 del Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

36 Referencia prevista en el artículo 98.2 del citado texto refundido, anterior 93.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, que fue redactado por el apartado treinta y ocho del artículo único de la 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. Su relevancia a los efectos de este análisis radica en el hecho de que se añade la opción de los biosimilares en los conjuntos.

37 Salvedad hecha de las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría, así como las correspondientes a medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, las cuales constituirán conjuntos independientes.

38 Anterior artículo 85 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, redactado por el número uno del artículo 4 del R.D.-ley

tos, el cual mantiene la apuesta de la prescripción por principio activo y establece, en su apartado cuarto, que cuando la prescripción se realice de esa manera, 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.

Dicho lo anterior, cabe precisar que la homogeneidad de los medicamentos supone un requisito clave a la hora de elaborar los conjuntos y asegurar su potencial intercambiabilidad. Esta circunstancia, habilita la opción de prescripción por principio activo. Ahora bien, existe una destacada controversia entre los expertos acerca de los criterios de inclusión de los medicamentos biotecnológicos en los citados conjuntos, ya sean originales debido a sus propias características (“el proceso es el producto”) o los propios biosimilares, sin que exista constancia efectiva de la realización previa de estudios comparativos específicos.

Por último en este apartado, cabe hacer mención al 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. Dado este conjunto normativo, se entiende que los sistemas de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de presentaciones de medicamentos son complementarios, si bien este último se basa en las reglas de prescripción y dispensación.

5. A PROPÓSITO DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

A la vista de la remisión comunitaria a los Estados miembros en la determinación de estos criterios, resulta notorio que este campo no resulta pacífico ni se encuentra cerrado. Al contrario, el conflicto existe³⁹.

16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

³⁹Disponible en la URL: http://www.fundacionsalud2000.com/system/document_es/31/original/4_conflictosmedicamentos.pdf?2012-07-19%2012:08:05%20+0200 (Con acceso hasta el 22.5.2015)

La EMA ya apuntó en documento de noviembre de 2011⁴⁰ sobre la unificación de la regulación de los biosimilares que las decisiones de intercambiabilidad y/o sustitución son ajenas a la propia EMA, resultando competencia de las autoridades competentes de cada Estado miembro.

Ahora bien, las decisiones estatales deberán fundamentarse en criterios científicos para lo que la propia EMA indicó a los Estados miembros, igualmente, que disponen de acceso a la evaluación científica realizada al efecto por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) del mismo organismo.

En definitiva, no cabe duda de la relevancia clave que supone en esta materia acudir a la constatación científica. En este sentido, un caso paradigmático reciente es el resuelto mediante Sentencia de 31 de marzo de 2011 del Tribunal de Distrito de Oslo (Caso Neupogen®) en el que se expuso que ni siquiera determinados medicamentos autorizados como biosimilares por la EMA pueden considerarse equivalentes a efectos de sustitución del original, dando lugar a una revocación de la lista de medicamentos sustituibles elaborada por las autoridades noruegas.

Dicho esto, cabe apuntar que, a la vista de las fuentes consultadas, el consenso científico se posiciona en estos momentos por la no sustitución automática entre medicamentos biotecnológicos, debiendo acreditarse en todo caso la justificación científica y médico-asistencial procedente, debiendo tener en cuenta, en todo momento y como referencia, un hipotético daño en la salud de los pacientes.

6. ACERCA DE LA CONFLICTIVA SUSTITUCIÓN AUTOMÁTICA DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN ESPAÑA

En el sentido de lo expuesto más arriba, en países europeos como Holanda, Noruega o Suecia se ha optado por introducir en su regulación interna una prohibición relativa a la sustitución automática de los medicamentos originales por los biosimilares. Y ello, claro está, con independencia de la efectividad de las resoluciones de la EMA conducentes a la autorización de estos últimos en el ámbito comunitario. Por su parte, en España, al igual que en Francia, se han dictado normas dirigidas a limitar tal opción.

⁴⁰ EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. November 2011 EMA/940451/2011. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

De esta manera, en el seno del ordenamiento jurídico español, el artículo 89.4 del vigente texto refundido aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, determina respecto a la sustitución del medicamento por parte del farmacéutico que se exceptúan de esta posibilidad “...*aquellos medicamentos que por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*”, añadiendo expresamente en el artículo 89.5, *in fine*, que “*en el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad*”.

Como desarrollo reglamentario, debe citarse la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo a dicho precepto (anteriormente numerado como artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio⁴¹), la cual supone una actualización de la anterior relación de medicamentos afectados por esta excepción, que a su vez data de 1986. De esta manera, se concreta una decisión de política sanitaria que atiende a razones de seguridad y eficacia de los tratamientos, en aras de la protección de la salud de los pacientes. En su virtud, no pueden ser objeto de sustitución en el acto de la dispensación, sin la autorización expresa del médico prescriptor, entre otros, los medicamentos biológicos, entendiéndose por tales las insulinas, hemoderivados, vacunas y medicamentos biotecnológicos.

Cuestión aparte, en fin, supone el hecho de abordar el ámbito de la farmacia hospitalaria, no regulada por esta vía normativa y que atiende a las guías fármaco-terapéuticas y las guías de equivalentes terapéuticos que elaboran las correspondientes Comisiones de farmacia, en base a criterios igualmente de seguridad y eficacia.

7. CONCLUSIONES

Como mención final, cabe apuntar que este nuevo episodio sanitario y biotecnológico no ha hecho sino comenzar su andadura aunque, conforme a la información emitida desde la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del Ministerio de Sanidad,

Servicios Sociales e Igualdad, en España se observan, actualmente, cifras destacadas de cuota de mercado en fármacos biosimilares, sólo superadas por Italia y Francia en cuota por volumen y Alemania en cuota por valor⁴². Esta novedosa opción bioterapéutica se encuentra en auge.

En cuanto a seguridad de los pacientes, resulta revelador y clarificador conocer que se están llevando a cabo todo tipo de cautelas en cada uno de los diversos biosimilares que se plantean como objeto de autorización por las autoridades competentes respectivas. La eficacia y seguridad de los mismos y el acceso en equidad de los pacientes a tratamientos innovadores suponen otros pilares de relevancia que se toman por las autoridades competentes y los profesionales sanitarios como premisas junto con la correspondiente regulación y la necesaria sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En este sentido, la política sanitaria está evolucionando hacia el planteamiento de objetivos “multidimensionales”.

Es más, dado que los biosimilares son cada vez más utilizados en el tratamiento de pacientes con enfermedades graves o en situaciones clínicas complejas, resulta muy relevante destacar la realización progresiva de ciertos ensayos clínicos que van ofreciendo la evidencia científica suficiente para poder afirmar la existencia de equivalencia terapéutica respecto a los biológicos originales, manteniendo la misma eficacia y seguridad. No obstante, iniciado el tratamiento biológico, sólo cabe la posibilidad de sustitución bajo expresa prescripción médica.

Desde la industria, las compañías biofarmacéuticas esperan cambios en el mercado con la llegada de los biosimilares, realizando cálculos que se aproximan a una reducción del 30% en el precio respecto a sus originales biológicos de referencia. En este sentido, suele considerarse en el ámbito de la gestión sanitaria que los niveles de ahorro podrían llegar a ser tan relevantes como en el caso de los genéricos aunque lo más probable, por las propias características de cada tipo de fármacos, es que sea inferior en el caso de los biosimilares. En cualquier caso, todo hace indicar que la disponibilidad de biosimilares favorece la competencia en el sector.

En definitiva, una nueva realidad terapéutica que amplía la complejidad del sector biotecnológico en su rama sanitaria y que conforma un reto de primer nivel para todos los agentes implicados en su

41 Disponible en la URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf> (Con acceso hasta el 22.5.2015)

42 Referencias publicadas en diversas reseñas de Diario Médico respecto al estado de los biosimilares.

desarrollo y aplicación, sin dejar a un lado a los operadores jurídicos. El denominado Bioderecho continúa su expansión al tiempo que la Medicina personalizada se consolida.

8. BIBLIOGRAFÍA

- EUROPEAN COMMISSION: “What you need to know about Biosimilar Medicinal Products; Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe” - Consensus Information Paper, 2013.
- ABELLÁN, FERNANDO Y DERECHO SANITARIO ASESORES (Coordin.): “Situación regulatoria de los medicamentos biotecnológicos y de los denominados biosimilares”, en Fundación Salud 2000 (Ed.): *Informe del experto N° 1*.
- ABELLÁN, FERNANDO Y DERECHO SANITARIO ASESORES (Coordin.): “Conflictos de intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos en el Sistema de Precios de Referencia y en la contratación Pública”, en Fundación Salud 2000 (Ed.): *Informe del experto N° 4*.

ARTÍCULOS DE REVISTAS CONSULTADOS

(Por orden alfabético)

- AMEDEO GENAZZANI, Armando: “Los fármacos biosimilares”, en *Biopharmaceuticals*, Vol, 1, núm.1, pp. 20-27.
- G. MANTOVANI, Lorenzo y PIACENTINI, Patrizio: “Evaluación de tecnologías sanitarias: la utilización de los fármacos biosimilares desde una perspectiva de idoneidad y sostenibilidad de la asistencia sanitaria”, en *Biopharmaceuticals*, Vol, 1, núm.1, pp. 7-14.
- HONORATO-PÉREZ, Jesús: “Evidencia clínica sobre intercambio terapéutico en medicamentos de origen tecnológico”, en *Biopharmaceuticals*, Vol, 2, núm.3, pp. 14-19.
- LÓPEZ-PÚA, Yolanda; RUIZ, Sol y CALVO, Gonzalo: “Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo”, en *Biopharmaceuticals*, Vol, 2, núm.3, pp. 20-30.
- MINGHETTI, Paola y ROCCO, Paolo: “La regulación de los medicamentos biosimilares en Europa”, en *Biopharmaceuticals*, Vol, 1, núm.1, pp. 7-14.

PÁGINAS WEB CONSULTADAS

(Con acceso hasta el 11.9.2015)

Diarios oficiales online:

- <http://www.boe.es>
- <http://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=es>

Webs especializadas:

- <http://www.asebio.com/es/index.cfm>
- <http://www.diariomedico.com/area-profesional>
- http://ec.europa.eu/growth/sectors/healthcare/index_en.htm
- http://ec.europa.eu/growth/sectors/biotechnology/index_en.htm
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- <http://www.fda.gov/>
- <http://www.fundacionsalud2000.com>
- http://www.institutoroche.es/revisiones/158/Biosimilares_aspectos_cientificos_y_marco_regulatorio
- <http://www.mycancer.com/es/cancer-biomarkers>
- <http://www.reumatologiaclinica.org/es/comprender-el-concepto-inmunogenicidad/articulo/90185367/>
- http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/PL5-1B.pdf