

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **SÁNCHEZ FIERRO, JULIO CÉSAR**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*816R

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 05/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **FRANCISCO ZARAGOZA GARCÍA // LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO**.

Sobre el siguiente tema: *LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: ESTRATEGIAS Y LÍNEAS DE ACTUACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN MARCO REGULATORIO ANTE UNA REALIDAD NUEVA*


Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>2</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, .....5..... de .....Junio..... de 2018

EL PRESIDENTE

  
Fdo.: J. JAVIERO MENENDEZ

EL SECRETARIO

  
Fdo.: M. CASTELLANO ARROYO

EL VOCAL

  
Fdo.: A. CAMPOS ALVIZ

Con fecha 11 de junio de 2018, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,

  
Fdo.: J.C. SANCHEZ FIERRO

<sup>2</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 11 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *SÁNCHEZ FIERRO, JULIO CÉSAR*, el día 5 de junio de 2018, titulada *LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: ESTRATEGIAS Y LÍNEAS DE ACTUACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN MARCO REGULATORIO ANTE UNA REALIDAD NUEVA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***



Alcalá de Henares, 12 de junio de 2018  
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

*F. Javier de la Mata*

F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: SÁNCHEZ FIERRO, JULIO CÉSAR

Secretario del Tribunal: MARÍA CASTELLANO ARROYO

Director/a de Tesis: FRANCISCO ZARAGOZA GARCÍA // LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO





Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:  
ESTRATEGIAS Y LÍNEAS DE ACTUACIÓN PARA  
EL DESARROLLO DE UN MARCO  
REGULATORIO ANTE UNA REALIDAD NUEVA**

Tesis Doctoral presentada por

**D. JULIO CÉSAR SÁNCHEZ FIERRO**

**Directores:**

**Dr. FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA**

**Dra. LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO**

**Alcalá de Henares, 2018**



Universidad  
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: ESTRATEGIAS Y LÍNEAS DE ACTUACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN MARCO REGULATORIO ANTE UNA REALIDAD NUEVA**, presentada por D. **JULIO CÉSAR SÁNCHEZ FIERRO**, bajo la dirección del Dr. D. Francisco Zaragoza García y de la Dra. Dña. Lucinda Villaescusa Castillo, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 04 de abril de 2018.


Fdo.: Pedro de la Villa Polo

Dr. D. Francisco Zaragoza García, Catedrático de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá, Tutor y Director de la presente Tesis Doctoral, y

Dra. Dña. Lucinda Villaescusa Castillo, Profesora Titular del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá, Codirectora de la presente Tesis Doctoral,

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada **LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: ESTRATEGIAS Y LÍNEAS DE ACTUACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN MARCO REGULATORIO ANTE UNA REALIDAD NUEVA**, presentada por **D. JULIO CÉSAR SÁNCHEZ FIERRO**, reúne los requisitos científicos y metodológicos necesarios para ser defendida ante un tribunal y, por tanto, autorizan su presentación.

Y para que así conste, firman el presente informe en Alcalá de Henares a 10 de abril de 2018.



Fdo.: Francisco Zaragoza García



Fdo.: Lucinda Villaescusa Castillo



## RESUMEN

Los medicamentos biológicos han inaugurado una nueva era en la Medicina al poner a disposición de los médicos nuevas y potentes herramientas terapéuticas para hacer frente a enfermedades hasta hace poco graves o mortales.

La introducción de las técnicas de ADN recombinante y los interferones beta abrieron el camino de los medicamentos biológicos, siendo, por ahora, los anticuerpos monoclonales (MAB) la culminación de una larga, difícil, pero fructífera marcha en la investigación biomédica.

La autorización de estos medicamentos por parte de la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) constituye la mejor garantía de que están dotados de seguridad, calidad y eficacia tanto cuando se trata de originales como los biosimilares, una vez vencida la patente.

De otra parte, el marco regulatorio aplicable a los medicamentos biológicos, tanto a nivel europeo como internacional y nacional, está orientado a garantizar una alta protección, tratando de evitar posibles efectos adversos, en particular inmunogenicidad.

La normativa aprobada por la Unión Europea a partir de 2001 y las Guías de la EM regulan de modo homogéneo la autorización, la prescripción por marca y la farmacovigilancia. Sin embargo, la intercambiabilidad y la sustitución de estos medicamentos han quedado a resultas de las legislaciones de los Estados Miembros, que ofrecen respuestas heterogéneas, más o menos respetuosas con la función prescriptora del médico y más o menos sensibles hacia los derechos de información y de consentimiento de los pacientes

El impacto económico de los medicamentos biológicos en los sistemas sanitarios ha dado lugar a posicionamientos, a veces agrios.

Probablemente son muy necesarios mayor sosiego y mayor rigor a la hora de argumentar y plantear políticas sobre precios, costes y financiación de estos tratamientos farmacológicos. Habría que superar un dilema: sostenibilidad *versus* resultados en salud.

En el centro de este debate han irrumpido los medicamentos biosimilares, que reclaman su sitio.

Un sector de la industria pide ventajas en atención a su contribución a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, en tanto que otro defiende que la competencia transparente es la opción mejor.

En nuestro país el panorama adquiere unos tintes de mayor complejidad debido a la diversidad de políticas autonómicas de compra pública, traducidas en resoluciones, guía y protocolos que acaban condicionando el acceso a la prestación farmacéutica y agrietando la solidaridad, la cohesión territorial y la equidad.

El análisis de estos problemas y la aportación de propuestas viables constituyen los objetivos prioritarios de esta Tesis.

## ABSTRACT

A new era has started since biological medicaments have become a set of new and powerful therapeutic tools to face what, not very long ago, certainly were serious or even mortal diseases

Recombinant DNA and beta interferons techniques opened the way to biological medicaments. By now, monoclonal antibodies (MAB) are the result of a really long, difficult but fruitful investigation process.

European Medicines Agency (EMA) accreditations guarantees reliability, quality and efficiency of these medicaments, being applicable to the original versions and to their biosimilars (whenever the patent has expired).

In addition, biological medicaments regulatory framework - at National, European or International level - is oriented to ensure the highest protection and the lowest adverse effects risk.

Since 2001, European Union legislation and EMA Guidelines have defined homogenous criteria in terms of accreditation issuance, prescription and pharmacovigilance. However, Member States still define the criteria in terms of medicaments replacement and/or interchangeability. Therefore, different legal scenarios are set today at country level, especially regarding doctors' prescriptions, information rights, patients' consents, etc.

The introduction of biological medicaments in health systems has also a significant economic impact, sometimes generating opposition.

Deeper and stricter analysis are probably required in order to be able to propose reasonable and feasible policies on pricing, costs and financing of these pharmacological treatments. Economic sustainability perspective *versus* health results perspective must be considered too.

Biosimilar medicaments have also shown up in this debate, as another relevant player.

The industry players are basically split in two groups, supporting two different strategies: health systems sustainability or market transparent concurrence.

Current situation in Spain is even more complicated. Regional Authorities are in charge of issuing local Policies, Laws, Guidelines, Protocols, etc. As a result, there is a complex and generally different set of rights/obligations in force depending on the Region, which put in risk solidarity, parity and territorial cohesion.

A deep analysis of the current scenario and the proposal of a feasible roadmap for a biological medicaments real implementation are the key objectives of this Thesis.

# INDICE

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Material y Métodos.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1. Perspectiva Técnica.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1.1. Medicamentos Biológicos: Conceptos básicos, diversidad, evolución y previsiones.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1.2. Innovación sanitaria y medicamentos biológicos: avanzar y hacer partícipes de los logros a los pacientes.....</b>	<b>17</b>
<b>5.2. Perspectiva económica.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2.1. Consideraciones generales.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2.2. Los datos que configuran el entorno económico de los medicamentos biológicos.....</b>	<b>26</b>
<b>5.3. Perspectiva jurídica.....</b>	<b>45</b>
<b>5.3.1. Consideraciones generales: fuentes normativas.....</b>	<b>45</b>
<b>5.3.2. Cuestiones clave.....</b>	<b>47</b>
<b>5.3.3. Regulación en países europeos.....</b>	<b>56</b>
<b>5.3.3.1. Alemania.....</b>	<b>56</b>
<b>5.3.3.2. Finlandia.....</b>	<b>57</b>
<b>5.3.3.3. Francia.....</b>	<b>58</b>
<b>5.3.3.4. Holanda.....</b>	<b>59</b>
<b>5.3.3.5. Italia.....</b>	<b>60</b>
<b>5.3.3.6. Portugal.....</b>	<b>60</b>
<b>5.3.3.7. Reino Unido.....</b>	<b>61</b>
<b>5.3.3.8. Suecia.....</b>	<b>62</b>
<b>5.3.3.9. Otros países.....</b>	<b>62</b>

<b>6. Los medicamentos biológicos y su encaje en la legislación española: evolución normativa, contenidos y principales carencias .....</b>	<b>66</b>
<b>7. Especial referencia a los biosimilares.....</b>	<b>83</b>
<b>8. Los medicamentos biosimilares en España: valoraciones y posicionamientos más significativos.....</b>	<b>95</b>
<b>8.1. Sociedades Científicas Médicas.....</b>	<b>95</b>
<b>8.1.1. Federación de Asociaciones Científicas Médicas (FACME).....</b>	<b>95</b>
<b>8.1.2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).....</b>	<b>97</b>
<b>8.1.3. Sociedad Española de Reumatología (SER).....</b>	<b>98</b>
<b>8.1.4. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) .....</b>	<b>99</b>
<b>8.1.5. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)...</b>	<b>100</b>
<b>8.1.6. Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) .....</b>	<b>101</b>
<b>8.1.7. Sociedades de Atención Primaria (AP) .....</b>	<b>101</b>
<b>8.2. Farmacéuticos .....</b>	<b>102</b>
<b>8.2.1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) .....</b>	<b>102</b>
<b>8.2.2. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria y Colegios Oficiales de Farmacéuticos.....</b>	<b>103</b>
<b>8.3. Organizaciones de Pacientes .....</b>	<b>104</b>
<b>8.4. Industria Farmacéutica.....</b>	<b>106</b>
<b>8.4.1. Industria innovadora.....</b>	<b>106</b>
<b>8.4.2. Fabricantes de biosimilares .....</b>	<b>107</b>
<b>8.5. Administraciones sanitarias .....</b>	<b>108</b>
<b>8.5.1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad .....</b>	<b>108</b>
<b>8.5.2. Comunidades Autónomas.....</b>	<b>111</b>
<b>8.5.2.1. Consideraciones generales .....</b>	<b>111</b>
<b>8.5.2.2. Algunos ejemplos.....</b>	<b>112</b>
<b>9. Discusión .....</b>	<b>120</b>
<b>9.1. Cuestiones pendientes de resolver.....</b>	<b>120</b>
<b>9.2. Instrumentos normativos necesarios para desarrollar la agenda y posibles contenidos .....</b>	<b>121</b>

<b>10. Resumen y conclusiones .....</b>	<b>131</b>
<b>10.1. Bloque 1: Aspectos Técnicos .....</b>	<b>131</b>
<b>10.2. Bloque 2: Aspectos Económicos .....</b>	<b>133</b>
<b>10.3. Bloque 3: (Aspectos Jurídicos) .....</b>	<b>136</b>
<b>10.4. Reflexión final .....</b>	<b>141</b>
<b>11. Bibliografía.....</b>	<b>143</b>
<b>12. Glosario.....</b>	<b>154</b>

# Introducción

## **1. Introducción**

Los medicamentos biológicos han abierto un nuevo y esperanzador horizonte para pacientes y profesionales sanitarios. Son un magnífico exponente de lo que puede lograrse gracias a la investigación biomédica. Son, en definitiva, como dice el Profesor Zaragoza, una auténtica punta de lanza de la innovación sanitaria (Zaragoza, Francisco, 2017).

Los medicamentos biológicos han puesto a nuestro alcance potentes herramientas terapéuticas, hasta hace poco tiempo insospechadas, que permiten hacer frente con éxito a enfermedades que eran graves o mortales.

Ahora bien, dado su elevado precio, encierran importantes desafíos para las Administraciones públicas, que deben gestionar la utilización de un arsenal terapéutico nuevo y diverso, garantizando, al propio tiempo la sostenibilidad económica del sistema sanitario (Antares Consulting, 2010), (Rodríguez, Isaías, 2015), (Fundación Bamberg, 2012), (Huerta et alía, 2014), (López Casasnovas, 2017) y (BMI 2013).

Los medicamentos biológicos constituyen, en efecto, una realidad nueva, cuyo adecuado manejo requiere una renovada formación médica, una información transparente para los pacientes y unos gestores públicos abiertos a poner en práctica nuevos modelos de gestión y de financiación.

Este nuevo escenario terapéutico reclama una regulación específica, adaptada a las peculiaridades de estos medicamentos, ya que la legislación farmacéutica tradicional, concebida para los medicamentos de síntesis química se adapta mal a sus características y singularidades.

Pero ese marco regulatorio propio para los medicamentos biológicos va construyéndose poco a poco y, en cierta medida, permanece inacabado.

Esta situación jurídica deficitaria se explica, en buena medida, por la complejidad de su contenido técnico y por la velocidad de vértigo con la que están apareciendo nuevos biológicos.

La Unión Europea figura, a nivel mundial, como abanderada en la definición de ese marco normativo específico, que se ha construido a partir de 2001 con la voluntad de asegurar el acceso a los medicamentos biológicos en condiciones sostenibles y con garantías de seguridad, de calidad y de eficacia.

Entre las herramientas concebidas al efecto figuran los medicamentos biosimilares (en lo sucesivo biosimilares), que son medicamentos biológicos cuya comercialización se autoriza cuando ha vencido la patente del medicamento original o de referencia.

La Unión Europea, dentro de su ámbito de competencias, ha ido aprobando normas para su autorización, prescripción por marca y farmacovigilancia, obligatorias para sus Estados Miembros. Pero tales normas han proyectado su influencia incluso sobre la legislación de terceros países (Australia, Japón, Corea, Malasia, Israel, etc.), aunque no faltan otros (p.ej., Estados Unidos) cuyas normativas responden a orientaciones diferentes, propias de una cultura jurídica distinta (Blas TG, 2016).

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se viene esforzando en promover garantías en favor de la accesibilidad a estos nuevos medicamentos y a propiciar su identificación segura y su farmacovigilancia.

Volviendo a las normas comunitarias (Directivas, Reglamentos y directrices/guías de la Agencia Europea de los Medicamentos - EMA), hay que destacar que con ellas no se agota la ordenación jurídica sobre los medicamentos biológicos.

Por aplicación del artículo 168.7 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea<sup>1</sup> y de lo dispuesto en el Reglamento (CE) 726/2004<sup>2</sup>, ciertas materias son ajenas al ordenamiento jurídico comunitario, atribuyéndose a la competencia de los Estados Miembros. Este es el caso de la sustitución, la intercambiabilidad, la financiación de indicaciones, los envases o el acceso a la prestación farmacéutica. Esta competencia ha sido ejercida de forma desigual.

---

<sup>1</sup> Artículo 168. 7 del Tratado de Lisboa 13 de diciembre de 2007: "La acción de la Unión Europea en el ámbito de la salud pública respetará la responsabilidades de los Estados Miembros por lo que respecta a la política de salud, así como a la organización y prestación de servicios sanitarios y atención médica. Las responsabilidades de los Estados incluyen la gestión de los servicios de salud y de atención médica, así como la asignación de los recursos que se destinan a dichos servicios".

<sup>2</sup> Reglamento (CE) 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de Marzo de 2004, por el que se establecen los 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.



En el caso de España, la Ley de garantías y uso racional de los Medicamentos y Productos sanitarios<sup>3</sup> inició en 2006 el “*iter normativo*” sobre los medicamentos biológicos.

Según el artículo 45 de la citada Ley<sup>4</sup>, los biológicos son considerados “medicamentos especiales”, que se rigen por legislación “específica” y, sólo subsidiariamente, por la legislación farmacéutica general.

A partir de este mandato legal se han ido aprobando normas de distinto rango, pero, a día de hoy, hay parcelas que siguen necesitadas de regulación, circunstancia que fue recordada al Gobierno desde el Parlamento ya en 2014 (Proposición No de Ley, Junio 2014, aprobada por el Congreso de los Diputados por unanimidad)<sup>5</sup>.

Aunque el legislador español, al igual que los de otros Estados Miembros, ha intentado ofrecer a los pacientes y a los profesionales sanitarios respuestas normativas capaces de despejar incertidumbre, no lo ha conseguido plenamente y, por ello, las Sociedades Científicas y las Organizaciones de Pacientes denuncian carencias y piden mayor seguridad jurídica.

Esas carencias normativas se deben, en buena medida, a la dificultad a la hora de regular una materia compleja de por sí, debido a la amplia gama de medicamentos biológico; variedad en función de su distinto origen orgánico o biotecnológico, de su estructura más o menos compleja (no es lo mismo una insulina que un anticuerpo monoclonal), de las diferentes técnicas de producción y mecanismos de acción o de la amplia tipología de sus efectos. A ello se une la variedad de indicaciones.

---

<sup>3</sup> Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (actualmente Texto Refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio).

<sup>4</sup> “Las vacunas y los productos biológicos utilizables como medicamentos estarán sujetos al régimen de estos con las particularidades previstas en esta ley o que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características de aplicación propia”.

<sup>5</sup> La Proposición No de Ley fue presentada por el Grupo Parlamentario Catalán (CIU) y debatida el 11 de Junio de 2014. Inicialmente dirigida a que se aprobase una regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 86.5 (hoy 89.5) de la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. El acuerdo entre los Grupos Parlamentarios se logró, pero en base a una enmienda transnacional, que suponía retirar la petición de reglas específicas y sustituirla por una petición al Gobierno para que clarificase la legislación aplicable a los medicamentos biológicos.

A pesar de estas dificultades, es crucial esforzarse en disponer de un marco regulatorio, tan completo como sea posible, y que establezca garantías muy exigentes, ya que mediante la determinación de dianas farmacológicas cada vez más específicas se pretende obtener terapias cada vez más precisas.

Tales garantías jurídicas, unas de competencia comunitaria y otras de ámbito estatal, se proyectan tanto en la fase previa a la utilización de los biológicos (fase de preautorización y autorización) como en fase posterior (la de postautorización).

Abarcan cuestiones críticas como:

- La comparabilidad,
- La autorización centralizada a nivel europeo (EMA y Comisión Europea),
- La intercambiabilidad como práctica médica,
- La prescripción por marca comercial,
- La prohibición de sustitución automática,
- La selección/ dispensación,
- La trazabilidad,
- La farmacovigilancia,
- Los procedimientos para la fijación de precios,
- Los modelos de financiación (financiación vinculada a resultados, financiación orientada a la innovación...),
- Los modelos de compra pública,
- El derecho del paciente a la información,
- Las responsabilidades (civiles, penales, administrativas, patrimoniales, corporativas) y
- Las sanciones en casos de infracción.

Un examen pormenorizado de la legislación aplicable en España y en otros países de nuestro entorno debe permitir:

- a. Conocer cuáles son las líneas y las estrategias seguidas en materia de medicamentos biológicos originales y biosimilares,
- b. Saber en qué medida las normas vigentes contribuyen o no a poder utilizar en forma óptima este nuevo arsenal terapéutico y, en su caso,
- c. Proponer soluciones a los problemas y dificultades que se presentan en la práctica clínica.

# **Antecedentes**

## **2. Antecedentes**

Los medicamentos biológicos son una conquista científica y sanitaria de primer orden que se ha hecho realidad y se ha ido expandiendo desde sus primeros pasos en los años 70/80 hasta nuestros días.

Su futuro parecería no tener límites de la mano de la Biotecnología y la Genómica. Su crecimiento es constante y a ritmo acelerado (Plaza, Federico, 2017).

Es notoria su importancia estratégica dentro de los modernos sistemas sanitarios no solo por sus excelentes resultados en salud, sino también por la magnitud de los retos económicos que plantea su financiación y por las cuestiones de índole ética y jurídica a la hora de definir la mayor o menor amplitud en el acceso a estos medicamentos (ESMO, 2017) (Barragán, Begoña, 2017).

Dan idea de la importancia de los biológicos algunas previsiones y datos. Así, en España representan el 25% del gasto farmacéutico total y casi el 50% del gasto farmacéutico hospitalario. A nivel de mercado farmacéutico global en breve se alcanzarían los cuatrocientos mil millones de dólares; lo que equivale al 28% de dicho mercado (OCDE, 2016 y 2017) (EFPIA, 2013).

Incardinar los biológicos en un marco regulatorio es tarea ardua, no solo por razón de su denso contenido técnico, sino también por la confluencia y consiguiente distribución de competencias entre distintas instituciones y órganos. Esto se ha traducido en materias ante las cuales hay evidentes lagunas normativas, las cuales, al menos en España, se están intentando cubrir con polémicas medidas administrativas, que, por cierto, no siempre son respetuosas con la distribución de competencias entre el Estado y las CCAA (el primero titular exclusivo de la competencia en materia de legislación farmacéutica y las segundas responsables de la organización y gestión de la asistencia sanitaria, en función de lo establecido por el artículo 149.1 de nuestra Constitución)<sup>6</sup>.

Dichas medidas administrativas evidencian una preocupación, casi obsesiva, por defender la sostenibilidad económica del sistema sanitario (reducción del gasto y

---

<sup>6</sup> Artículo 149.1.16 de la Constitución española: "El Estado tiene competencia exclusiva sobre las siguientes materias: Sanidad exterior, bases y coordinación general de la Sanidad, Legislación sobre productos farmacéuticos.

obtención de mayor ahorro), postergando otras cuestiones, a pesar de su evidente interés asistencial y prestacional. Entre ellas cabe citar:

- Garantizar la prescripción por principio por marca,
- Evitar que se produzca la sustitución del medicamento prescrito a espaldas del médico responsable del tratamiento,
- Velar por la continuidad del tratamiento,
- Recordar la obligación de informar al paciente de cualquier cambio,
- Enfatizar la necesidad de trazabilidad y de colaborar en una estricta farmacovigilancia.

Algunos de estos temas han quedado al albur de guías, protocolos y algoritmos, que varían de Comunidad a Comunidad

El balance de este déficit regulatorio se ha traducido en:

- Dificultar el ejercicio de la función prescriptora.
- Crear barreras burocráticas en el acceso a biológicos,
- Generar riesgos de inmunogenicidad,
- Propiciar desigualdades territoriales y entre Centros sanitarios
- Ignorar derechos y deberes regulados por Convenios y normas internacionales (Convenio de Oviedo de 1997) y por la Ley de Autonomía del Paciente<sup>7</sup>.

Todo ello, contribuye a generar tensiones entre las distintas Administraciones sanitarias, entre Gerencias y médicos, entre médicos y farmacéuticos, entre farmacéuticos hospitalarios y comunitarios y entre todos los anteriores y los pacientes y sus Asociaciones representativas.

Acudir a la vía judicial para dirimir estos conflictos y exigir responsabilidades no debería ser la mejor forma de dar solución a posiciones enfrentadas. Por el contrario, el diálogo y la colaboración deberían marcar el camino a seguir,

La literatura disponible sobre los problemas expuestos y sus posibles soluciones es muy escasa y su abordaje sistemático e integral prácticamente inexistente.

---

<sup>7</sup> Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, de 4 de Abril de 1997 y Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información clínica y documentación.

En todo caso, se quiere dejar constancia de que ante la escasez de antecedentes, se ha considerado más realista enlazar algunos de estos antecedentes con resultados, aunque ello no responda a la forma convencional de proceder.

# Objetivos

### **3. Objetivos**

Los objetivos que orientan la elaboración de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

- Reunir y sistematizar la información disponible a nivel internacional, comunitario, nacional y autonómico sobre impacto económico y regulación aplicable a los medicamentos biológicos, originales y biosimilares.
- Analizar el disperso marco regulatorio desde la perspectiva de garantías, derechos y obligaciones de cuantos participan en su gestión y uso, así como desde la perspectiva fármaco-económica y financiera.
- Identificar lagunas normativas en nuestro Ordenamiento jurídico y relacionarlas con lo que sucede en otros países.
- Señalar los “focos de conflicto” no resueltos, debidos a las deficiencias normativas.
- Presentar propuestas que, si fueran atendidas, permitirían alumbrar un marco regulatorio que ofrecería mayor certidumbre y seguridad jurídica para pacientes, profesionales sanitarios, Administraciones e Industria; favorecerían una relación positiva de entendimiento y colaboración entre todas las partes implicadas; contribuirían a mejorar los canales de acceso equitativo a los medicamentos biológicos, originales y biosimilares, y facilitarían un mejor equilibrio entre la eficiencia económica y los resultados en salud.



# **Material y Métodos**

#### 4. Material y Métodos

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral se ha procedido a una minuciosa recogida de información. Para ello, en primer término, se elaboró y distribuyó un cuestionario dirigido a distintas autoridades de los Estados Miembros de la Unión Europea (con liderazgo en esta materia) y/o a sus representaciones diplomáticas en España.

En dicho cuestionario<sup>8</sup> se incluyeron las siguientes doce (12) preguntas:

1. ¿Existe o no en su país alguna ley que establezca el concepto de intercambiabilidad en cuanto al tratamiento con medicamentos biológicos y biosimilares?
2. ¿La sustitución está o no legalmente definida como concepto diferente del de intercambiabilidad?
3. ¿Las reglas aplicables a la sustitución y a la intercambiabilidad están incluidas o no en una ley, en normas reglamentarias o en Guías aprobadas por la Agencia Nacional de Medicamentos? ¿En defecto de regulación, se aplican Guías o protocolos de Sociedades Científicas, Asociaciones empresariales u otras entidades?

---

<sup>8</sup> Regulación en los Estados Miembros de la Unión Europea de la intercambiabilidad y la sustitución de los medicamentos biológicos. Cuestionario (1).

1 ¿Existe en su país una norma legal que establezca que debe entenderse por intercambiabilidad en los tratamientos con medicamentos biológicos y biosimilares?

2 La sustitución está o no definida legalmente como un concepto diferente al de intercambiabilidad.

3 Las reglas para llevar a cabo la intercambiabilidad y la sustitución están incluidas en una norma legal o en un reglamento administrativo o solo son objeto de recomendaciones de la Agencia Nacional del Medicamento o de otro organismo público. Diga si en defecto de normativa y de recomendaciones, ¿se utilizan protocolos o guías clínicas promovidas por sociedades científicas, asociaciones profesionales o empresariales u otros entes?

4 ¿Las normas sobre intercambiabilidad y sustitución son aplicables a todos los medicamentos biológicos o solo a los menos complejos?

5 Cuando hay Guías o Protocolos, ¿éstos se refieren solo a los medicamentos biológicos Iniciales o también incluyen a los biosimilares?

6 ¿Los criterios establecidos en la legislación o en las guías clínicas para la intercambiabilidad y la sustitución son predominantemente económicos o preferentemente clínicos? ¿Cuáles?

7 ¿En qué grado esos criterios condicionan la facultad de prescripción del médico?

8 La sustitución, ¿es solo posible en el momento de iniciarse un tratamiento o también posteriormente? ¿Con qué requisitos?

9 El cambio de tratamiento, ¿requiere o no información del paciente o incluso su conformidad?

10 Las reglas sobre intercambiabilidad y sustitución, ¿son orientativas u obligatorias?

Si son obligatorias ¿a quién es exigible el cumplimiento de esas reglas (médicos, farmacéuticos, gerencia del hospital, administración sanitaria)?

4. ¿Las reglas de sustitución e intercambiabilidad son aplicables a todos los medicamentos biológicos o solo a los más complejos?
5. ¿Esas reglas son aplicables a todos los medicamentos biológicos o solo a los biosimilares?
6. ¿Las reglas de sustitución e intercambiabilidad responden o no a criterios económicos o a criterios clínicos?
7. ¿Cuál es el impacto de tales criterios en la prescripción médica?
8. ¿La sustitución es sólo posible al iniciarse el tratamiento o también puede efectuarse en un momento posterior?
9. ¿El cambio de tratamiento requiere o no la previa información al paciente o incluso su consentimiento?
10. ¿A la sustitución y a la intercambiabilidad se aplican o no reglas vinculantes?
11. ¿Quién debe velar por la aplicación de estas reglas: los médicos, los farmacéuticos, la Dirección de los Hospitales o la Administración Sanitaria?
12. En caso de no existir regulación sobre sustitución e intercambiabilidad, ¿está o no previsto algún proyecto normativo?

Como complemento a los datos derivados de la cumplimentación de este cuestionario, se ha utilizado información procedente de diferentes colecciones legislativas y publicaciones oficiales.

Entre ellas destacan las del Parlamento y Comisión Europea, Congreso de los Diputados, Senado, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Comunidades Autónomas, Consejos Generales de Colegios Oficiales de Médicos y de Farmacéuticos, Sociedades Científicas, Organizaciones de Pacientes, además de Sentencias del Tribunal Constitucional, Tribunal Supremo y Tribunales Superiores de Justicia, así como revistas y diarios especializados.

Aunque al final de esta Tesis Doctoral aparece “in extenso” la bibliografía que ha servido de apoyo para su elaboración, entre otras referencias básicas, se han utilizado las siguientes:

- Comisión Europea: Comunicación sobre los Medicamentos seguros, innovadores y accesibles (2008).
- Comisión Europea: Hospital Pharma Report (2010).
- Comisión Europea: Guías sobre biosimilares para pacientes y para profesionales (2016 y 2017).

- AESGP: Development of an information policy for medical products (2002).
- IESE: Hacia una apuesta de futuro del sector farmacéutico en España (2006).
- EFPIA: The pharmaceutical industry in figures (2013).
- BMI: Austerity Policies in Europe-bad for health (2013).
- Informe sobre los biosimilares en la OCDE 2017 (Fundación Max Weber).
- López Casanova, G.: Regulación, innovación y mejora de las prestaciones sanitarias (2008).
- Health at a glance (OCDE, 2016 y 2017).

# Resultados

## **5. Resultados**

Como fruto del examen, estudio e investigación realizados en torno a los medicamentos biológicos, se han podido constatar una serie de resultados que, una vez agrupados y sistematizados, se presentan desde tres perspectivas: la técnica, la económica y la jurídica. A todo ello nos referiremos seguidamente.

### **5.1. Perspectiva Técnica**

#### **5.1.1. Medicamentos Biológicos: Conceptos básicos, diversidad, evolución y previsiones**

Según la Agencia Europea de los Medicamentos (en lo sucesivo EMA), un medicamento biológico es “el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica” (documento EMA/ 837/805/2011).

Se trata de medicamentos dotados de una pesada estructura molecular, a diferencia de los medicamentos convencionales o tradicionales, y en ellos concurre una notoria complejidad.

Esa complejidad y la forma en que se producen estos medicamentos pueden generar cierto grado de variabilidad en las moléculas del mismo principio activo, lo que, a su vez, condiciona las características y las propiedades de estos fármacos.

Es importante señalar que cada fabricante tiene sus propias líneas celulares y mantiene sus propios y exclusivos procesos de producción.

Para la producción de biológicos se utilizan procesos extraordinariamente sensibles de fermentación y purificación.

Controlar el proceso, según dijimos más arriba, es cuestión primordial cuando de biológicos se trata. Interesa señalar en este punto que suele mencionarse como referencia estándar los doscientos cincuenta (250) controles, mientras para un medicamento convencional bastarían cincuenta (50).

Para la fabricación de los medicamentos biológicos las Compañías farmacéuticas han de disponer de autorización de fabricación y de certificado de normas de correcta fabricación, expedido por la autoridad competente de alguno de los Estados Miembros de la UE.

La obtención de dichos documentos está condicionada a que el centro de fabricación cumpla con las directrices de la UE sobre normas de correcta fabricación.

El promedio de datos a manejar en la producción de un biológico se acerca a los sesenta mil (60.000).

El mundo de los medicamentos biológicos presenta una gran diversidad. Varios indicadores así lo confirman.

El primero de ellos es el de su amplia tipología. De ella nos da idea la clasificación de OMS que, además de las vacunas, menciona los siguientes biológicos:

- Hormonas.
- Alérgenos.
- Antígenos.
- Citocinas.
- Enzimas.
- Sueros inmunes.
- Derivados de sangre y plasma.
- Inmunoglobulinas.
- Anticuerpos.
- Productos de fermentación.
- Reactivos empleados para diagnóstico.

Otro indicador de la diversidad de los medicamentos biológicos es el de su grado de complejidad.

En función de la complejidad, cabe diferenciar varias clases de medicamentos biológicos, pero, en esencia, podrían clasificarse en dos grandes grupos:

- Biológicos “simples” o de primera generación (p.ej., insulinas).
- Biológicos de “última generación” o más complejos: los anticuerpos monoclonales (MAB).

Los biológicos simples, en general, se usan para enfermedades cuya respuesta suele ser rápida y es fácilmente medible. Por el contrario, cuando se hace referencia a los MAB, en algunos casos hacen falta años de tratamiento y de observación para medir bien la respuesta al tratamiento.

Los MAB son probablemente los biológicos con más futuro (Zaragozá, Francisco, 2017). Constituyen ya el principal grupo de medicamentos biológicos. Y ello porque el espectro patológico al que les será aplicable es cada vez más amplio, lo que no excluye que deban perfeccionarse su estructura y su comportamiento (Brekke, O *et alia*, 2003).

En este punto no está de más recordar que ha pasado bastante tiempo desde que se introdujeron las técnicas de ADN recombinante y desde que se hizo realidad la obtención de Interferón a escala industrial.

También ya se antoja lejano (1975) el descubrimiento de la tecnología desarrollada por Kholer y Milstein.

A partir del hibridoma (1986) se obtuvo el primer MAB murino (muromonab), el primer quimérico (rituximab) en 1997 y el primer humanizado (daclizumab). Cada uno representa pasos decisivos; algo más que una evolución.

En realidad, estamos ante una auténtica “revolución terapéutica”, empeñada en obtener, como dice el Profesor Zaragozá, “moléculas más eficaces y tolerables” (Zaragozá, Francisco, 2017).

“Sus posibilidades terapéuticas”, añade, “son enormes y ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades de creciente incidencia en la población como son el cáncer y las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas y degenerativas”.

Los MAB representan, pues, el núcleo duro de una historia de éxito farmacéutico: los medicamentos biológicos (Yélamos, J, 2004).

En términos cuantitativos el número los biológicos no deja de aumentar. Según IMS, en el Horizonte 2020 se incluyen novecientos cuarenta y tres (943) nuevos principios activos.



El ritmo de desarrollo de nuevos principios ha sido constante desde 1995 a nuestros días. En la actualidad existe una gran cantidad de medicamentos en proceso de investigación, entre los que destacan las áreas terapéuticas del cáncer, cardiovascular, diabetes y respiratorias

A los medicamentos biológicos originales hay que añadir los llamados biosimilares, que son versiones diferentes del mismo principio activo y que se incorporan al arsenal terapéutico, una vez vencida la patente del biológico original o de referencia (Blackstone, 2012), (Hirsler, 2010), (Kim, SJ, 2005), (Fundación Max Weber, 2017).

Según la EMA, el biosimilar es un producto similar a un medicamento biológico ya autorizado, llamado medicamento de referencia. El principio activo de un biosimilar es un principio activo biológico conocido y similar al del medicamento de referencia. A ambos se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones (documento EMA/940451/2011\_Marzo 2013).

Los biosimilares son copias o réplicas producidas por un fabricante diferente mediante otras líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos.

Esas diferencias son objeto de examen y estudio en un exigente proceso de autorización centralizada a cargo de la EMA, proceso mucho más detallado y minucioso que el aplicado a los medicamentos genéricos.

La autorización, centralizada en EMA y Comisión Europea, confiere a los medicamentos biosimilares garantías de calidad, de seguridad y de eficacia. Ahora bien, una cosa es el medicamento como tal y otra es si es adecuada o no su utilización para el tratamiento de un paciente determinado. A estos efectos habrá que estar atentos a posibles diferencias, que podrían ser relevantes y tener consecuencias farmacológicas y clínicas (reconocimiento, cinética, estabilidad, inmunogenicidad, diferente eficacia, etc.).

Por eso, el uso de biológico original o de biosimilar habrá de decidirse “caso a caso.” Dicho de otra manera, la idoneidad o no del medicamento para un paciente determinado dependerá del criterio del médico prescriptor.

El modelo del “caso a caso”, es el acogido por el “Consensus Paper”, aprobado por la Comisión Europea en Abril de 2013<sup>9</sup>.

Previamente la EMA (Doc. 837805/2011) manifestó que sus “evaluaciones (las de la Agencia) no incluyen recomendaciones sobre si un medicamento biosimilar y su medicamento de referencia pueden emplearse indistintamente”. Es esta una cuestión sometida a la legislación de cada Estado Miembro de la Unión Europea.

Pero, con ser notable la diversidad de los biológicos, ésta aún es más amplia si se tiene en cuenta que estos medicamentos:

- Pueden administrarse en inmunoterapia o de forma combinada.
- Pueden administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa,
- Pueden tener variadas indicaciones (algunos sitúan la media en 9,8 indicaciones).

Pero lo importante es que medicamentos biológicos, de un tipo u otro, han beneficiado a millones de pacientes, que están viendo como mejoran los resultados en su salud y su calidad de vida.

No obstante, tan positivas expectativas no deberían llevarnos a desconocer que es necesario que transcurra cierto tiempo para que con la práctica clínica se evidencie de modo cierto el pleno éxito de un biológico autorizado.

Pues bien, las garantías que otorga la autorización no cierran el círculo de la calidad, seguridad y eficacia. La autorización es el punto de partida, pero por si sola no basta. Hace falta también un seguimiento postautorización (Avendaño, Cristina, 2016).

Y ello porque con el manejo de los medicamentos biológicos pueden surgir riesgos (inmunogenicidad, efectos cruzados, etc.). Estos riesgos habrá que gestionarlos, exigiendo una trazabilidad estricta y aplicando una farmacovigilancia reforzada.

Pero trazabilidad y farmacovigilancia pueden verse frustradas por factores varios, desde una mala praxis, a la reaparición de brotes, a la concurrencia de varias patologías con la consiguiente polimedicación o a haberse aplicado indebidamente la

---

<sup>9</sup> Documento informativo de consenso. “Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares”. “Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el ámbito de los farmacéuticos. Acceso a los medicamentos en Europa”.

sustitución automática del fármaco prescrito por el médico (cambio impuesto al médico en el entorno hospitalario).

Otro tanto cabría decir de las “combinaciones de biológicos”. Es cierto que los “combo” suelen contribuir a mejorar resultados, pero también podrían encerrar nuevos problemas y riesgos.

Así pues, es imprescindible una visión integrada, integradora y prudente de los medicamentos biológicos para que los avances científicos y tecnológicos sean seguros y respondan con medicamentos que van dirigidos a dianas terapéuticas cada vez más precisas.

### **5.1.2. Innovación sanitaria y medicamentos biológicos: avanzar y hacer partícipes de los logros a los pacientes**

Los medicamentos biológicos son una excelente muestra de hasta dónde puede llegar la innovación en el mundo sanitario.

Pero, ante todo, conviene preguntarse en qué consiste la innovación sanitaria. De entrada, se afirma, con razón, que solo es una auténtica innovación sanitaria aquella que puede mejorar la calidad del sistema sanitario obtener positivos resultados en salud, haciendo frente a visiones catastrofistas, incapaces de hacer frente a las dificultades económicas, técnicas y burocráticas (Campos, Antonio, 2016).

Ahora bien, cuando la innovación sanitaria se refiere específicamente al ámbito farmacéutico, el término innovación es objeto de distintas interpretaciones (Ruiz de Eranchun, Fermín, 2014).

En línea con lo planteado por el Prof. Alvaro Hidalgo (Fundación Instituto Roche, 2017), cabe decir que, por razón de su relevancia, pueden distinguirse cuatro (4) grados de innovación en medicamentos: alta, moderada, baja y nula.

Ejemplos de innovación alta serían una “nueva indicación” o una “mejor identificación del paciente” como receptor de beneficio terapéutico.

Ejemplo de innovación moderada podría ser aquella que permita que se produzcan menores efectos adversos.

Una muestra de innovación baja sería una liberación mejorada.

Para determinar el grado de innovación es necesario disponer de un método de valoración.

Ese método es importante, porque la valoración tendrá consecuencias a efectos de financiar o no un medicamento.

Respondiendo a esta finalidad evaluadora, se presentó en su día el llamado “innovómetro”, que, a solicitud del Ministerio de Sanidad, diseñó la Universidad de Alcalá de Henares, bajo la dirección del Profesor Zaragoza.

Ya se ha aplicado el innovómetro en no menos de 60 casos, pero aún permanece pendiente de incorporación a la normativa farmacéutica, aunque se anunció la posibilidad de implantarlo a través del anunciado Real Decreto de Precios y Financiación.

El innovómetro evalúa dos bloques principales y con el mismo peso en la fórmula:

- El valor de la innovación terapéutica y de seguridad (formado por la suma del valor terapéutico incremental y de la mejora del perfil de seguridad) y
- La repercusión en la terapia y en los recursos asistenciales (que es calculada sumando los aspectos complementarios de la terapia y la repercusión sobre los recursos sanitarios que implica el nuevo medicamento o indicación).

Evaluar medicamentos es una tarea que, una vez efectuada, debería tener una cierta estabilidad, aunque no se excluyesen reevaluaciones posteriores, pero, al menos en España, se aprecia una cierta práctica abusiva, orientada en ocasiones a obstaculizar o ralentizar el acceso a los medicamentos biológicos innovadores por razones económicas.

La innovación en medicamentos forma parte de la política científica de los Gobiernos. En el caso de España el Plan estatal de acción en Salud está integrado en el Plan estatal de Política científica, Técnica y de Innovación, aprobado por el Gobierno para el período 2017-2020.

De otra parte, según un reciente Informe del INE (22/12/17), dedicado a las actividades de biotecnología durante 2016, las aplicadas a la salud humana representaron el 54,6% del total.

Por otro lado, según Farmaindustria, patronal del sector, en 2016 la inversión en I+D farmacéutica creció un 8%, lo que equivale al mayor crecimiento desde 2008 (inicio de la crisis económica).

Este dato confirma la senda de creciente acción investigadora que arrancó en 2014 y consolida a la Industria farmacéutica como líder en I+D industrial, ya que representa el 21% del total.

En concreto la inversión en 2016 fue de mil ochenta y cinco (1.085) millones de euros, aportados por las empresas para proyectos de colaboración con hospitales públicos y privados y centros de investigación, más de la mitad dedicados a ensayos clínicos.

Además, esta política proactiva del sector empresarial se ha traducido en un importante volumen de empleo en favor de los investigadores: 4.402, de los cuales el 86,3% son titulados universitarios.

Cuando la innovación se refiere a medicamentos biológicos, el esfuerzo inversión de las Compañías farmacéuticas es especialmente importante.

En efecto, los Laboratorios han de hacer frente a cuantiosas inversiones (2.500 millones de euros de media) y llevar a cabo ensayos durante un periodo de tiempo muy dilatado (entre 12 y 13 años). Por eso, algunos biológicos llegan a costar hasta 6.000 millones de euros.

Estamos ante inversiones que, por definición, son muy arriesgadas. Así lo confirman los siguientes indicadores de la EFPIA:

- De cada 10.000 moléculas en desarrollo solo una o dos pasarán todos los procesos necesarios para convertirse en un medicamento, lo que equivale a una tasa de éxito del 0,01 o del 0,02%.
- Sólo tres de cada diez medicamentos comercializados generaran ingresos que superen los costes medios de I+D.

Pese a la dimensión de estas magnitudes y pese a su importancia estratégica para la salud de los ciudadanos, las políticas públicas de I+D+i, no suelen implementarse con determinación ni con firmeza a medio y largo plazo. Por el contrario, se percibe, a veces, en las Administraciones una prioridad muy marcada en favor de ralentizar la incorporación de los medicamentos innovadores (en especial los biológicos) por razones financieras y de sostenibilidad de los sistemas públicos sanitarios. Así lo recuerda el Innobarómetro europeo.

En efecto, la Comisión Europea, apunta a la falta de recursos financieros como principal obstáculo para retrasar la introducción de bienes y servicios innovadores.

También el Innobarómetro (2015) denuncia que muy pocas compañías innovadoras reciben apoyo público. Concretamente, el 91% de ellas declara no haber recibido ayudas desde enero de 2011.

Ante las negativas consecuencias que arrastran las políticas ralentizadoras en el acceso a los medicamentos, aumenta el número de quienes piden cambios en estas políticas, que deberían estar dotadas de mayor transparencia y más sensibilizadas con la solidaridad social. No hacerlo, podría conducirnos a un modelo sanitario en el que sea “normal” que determinados medicamentos innovadores solo sean accesibles a unos pocos pacientes en función de su capacidad adquisitiva.

De otro lado, estas políticas ralentizadoras se alejan de los planteamientos que se auspician por las Autoridades comunitarias. Es notorio que desde la EMA se están propugnando medidas justo en la dirección opuesta: establecer procedimientos para acelerar el acceso temprano a biológicos en atención a las características especiales de determinadas patologías.

Las barreras burocráticas al acceso a los medicamentos innovadores no es un problema aislado. Se da en no pocos países. Para denunciarlo, la patronal europea de los medicamentos innovadores (EFPIA) ha promovido un indicador interesante. Es el llamado WAIT (Waiting Access Innovative Therapies).

A tenor de ese indicador WAIT, España cuenta con uno de los peores niveles de acceso a fármacos innovadores en Europa, solo superada por Portugal, Eslovaquia y Estonia.

Las Sociedades Científicas y las Organizaciones de Pacientes denuncian semejante situación.

Para tratar de resolver estas contradicciones y problemas, se insiste en la necesidad de un nuevo modelo de financiación de la innovación: una financiación selectiva, si, pero inequívocamente orientada a resultados.

En los últimos tiempos se han hecho públicos algunos Informes cuyos autores caminan en esta dirección. Nos referimos a Informes difundidos por la Fundación AstraZeneca y por la Fundación Instituto Roche.

El Informe de la Fundación AstraZeneca<sup>10</sup> apunta una serie de recomendaciones metodológicas, articuladas en 20 líneas de actuación, que aparecen distribuidas entre la macro, la meso y la microgestión.

Según este Informe, habría que arrancar de disponer de una metodología de criterios de evaluación explícitos y transparentes y partir de una posición dinámica en cuanto a la innovación en las decisiones de precio y actualización de la cartera de servicios.

Ese proceso habría de ser independiente y participado por todos los implicados en el SNS.

Los criterios deberían ser homogéneos y aplicarse dentro de un nuevo modelo de gobernanza del SNS, de Presupuesto y de contratación del sector público, desarrollado en el marco de una adecuada planificación y coordinación, atento siempre a la información y valoración de resultados.

El otro Informe, el del instituto Roche<sup>11</sup>, parte de otro enfoque: el del profundo cambio en la visión clínica. En definitiva, plantea una “nueva frontera” superadora del dilema innovación versus eficiencia económica. Se trata de ofrecer soluciones desde la llamada Medicina Personalizada de Precisión (MPP).

La MPP ha emergido con gran fuerza y con atractivo para gestores, profesionales y pacientes. De la mano de la Genómica y de la gestión de datos (Big data) la

---

<sup>10</sup> “Financiación de la innovación sanitaria orientada a resultados: es posible en nuestro Sistema Nacional de Salud”. Septiembre 2016.

<sup>11</sup> “Propuesta de recomendaciones sobre una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión”, presentado en 30 de Junio de 2017.

innovación que representa la MPP permite usar los medicamentos con dianas terapéuticas cada vez más exactas. La exactitud puede evitar tratamientos ineficaces y costosos y obtener mejores resultados en salud.

La implantación del modelo de financiación de la innovación atendiendo a los resultados no es algo que convendría estudiar y adoptar (Saorin, Juan Carlos, 2017), (Segu, Lluís et alia) (Van Herck, 2010)

Es ya una cuestión urgente que, como se ha dicho, requiere el compromiso de todos los agentes en base a reglas bien definidas, siempre atentos a la evidencia real.

A partir de esta nueva visión la innovación debería ser un acicate para el progreso sanitario y dejaría de ser aquella pesada carga económica generadora de serios problemas para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Para concluir este epígrafe, parece de interés hacer mención de la posición de quienes defienden que los biosimilares también aportan “nuevas formas de innovar”.

Según un documento publicado por Biosim en 2017 bajo este mismo, título, la utilización de biosimilares ha aportado Innovación en la gestión de la prestación farmacéutica, describiendo cinco vías para ello:

- Permiten tratar al mismo número de pacientes con un menor presupuesto.
- Permiten tratar a un mayor número de Pacientes con el mismo Presupuesto.
- Liberan recursos que contribuyen a que pueda abordarse también la incorporación de nuevos tratamientos a la práctica clínica.
- Aumentan la competencia de precios entre Compañías.
- Incentivan y aceleran la investigación de las Compañías de originales para el desarrollo de nuevas moléculas.

Además, según el mismo documento, durante la fase de investigación y desarrollo hay numerosos puntos en los que los biosimilares contribuyen a la innovación (selección del clon o línea celular de partida, desarrollo y selección del medio de cultivo).

Luego, en la fase de producción, aportan innovación en el uso de materiales y equipamiento de nueva entrada en el mercado y modificación de excipientes.



Finalmente, en la fase de caracterización y verificación de la calidad del producto, han impulsado nuevas técnicas de análisis más precisas.

Así pues, cabría concluir que hay que progresar en la senda de la financiación orientada a resultados y sensible a la innovación que los posibilite.

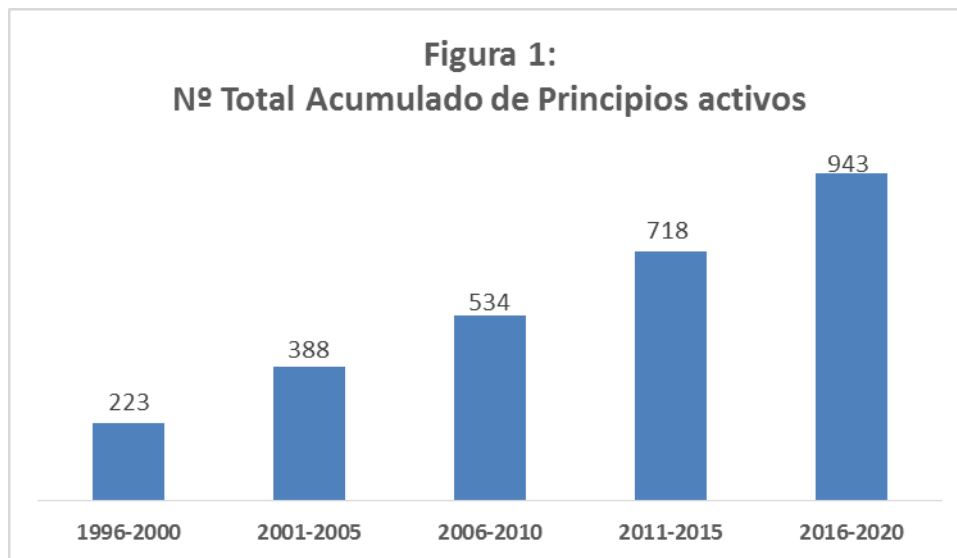
En definitiva, apoyar los medicamentos biológicos, es tanto como apostar por una historia y por un futuro de avances y éxito en innovación y salud.

**Tabla 1: Medicinas en desarrollo para enfermedades "Non-Communicable Diseases"**

Tipo de Enfermedad	Fase I	Fase II	Fase III	Revisión regulatoria	TOTAL
<b>Cancer</b>	1.265	1.507	288	13	<b>3.073</b>
<b>Cardiovascular</b>	128	230	85	7	<b>450</b>
<b>Diabetes</b>	103	132	43	3	<b>281</b>
<b>Respiratorio</b>	123	198	47	2	<b>370</b>

*Fuente: IFPMA 2006*

**Figura 1: Nuevos principios activos (Horizonte 2020)**



Fuente: IMS Health Market Progress 2015

## 5.2. Perspectiva económica

### 5.2.1. Consideraciones generales

Para poder entender y valorar el sentido de buena parte del marco regulatorio aplicable a los medicamentos biológicos es necesario analizar su dimensión económica y, especialmente, la incidencia que su utilización pueda tener en la sostenibilidad del sistema sanitario.

A estos efectos conviene poner el acento en una serie de aspectos básicos, tales como:

- El gasto sanitario total y el gasto farmacéutico.
- Su evolución y previsiones para años venideros.
- La fijación de los precios y los modelos de financiación.
- La política de compra pública.
- La existencia de incentivos o de barreras para los biosimilares y sus efectos sobre la competencia en precios y sobre el grado de penetración en el mercado farmacéutico.

Analizaremos cada una de estas cuestiones, señalando las siguientes tendencias generales:

- El gasto sanitario total en el conjunto de los países que integran la OCDE, se mantendrá bastante estable, pero éste no será el caso de España, que podría crecer cerca de dos puntos por efecto, entre otras causas, del alto envejecimiento de la población. Esto repercutirá en la sostenibilidad del sistema sanitario y propiciará políticas de ahorro/ recorte, argumentadas en base a eficiencia económica
- La participación del gasto farmacéutico en el gasto sanitario total, viene experimentando caídas desde 2009 en casi las 2/3 partes de dichos países. España en este caso se inscribe en esta tendencia. Así lo reflejan los datos y las previsiones, tanto en términos de PIB como en gasto per cápita.
- Dentro del mercado farmacéutico, los biológicos van a seguir creciendo. Llegarán pronto a rebasar el 50% en el ámbito hospitalario.
- Los biosimilares seguirán expandiéndose dentro del mercado de biológicos como consecuencia del vencimiento de patentes y de medidas administrativas de apoyo, aunque el porcentaje de penetración en dicho mercado variará según el tipo de moléculas, las patologías y los países (Peiro García Altes, 2008), (Puig Peiro, 2011), (Smart Pharma Consulting, 2015), (Garatini, L, 2015), (Garrison, LP, 2013), (Hidalgo, Alvaro, 2017), (Morán, N, 2006), (Trujillo, Carlos, 2017).
- La competencia va a permitir rebajas sustanciales en el precio de los biológicos, dependiendo de las políticas de las Compañías fabricantes de biosimilares, de los incentivos que, a modo de apoyo, les otorguen las autoridades sanitarias y de la agilidad comercial y del tipo de respuestas de los Laboratorios fabricantes de originales.
- El mercado de biológicos probablemente se verá sometido a tensiones, fruto de las intervenciones públicas (incentivos, políticas de compras públicas basadas esencialmente en el precio, acciones de formación e información), pero va a seguir creciendo.
- En cuanto a financiación, el sistema de precios de referencia, todavía muy presente en los países de nuestro entorno, va a ir cediendo protagonismo a nuevos modelos en los que la innovación y los resultados en salud acabarán siendo los factores determinantes.

Es en este contexto en el que se van a desarrollar las políticas públicas sobre medicamentos biológicos.

El dilema no es otro que optar por una senda equilibrada entre la eficiencia económica y los resultados en salud o por caminar por una vía esencialmente economicista que “taponase” el acceso de los pacientes a estos medicamentos. Esta última conduciría a los poderes públicos a poner en riesgo los fines de protección social, propios del Estado del Bienestar.

Una cultura del ahorro centrada en crear barreras a los medicamentos innovadores podría producir efectos indeseables en los sistemas sanitarios, ya que no tendría sentido ignorar que, aunque el precio de los biológicos sea elevado, su utilización permite reducir la duración de los procesos asistenciales, evita reingresos hospitalarios, disminuye las bajas laborales y consigue mejores resultados en salud y en calidad de vida de los pacientes.

Además, esos precios pueden reducirse mediante una política de compra pública, basada en la competencia transparente.

### **5.2.2. Los datos que configuran el entorno económico de los medicamentos biológicos**

En primer término, nos referiremos al gasto sanitario para luego ver cómo encaja dentro del mismo el gasto farmacéutico y qué importancia tiene el vinculado a los medicamentos biológicos.

El porcentaje del PIB dedicado al gasto sanitario total (público y privado), en términos de media, se sitúa en los países que integran la OCDE en un 9,3%.

España está ligeramente por debajo de esa media (9,1%), en tanto que Alemania y Francia se sitúan por arriba (un 11,1 y un 11%, respectivamente). En el caso de Italia el porcentaje es muy similar al nuestro.

Muy por debajo de la media figura Estonia con un 6,3 y muy desviado al alza Estados Unidos (16,9%).

**Tabla 2: Gasto sanitario anual (público y privado) en porcentaje sobre el PIB**

País	2010	2012	2014	2015
Alemania	11,0	10,8	11,0	11,1
Austria	10,1	10,1	10,3	10,3
Bélgica	9,9	10,2	10,4	10,4
Dinamarca	10,4	10,3	10,6	10,6
Eslovaquia	7,8	7,7	7,0	7,0
Eslovenia	8,6	8,7	8,5	8,4
<b>España</b>	<b>9,0</b>	<b>9,1</b>	<b>9,1</b>	<b>9,0</b>
Estonia	6,3	5,8	6,1	6,3
Finlandia	8,9	9,3	9,5	9,6
Francia	10,7	10,8	11,1	11,0
Grecia	9,9	8,9	8,3	8,2
Hungría	7,6	7,5	7,2	7,0
Irlanda	10,6	10,1	10,1	9,4
Italia	9,0	8,8	9,1	9,1
Letonia	6,4	6,6	7,1	7,7
Luxemburgo	7,1	6,7	6,3	7,2
Países Bajos	10,4	10,9	10,9	10,8
Polonia	6,4	6,2	6,4	6,3
Portugal	9,8	9,3	9,0	8,9
Reino Unido	8,5	8,5	9,9	9,8
República Checa	6,9	7,1	7,7	7,6
Suecia	8,5	10,9	11,2	11,1
<b>Media de la OCDE (34 países)</b>	<b>9,1</b>	<b>9,1</b>	<b>9,2</b>	<b>9,3</b>

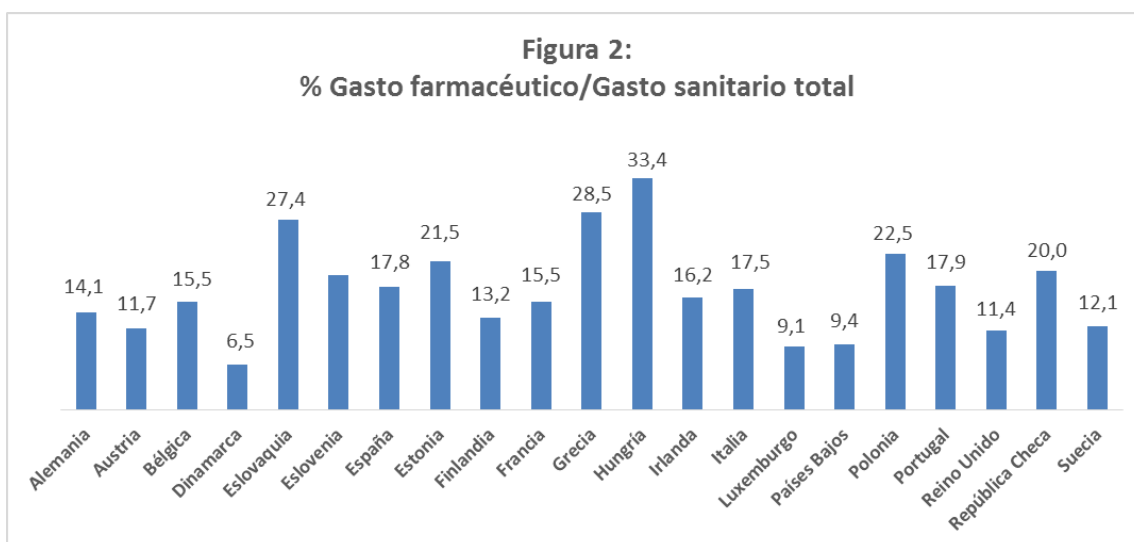
Fuente: OECD Health Data 2016

Para el año 2040 la media global, según OCDE, se estima que se situará en el 9% y la de la Unión Europea en el 8,2. España podría llegar al 11,2%.

La participación del sector privado en el gasto sanitario varía sensiblemente entre los países de la OCDE. En el caso de España, durante la crisis económica ha experimentado un considerable crecimiento hasta llegar al 28% del gasto total, mientras que en el sector público ha ido disminuyendo desde casi un 7% (2008) hasta un 5,6%, que es la previsión para 2018. Sin embargo, la Comisión Europea, estima que en 2050 rebasará el 7% y diez años después podría volver a reducirse en algo más de un punto.

En cuanto al gasto farmacéutico, de entrada, hay que recordar el archiconocido tópico de que es excesivo, tópico que no confirman los datos de la OCDE (2016). En base a ellos, puede afirmarse que, con algunas excepciones, desde 2009 el gasto en medicamentos registra una tendencia a la baja, tendencia que comparte España.

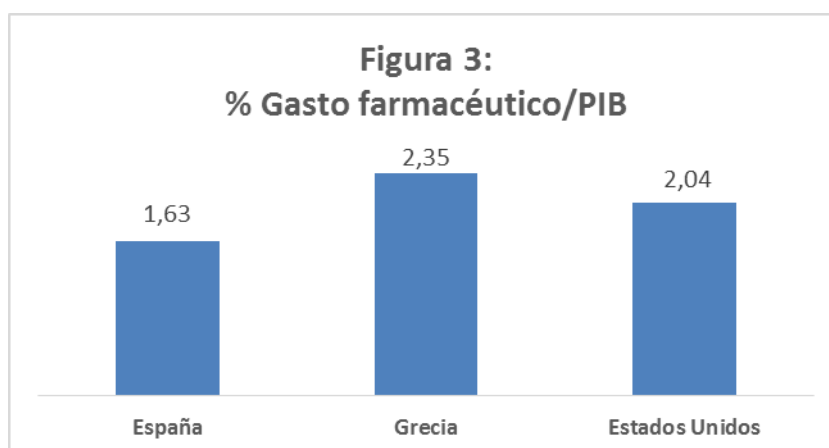
**Figura 2: Gasto farmacéutico anual como porcentaje del Gasto sanitario total en países de la OCDE**



Fuente: OECD Health Data 2013

Nuestro país dedica a medicamentos una cifra relativamente modesta: el 1,63 del PIB, muy lejos, por ejemplo, de Grecia (2,35%) o de USA (2,04%).

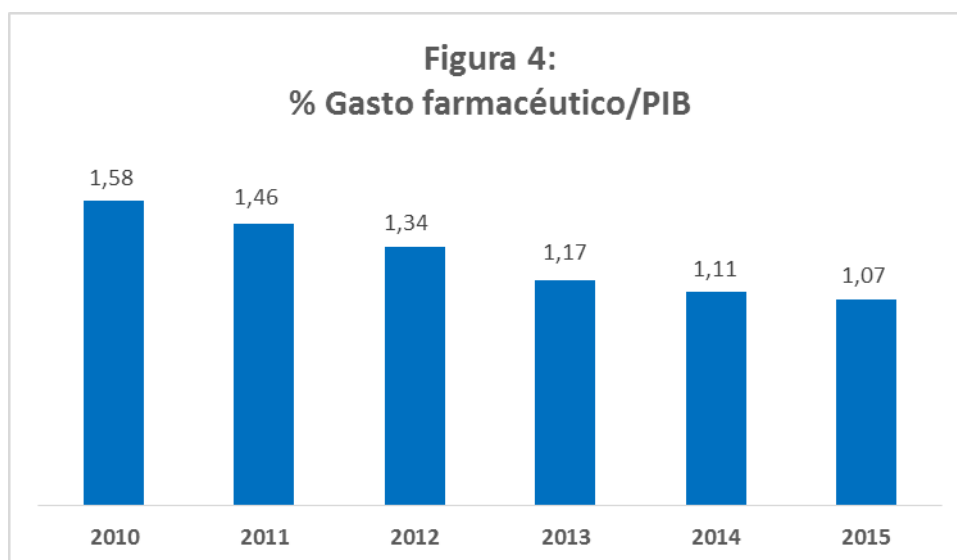
**Figura 3: Gasto farmacéutico anual como porcentaje del PIB**



Fuente: OECD Health Data 2016

Pero, si referimos este gasto al sector público, el porcentaje era del 1,07 en 2015. En el periodo 2010-2015 pasó del 1,58% al 1,07%. En euros hemos pasado en dicho periodo de 16.588 a 12.633.

**Figura 4: Gasto farmacéutico público total anual como porcentaje del PIB**



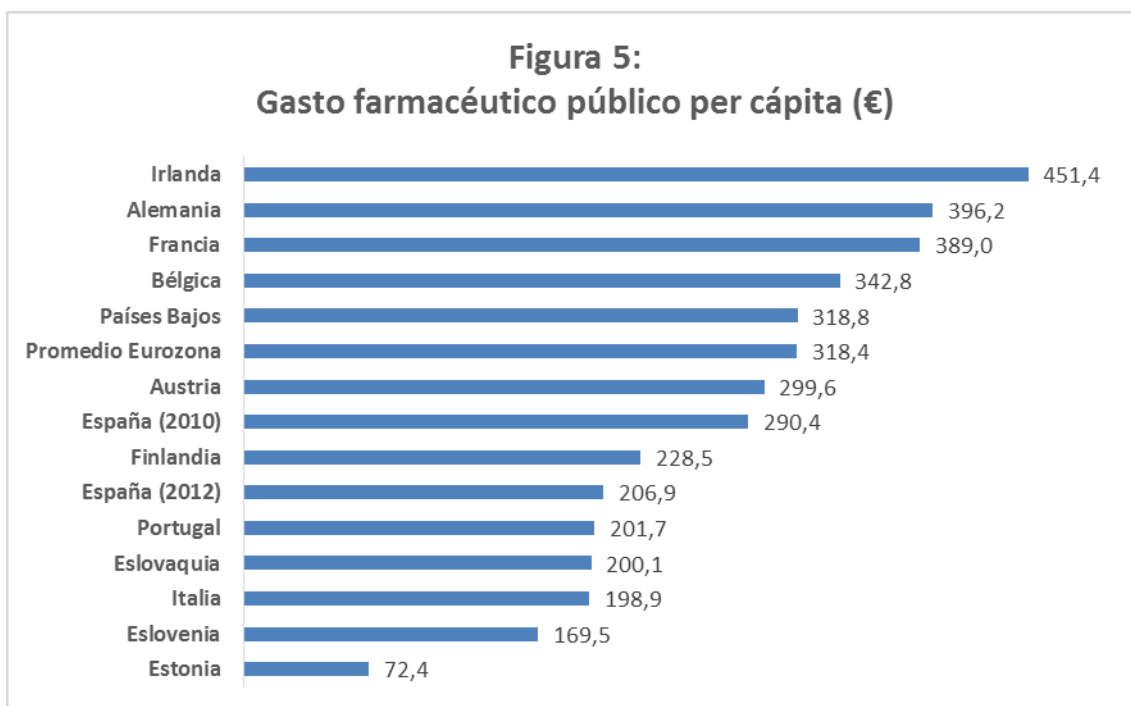
(\*) Datos estimados para 2013, 2014 y 2015.

Fuente: Farmaindustria

No obstante, hay quienes opinan que, al menos en España, volvería a registrarse un escenario de crecimiento. En este caso está un reciente Informe de la Escuela de Negocios EAE, según el cual el gasto farmacéutico volvería a aumentar y hacia 2020 podría volver a estar al mismo nivel que al inicio de la crisis (16.700 millones euros) e incluso, bajo ciertas condiciones, por encima (23.470 millones de euros).

En cuanto al gasto farmacéutico per cápita en el sector público en la zona euro, la posición de España está situada en la zona baja con tendencia a disminuir: de 302 euros en 2012 ha pasado a 268,8 euros en 2015.

**Figura 5: Gasto farmacéutico público per cápita en la UE (Zona Euro) - Año 2010**



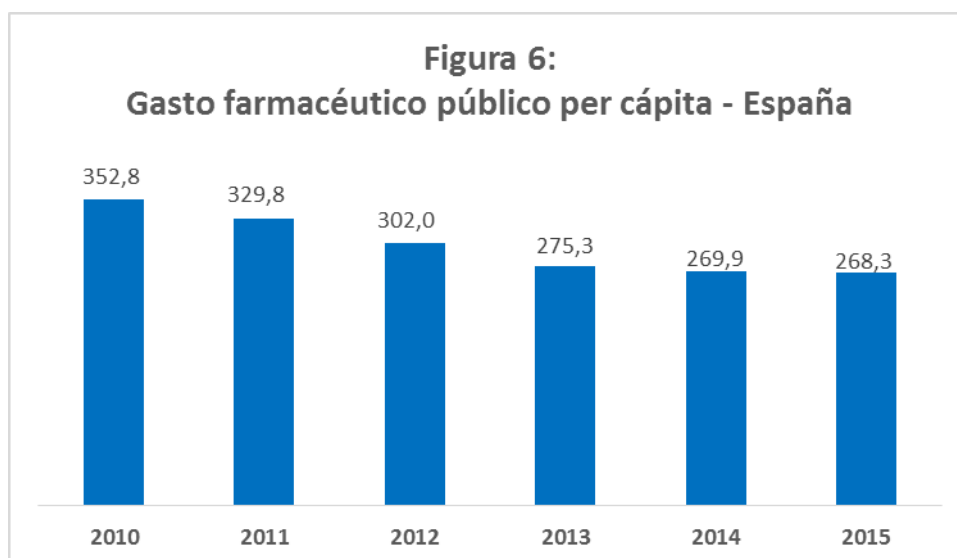
*Fuente: Farmaindustria*

Frente a estas tendencias “bajistas”, la participación de los medicamentos biológicos en el mercado farmacéutico global es sensiblemente creciente. Según IMS, entre 2002 y 2017, ha pasado del 11% al 20% a nivel global. En España los biológicos ya representan el 25% del gasto farmacéutico y casi el 50% del hospitalario.

Para el año 2017 se estima que, a nivel mundial, los medicamentos biológicos habrían generado ventas por importe de 166.000 millones de dólares.



**Figura 6: Gasto farmacéutico público total per cápita - España**



(\*) Datos estimados para 2013, 2014 y 2015.

Fuente: Farmaindustria e INE

Pero en el próximo futuro este mercado se verá afectado por la caducidad de bastantes patentes. Así, en la Unión Europea, 12 originales, que en 2014 tuvieron ventas por importe superior a 78.000 millones de euros, habrán perdido su patente en 2020. Paralelamente crecerán los biosimilares, aunque no de forma homogénea, y se generan ahorros para los sistemas sanitarios.

Ciertamente, medir el impacto de los biosimilares en términos de ahorro, no es cuestión pacífica y su montante puede variar en función de diversos factores (bajada de precios de los originales, descuentos, incentivos, tipo de biosimilar, tipo de indicación, grado de aceptación de médicos y pacientes).

En el estudio de Houstein *et alia* (2012) se estima que el ahorro, en Europa podría oscilar entre 11.800 y 33.400 millones de euros.

Las estimaciones para USA aún son más imprecisas. Según recuerda el Profesor Alvaro Hidalgo, los ahorros oscilarían entre los 3.600 y los 378.000 millones de dólares, oscilación que algunos vinculan a la incertidumbre del marco regulatorio.

Refiriéndonos a España, se estima que el 78% del ahorro entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los originales para resistir la competencia en precios de los biosimilares.

En cuanto a las previsiones para el próximo futuro, el ahorro estimado para el SNS entre 2017 y 2020 ascendería, según el Profesor Alvaro Hidalgo, a 1.965 millones de euros, aunque el ahorro sea asimétrico según las CCAA. Por tipos de biosimilares, los que generan mayor ahorro son los MAB (el 46% del ahorro).

Por patologías, las que se están mostrando más susceptibles de generar ahorros son cáncer, psoriasis, artritis reumatoide y diabetes.

Ahora bien, ahorro en medicamentos biológicos no significa necesariamente menores costes para el sistema sanitario, ya que su mayor uso puede contribuir a ganar en eficiencia para el sistema sanitario, porque los biológicos, en su conjunto, contribuyen a reducir la duración de los procesos asistenciales, evitan reingresos hospitalarios, disminuyen la presión asistencial y reducen las bajas laborales y el gasto en prestaciones por Incapacidad Temporal.

De otra parte, sin negar los ahorros en medicamentos innovadores, sería necesario evitar que los medicamentos biosimilares acabasen generando un indeseable “repliegue” de los medicamentos biológicos originales.

Por el contrario, tal y como algunos plantean, los ahorros podrían aplicarse, entre otras cosas, a financiar innovación y mayor impulso al desarrollo de la biotecnología, lo cual, a su vez, produciría un muy positivo impacto en la economía, en el empleo y en las cuentas públicas.

En efecto, nuestro sector biotecnológico genera de modo directo e indirecto una renta de 90.000 millones de euros (8,6% del PIB (Informe anual de Asebio, 2015) y aporta al empleo 930.000 puestos de trabajo a través de 2.981 empresas, preferentemente ubicadas en Cataluña, Madrid y Andalucía

Pues bien, según un reciente Informe del INE (22/12/2017), el 54, 6% de las actividades biotecnológicas se dedican al sector salud.

En cualquier caso, a la hora de fijar políticas de gasto en medicamentos biológicos y de definir incentivos o limitaciones, es importante que los responsables públicos den respuesta a una serie de cuestiones, tales como:

- ¿Cómo saber si los medicamentos realmente valen lo que cuestan?
- ¿Cuál debería ser la relación coste/beneficio?
- ¿Cuál debería ser el impacto de las patentes sobre el precio?
- ¿Cómo abaratar los costes de I+D? ¿Cabría promover para ello los ensayos clínicos compartidos por varias Compañías?
- ¿Cómo retribuir la inversión en I+D?
- ¿Dónde fijar el punto de equilibrio entre lo que se pide al medicamento innovador y lo que se le está ofreciendo al biosimilar?
- ¿Cómo ganar en transparencia al fijar el precio de los biológicos, tan diferente según los países, y si los biosimilares podrían bajar en porcentajes parecidos a los genéricos?

Las respuestas de los responsables públicos no siempre están definidas de modo preciso ni estable, a diferencia de las empresas fabricantes de biológicos originales y de biosimilares.

Así, las Compañías de biosimilares entienden que el paralelismo con los genéricos no es aceptable, ya que para el desarrollo de un biosimilar se necesita más tiempo (7/8 años) y una inversión que puede llegar a los 250 millones de euros., mientras que para un genérico bastarían 2 millones.

Según los fabricantes de medicamentos biológicos originales, es patente que estos medicamentos requieren inversiones muy elevadas, además un dilatado tiempo de investigación (12/13 años). Según Farmaindustria, el coste medio de la investigación y desarrollo de un nuevo biológico ascendía en 2016 a 1.900 millones de euros, cifra que, según opinan algunas Compañías, podría llegar a los 6.000 millones, magnitudes todas ellas que, dada la incertidumbre de los resultados de la investigación, será difícil ver compensadas en el mercado farmacéutico.

Según la EFPIA (Federación Europea de la Industria Farmacéutica), de cada 10.000 moléculas en desarrollo solo 1 o 2 pasarán todos los procesos para convertirse en un medicamento. Además, de cada 10 medicamentos comercializados sólo tres (3) generarán ingresos que superen los costes medios en I+D.

Todo ello explicaría, en buena medida, los precios elevados de los biológicos y las dificultades de los sistemas sanitarios para poder financiarlos, más aún si tenemos en cuenta su creciente utilización. Baste decir que, según algunas estimaciones, el coste pagado por el sistema sanitario por medicamentos innovadores se habría multiplicado por cuatro (4) en sólo diez (10) años.

Sin perjuicio de ello, sería muy conveniente un esfuerzo mayor por parte de las Compañías para exponer ante los ciudadanos los criterios y argumentos que dan base al nivel alto de los precios.

Pese a todo, la carrera de los biológicos no se ha frenado y siguen apareciendo de modo constante otros nuevos. Es significativo que en el marco del Horizonte Europeo 2020, concretamente entre 2016 y 2020, se prevén 225 nuevos principios activos.

Volviendo a los precios, el debate no se limita a su habitual alto importe. Un nuevo frente de críticas se centra en la constatación de una notable diferencia de precios según los países. En un estudio del Lancet Observer, se apunta que en algunos medicamentos (p.ej., los oncológicos) la diferencia entre países puede llegar a ser del 388%.

Por ello, no es de extrañar que el debate a nivel político se centre en reclamar mayor transparencia en la fijación de los precios y mayor moderación. Es este un tema muy presente, tanto en la UE como en USA.

En el ámbito de Instituciones comunitarias, hay que destacar el llamado "Informe Cabezón" (es el apellido de la europarlamentaria proponente)<sup>12</sup>.

En él se defiende la aprobación de un paquete de 21 recomendaciones, entre las cuales figura la propuesta de un sistema europeo de evaluación, que, a estos efectos, permita calcular el valor añadido de los medicamentos en comparación con las mejoras alternativas disponibles.

Este sistema debería hacer posible la armonización europea de los criterios sobre precios y reembolsos.

---

<sup>12</sup> Informe sobre opciones de la Unión para mejorar el acceso a los medicamentos (2016/2057 (INI)).

Según el Informe Cabezón, sería necesario determinar cuál sea el nivel real de innovación que aporta un medicamento y cuál la relación coste-beneficio.

Ahora bien, esto no significa que el Informe Cabezón se muestre partidario de establecer como modelo el precio único europeo. Y ello, porque aceptar el precio único frenaría la competencia y, a la postre, perjudicaría el objetivo de reducir precios.

A este mismo razonamiento responde la Sentencia que dictó en su día el TJUE, que, consideró como contrario al Derecho comunitario el modelo alemán de los precios uniformes.

Fuera de Europa, el Senado de USA, preocupado por los precios, convocó en el otoño de 2017 a los líderes de la industria farmacéutica para estudiar medidas contra el alza de los precios, apuntando para ello a la expansión de los biosimilares, junto a otras medidas.

La Asociación Americana de Medicamentos Accesibles (AAM) explicó ante los senadores que, fomentando el uso de biosimilares y genéricos, se podría lograr un ahorro de 11.400 millones de dólares USA.

Pero a un lado y a otro del Atlántico, lo que parece evidente es que, para reducir precios, debería garantizarse la competencia entre biológicos originales y biosimilares.

En este sentido se pronuncia el Profesor Félix Lobo, según el cual es conveniente estar atentos ante medidas de intervención de los precios, que, por ser contrarias a la competencia, habría que valorar como una anomalía en el funcionamiento del mercado farmacéutico. Alterar este principio, según él, sólo sería aceptable cuando la competencia por razones excepcionales no fuese posible.

En cualquier caso, la vía de la competencia, que, en principio, es la dotada de mayor transparencia, habría de entenderse desde un enfoque amplio; esto es, no limitándola a los precios. La calidad debe contar y mucho. En este sentido, la Directiva comunitaria 24/2014, es muy clara y también lo es la Ley 9/2017, de 8 de noviembre de Contratos del Sector Público. El precio no debe valorarse por encima del 50% a la hora de las adjudicaciones.

Por su parte, según la Comisión Europea, a día de hoy, la contribución de los biosimilares a la reducción de precios es aún reducida, además de desigual, en función de los productos y de los Estados Miembros, aunque espera que la generación de ahorro, con el tiempo, irá siendo mayor.

Así, si en la actualidad en la UE hay 35 biosimilares autorizados, correspondientes a 12 principios activos (de los cuales 7 corresponden al primer semestre de 2017), de aquí al año 2020 este número se incrementará considerablemente por la pérdida de patentes.

Entre 2012 y 2020 la pérdida de patentes afectará tanto al mercado de biológicos: 1.500 millones de euros en el mercado hospitalario y 110 millones en el extra hospitalario.

En este contexto la velocidad de cruce en las autorizaciones de biosimilares algunos expertos la consideran excesiva, generando además cierta desconfianza en algunas Sociedades Científicas.

Para superar esa desconfianza se reclama más tiempo para una mayor evidencia y, según señala César Hernández, mayor acuerdo entre todas las partes implicadas.

A diferencia de la Unión Europea, en USA el mercado de biosimilares evoluciona de modo lento, dentro de un marco regulatorio muy protector de las patentes. En la actualidad sólo hay 6 autorizaciones, habiéndose producido la primera de ellas en 2015.

Otra cuestión es cómo articular los mecanismos para la financiación de los biológicos, especialmente una vez vencida la patente.

Es habitual en este punto referirse a la aplicación del sistema de precios de referencia (SPR), muy ampliamente seguido en la Unión Europea, tal y como reconoce un reciente Informe de la Fundación Weber. Según este Informe, los SPR en Europa responden a criterios diferentes:

- Unos (Francia y Alemania) aplican la referencia terapéutica (compara entre grupos terapéuticos ATC4),
- Otros (p.ej., España) comparan por principio activo ATC5.

En cualquier caso, hasta los defensores del SPR reconocen que este modelo, que ya se ha quedado un tanto obsoleto, plantea problemas considerables a la hora de aplicarlo a los medicamentos biológicos, especialmente cuando se utiliza la modalidad de grupos terapéuticos equivalentes.

En Alemania este sistema fue muy contestado por los pacientes. Y es que no es tarea fácil ni exenta de riesgos formar agrupaciones homogéneas con biológicos, que siempre son más o menos diferentes entre sí. A veces, los legisladores no lo tienen en cuenta, lo que ha merecido el reproche de los Tribunales, reflejado en sus Sentencias.

España es una muestra de ello. En efecto, la Sentencia del Tribunal Supremo, de finales de Julio de 2017, anuló la Orden de Precios de Referencia de 2014, poniendo en cuestión la clasificación ATC a los efectos de formar conjuntos de referencia. Y es que nuestro país necesita un nuevo marco regulatorio sobre precios y financiación de los medicamentos, en especial de los biológicos.

El precepto básico a día de hoy es el artículo 92 de la Ley de Garantías (Texto Refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015).

Según dicho precepto, la financiación pública ha de ser selectiva, teniendo en cuenta criterios generales, objetivos publicados y, concretamente los siguientes:

1. Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías.
2. Necesidades específicas de ciertos colectivos.
3. Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio incremental del mismo, teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
4. Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS.
5. Existencia de medicamentos y otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste del tratamiento.
6. Grado de innovación del medicamento.

Aunque estos principios, una vez aplicados por la Comisión Interministerial de Precios, son básicos para todo el SNS, lo cierto es que los mismos se “gestionan” de forma heterogénea por las CCAA (por ejemplo, con reevaluaciones, protocolos, guías, algoritmos, etc.). Esto está acarreando consecuencias muy negativas para que la accesibilidad a los medicamentos biológicos se produzca en condiciones de equidad y de igualdad territorial.

Para corregir esta situación sería muy útil la aprobación del tan traído y llevado Proyecto de Real Decreto de Precios y Financiación, que debería salir cuanto antes de la agenda de cambios normativos pendientes. Con este futuro Real Decreto se pondría punto final al vigente RD 177/2014 y se abriría nuestra legislación a nuevos y más eficientes modelos de financiación.

Sin embargo, estas expectativas no se han visto hasta ahora confirmadas y, por ello, los sucesivos borradores y anteproyectos del citado Real Decreto no han concitado adhesiones. Por el contrario, han sido muy criticados por su marcado continuismo. Así, por ejemplo, nada dicen del pago por indicaciones, por combinación de fármacos, por resultados, por riesgo compartido, en función de un techo de gasto, etc.

Además, el Proyecto de Real Decreto perpetúa un sistema de financiación y precios, que adolece de opacidad y de demasiados elementos de discrecionalidad administrativa. Así lo han valorado en sus dictámenes el Consejo de Estado<sup>13</sup> y la Comisión de Mercados y Competencia<sup>14</sup>.

De otra parte, en el caso de los medicamentos biológicos, originales y biosimilares, la futura regulación del anunciado Real Decreto de Precios se muestra silente a la hora de resolver el importante problema que plantea la aplicación del artículo 98 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Este precepto prevé expresamente la aplicación del SPR a los biosimilares, a pesar de dicho sistema conlleva la sustitución automática del medicamento prescrito por el medicamento más barato, lo que no parece coherente ni compatible con lo dispuesto en el 89.5, párrafo final, que, en esta materia, remite a reglas específicas de sustitución de los biológicos.

Como es notorio, esas reglas específicas son las contenidas en la Orden SCO 2874/2007, que prohíbe la sustitución automática de los biológicos<sup>15</sup>.

---

<sup>13</sup> Dictamen 167/2014 (Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el asiste a Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios.

<sup>14</sup> Informe de 12 de Diciembre de 2015.

<sup>15</sup> Artículo único (medicamentos no sustituibles), apartado 1,a) de la Orden SCO 2874/2007, de 28 de Septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción en la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de



A pesar de todo, las sucesivas Órdenes de Precios de referencia, han aplicado a algunos biosimilares el SPR; cierto es que estas Órdenes han sido objeto de sucesivas anulaciones<sup>16</sup>. La última publicada es de 2017 y ha sido criticada, porque en el fondo no parece muy receptiva a los criterios del Tribunal Supremo<sup>17</sup>

Si el legislador persistiera en la aplicación del SPR a los medicamentos biológicos, podría darse salida a este problema estableciendo en el futuro Real Decreto de Precios y Financiación un modelo “ad hoc” para los biosimilares, parecido al francés.

En efecto, la legislación francesa da acogida a un modelo específico, muy interesante, que, a estos efectos, separa genéricos (el “repertoire”) y biológicos (“listas”).

Tales listas ofrecen información a los médicos a modo de guía clínica, incluyen referencia a precios y, en principio, no imponen prescripción. Queda a salvo el criterio del clínico, que puede excluir por escrito la sustitución.

Pero ante el modelo SPR las empresas españolas de biosimilares se muestran reacias, y prefieren apoyar un sistema distinto basado en establecer medidas y ventajas específicas para dichos fármacos, tales como:

- Cuotas de mercado (como objetivo o con carácter vinculante).
- Mantener durante un tiempo su precio sin bajadas (para paliar la competencia de los originales).
- Exclusividad o, al menos, prioridad de los tratamientos con biosimilares para pacientes “naive” (nuevos).
- Precios seleccionados (salida de precios de referencia de los biológicos con patente vencida y precio superior al que acuerde la Comisión Interministerial de Precios, según lo inicialmente regulado por Real Decreto Ley 9/2011 y luego por Real Decreto Ley 16/2012, artículo 93 bisutería).
- Compras centralizadas hospitalarias (que requerirían cláusulas para que no sean incompatibles con el principio de individualización (conformidad del médico e información del paciente).

---

Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios: “... no podrán sustituirse en el acto de dispensación, sin la autorización expresa del médico prescriptor...los medicamentos biológicos(insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos”.

<sup>16</sup>Sentencia del Tribunal Supremo STS 2961/2017 (número de recurso 4355/2015).

<sup>17</sup> Orden SS/1157/2017, de 28 de Septiembre, por la que se procede a la actualización en 2017 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

- Acuerdos Marco, que es un instrumento flexible, según Alberto Dorrego, pero cuya regulación (Ley 9/2017, de 8 de Noviembre, de Contratos del sector público) resulta deficiente para el sector sanitario (no incluye criterios específicos sanitarios de evaluación, distintos del precio).
- Programas públicos de formación de los médicos y de información de los pacientes (para superar actitudes de desconfianza en torno a posibles efectos indeseados del intercambio de biosimilares con biológicos originales o por riesgo para la trazabilidad y para la continuidad de los tratamientos).
- Incentivos económicos a los médicos prescriptores que, por cierto, no serían jurídicamente objetables desde la perspectiva comunitaria<sup>18</sup>.

Por su parte, las empresas innovadoras insisten en la necesidad de preservar la competencia en precios, la libertad de prescripción, la información al paciente, la no sustitución automática y, en algún caso, la conveniencia de establecer medidas para que las rebajas derivadas de los bajos precios de los biosimilares sean paulatinas. Sería establecer un sistema precedido al de precios ponderados, regulado en el artículo 4 del RD 177/2014. A este sistema algunos le denominan “precios modulados”.

También estas empresas defienden que se cambie el SPR por otros modelos orientados a la “financiación por resultados”, lo que permitiría una forma más ventajosa, eficaz y transparente de incorporar medicamentos innovadores a la financiación pública.

Destacados expertos (entre ellos Lopez Casanovas) coinciden en distinguir a efectos de financiación entre precios para productos innovadores y no innovadores, afirmando que la consolidación del gasto sanitario no debería ir en contra de los productos innovadores.

Para avanzar en nuevos modelos y así “orientar la financiación a resultados”, según el Profesor Alvaro Hidalgo, harían falta:

- Corresponsabilidad y compromiso de todos los agentes.
- Marco regulatorio coordinado, transparente y estable.
- Reglas bien definidas y plazos explícitos.

---

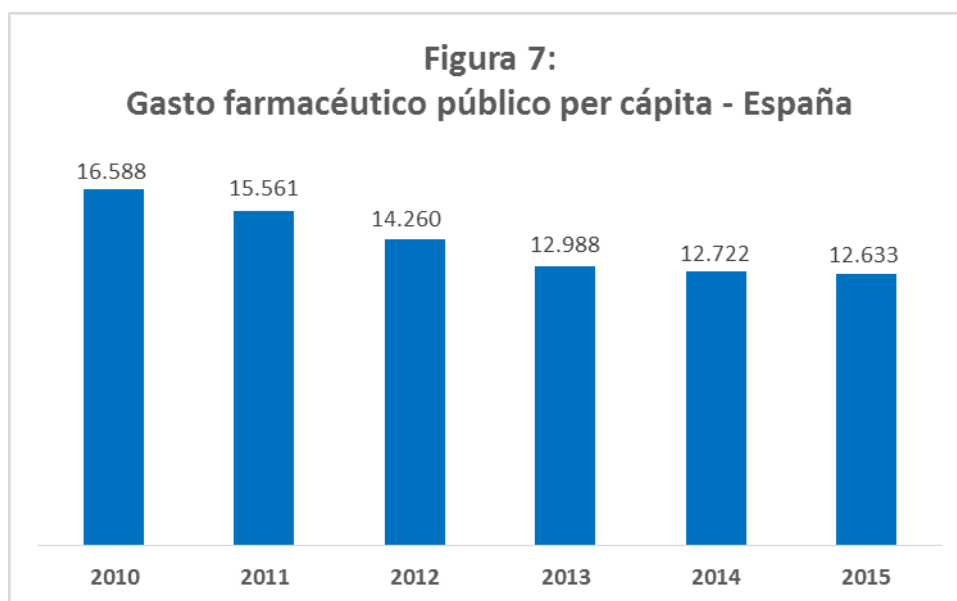
<sup>18</sup> Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (asunto C62/09, Abril 2015).

- Recoger y utilizar evidencias de la vida real.
- Sistemas de información robustos y dinámicos (registros de pacientes).
- Superar determinadas barreras (costes administrativos, agentes con normas diferentes, accesibilidad, acuerdos atomizados, etc.).
- Implantar este modelo de forma gradual.

Otras modalidades innovadoras que se plantean para mejorar la financiación son las siguientes:

- a) Financiar en base al valor del medicamento, lo que puede llevarnos a:
- Diferenciar precio en función de las indicaciones, porque el valor del medicamento varía según cuales sean aquellas. El beneficio clínico es distinto. Hungría y Bélgica tienen implantado ampliamente este modelo, en tanto que Italia tiene 26 medicamentos reembolsados de acuerdo con este criterio, que también han hecho suyo como proyectos piloto Francia y Reino Unido.
  - Tener en cuenta que el valor aportado no es igual si el biológico se utiliza combinado con otros medicamentos o de modo individual.
  - Contemplar conjuntamente indicaciones y resultados.
  - Tener en cuenta el coste del tratamiento total.
  - Utilizar acuerdos de riesgo compartido.
  - Fijar un techo máximo de gasto.
  - Implantar Fondos específicos por patología.
  - Promover ATE's ("alternativas terapéuticas equivalentes", en las que incluso se cambia el principio activo al margen del médico).

**Figura 7: Gasto farmacéutico público total anual - España**



(\*) Datos estimados para 2013, 2014 y 2015.

Fuente: Farmaindustria e IMS

A algunos de estos modelos nos referiremos a continuación con mayor detalle.

El modelo de acuerdo de “riesgo compartido”, bien acogido por diversas CCAA, minimiza incertidumbre en resultados en salud, controla el impacto presupuestario y favorece la colaboración público-privada.

Hay interesantes experiencias en Francia, Italia, Alemania, Inglaterra y Portugal. No obstante, hay que reconocer que su puesta en práctica requiere disponer de buenos sistemas de información, entre los cuales destacan los registros de pacientes, cuyo funcionamiento, a día de hoy, es muy mejorable. Los que existen responden a criterios un tanto heterogéneos, porque carecen de regulación.

En cuanto a la financiación en base a “Fondos específicos” (como el de la hepatitis C en España o el Cáncer Drug Fund en Inglaterra), podría ser útil en casos excepcionales, pero su generalización sería negativa, ya que acabarían rompiendo la cohesión del SNS y daría lugar a inequidades.

El modelo de “techo de gasto” aporta mayor certidumbre para la Administración y para la Industria, pero realmente sólo es aplicable para determinados tratamientos dirigidos a patologías de epidemiología bien conocida y estable.

Por cierto, el Tribunal Constitucional, con ocasión de un recurso de la Junta de Andalucía, contra la Ley Orgánica de Financiación Autonómica (LOFCA)<sup>19</sup>, se ha pronunciado favorablemente a los techos de gasto sanitario y farmacéutico, que en ocasiones han sido impuestos por el Estado a las CCAA.

Al final, para inclinarse por uno u otro de estos modelos, habría que examinar cuál de ellos es más ventajoso para la sostenibilidad del SNS, evaluando para ello, como señala Álvaro Hidalgo, coste/beneficio, coste/efectividad, coste/utilidad o minimización de costes. Para ello, como método de evaluación, cabría utilizar unidades monetarias, unidades clínicas, cantidad y calidad de vida o efectos equivalentes.

Ahora bien, la sostenibilidad del sistema sanitario, aspecto sustancial a la hora de decidir la financiación de medicamentos, como señala López Casasnovas, no debería entenderse como un mero dato político (porcentaje del PIB que el Parlamento decide que vaya a Sanidad), sino que fundamentalmente habría de ligarse a la financiación sanitaria y, en concreto de los medicamentos.

A partir de una visión como esta habría que valorar el contenido del artículo 92 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio)<sup>20</sup>, un tanto descriptivo, casi exhaustivo.

---

<sup>19</sup> Sentencia de 9 de junio de 2016 en el recurso de inconstitucionalidad número 1959-2014 contra la Ley 27/2013, de 27 de Diciembre, de Racionalización y Sostenibilidad de la Administración Locales.

<sup>20</sup> Artículo 92. Punto 1, párrafo tercero: “La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada, teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:

- a) gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías que resulten indicadas
- b) necesidades específicas de ciertos colectivos
- c) valor diagnóstico, de control, de tratamiento, prevención, alivio o compensación de una discapacidad
- d) valor social del producto sanitario y beneficio clínico incremental del mismo, teniendo en cuenta su relación coste/efectividad
- e) existencia de productos sanitarios u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste del tratamiento”.

A pesar de ello, la Ley incurre en un olvido muy relevante: cómo llevar a cabo la medición de los resultados en salud. En un Seminario celebrado en septiembre de 2017 en el marco de la UIMP, quedó remarcada esta omisión, que habría que subsanar por razones estratégicas para el sistema sanitario y para los pacientes.

A falta de un modelo definido legalmente, Farmaindustria se ha ofrecido a liderar proyectos piloto. Algunos proyectos internacionales ya caminan en esta dirección (Instituto Karolinska, Boston Consulting Group, Harvard).

A la vista de lo expuesto, parece que se hace necesario poner énfasis en las siguientes cuestiones:

- Clarificar qué se entiende por ahorro y qué por coste cuando nos referimos tratamientos con medicamentos biológicos.
- A qué tipo de costes nos debemos referir (sólo al precio o al precio y resultados en salud).
- Establecer indicadores objetivos a efectos de valorar los costes.
- Promover políticas que impulsen las inversiones en innovación.
- Eliminar artificiales barreras burocráticas al acceso de los pacientes a medicamentos innovadores y garantizar que dicho acceso se produzca en condiciones de igualdad territorial.
- Favorecer la implantación de nuevos modelos de financiación.
- En caso de aplicar el SPR, adecuarlo a las características específicas de los medicamentos biológicos, respetando sus reglas específicas de sustitución e intercambiabilidad.
- Evitar que la intervención de los precios equivalga a ausencia de competencia.
- Mejorar la política de compra pública centrada en exceso en la negociación de precios.

---

Luego, en el punto 8 de este mismo artículo se dispone que “ Para la decisión de financiación de nuevos medicamentos, además del correspondiente análisis de coste/efectividad y de impacto presupuestario, se tendrá en cuenta el componente de innovación, para avances terapéuticos indiscutibles por modificar el curso de la enfermedades mejorar el curso de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención y su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud sí, para un mismo resultado en salud, contribuye positivamente al Producto Interior Bruto”.

### 5.3. Perspectiva jurídica

#### 5.3.1. Consideraciones generales: fuentes normativas

Aunque los medicamentos biológicos comenzaron a desarrollarse a mediados de los años 70, fue al inicio del siglo XXI cuando, al extenderse su uso, se hizo necesaria una regulación específica.

Fue la Unión Europea la que ha tenido la iniciativa a la hora de construir el primer marco regulatorio para estos medicamentos y lo hizo tomando como referencia a los biosimilares.

El objetivo que anotó dicho marco regulatorio no fue otro que el de impulsar la utilización de los biosimilares por razones económicas, estableciendo para ello requisitos y procedimientos específicos que permitiesen ofrecer una imagen nítida de seguridad, de calidad y de eficacia.

Esas reglas específicas han ido apareciendo a través de sucesivas Directivas y Reglamentos, comenzando por la Directiva 2001/83/CE<sup>21</sup> y luego el Reglamento (CE) 726/2004: por el que se establecen los 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 los Medicamentos (EMA)<sup>22</sup>.

Dentro de este conjunto de normas comunitarias también merecen especial mención la Directiva 2012/52/UE, sobre recetas<sup>23</sup> y en materia de farmacovigilancia la Directiva 2010/84/UE y el Reglamento (UE) 1027/2012<sup>24</sup>.

---

<sup>21</sup>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.

<sup>22</sup> Su artículo 1 establece que lo dispuesto en el mismo “no afectará a las competencias de las autoridades de los Estados Miembros en materia de fijación de los precios de los medicamentos, ni en lo relativo a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad o de los regímenes de seguridad por motivos sanitarios, económicos y sociales. En particular, los Estados Miembros podrán seleccionar entre los elementos que figuren en la autorización de comercialización, las indicaciones terapéuticas y tamaños de envase que sus organismos de seguridad social vayan a cubrir”.

<sup>23</sup> Directiva de Ejecución 2012/52/UE de la Comisión, de 20 de Diciembre de 2012, por la que se establecen medidas para facilitar el reconocimiento de las recetas médicas expedidas en otro Estado Miembro. Se trata de dar efectividad al artículo 11, apartado 1, de la Directiva 2011/24/UE. Pone el acento en la información a los pacientes sobre los elementos que deben figurar en estas recetas, que detalla en su Anexo (identificación del paciente, autenticación de la receta, identificación del profesional sanitario prescriptor e identificación del medicamento o producto sanitario recetado).

Como complemento de esta normativa, la EMA a partir de 2006 ha aprobado una serie de guías o directrices. De ellas unas tienen carácter general, en tanto que otras se refieren a medicamentos específicos. La más reciente es de 2014. Todas son objeto de revisión periódica.

El marco normativo aplicable en el ámbito europeo no termina ahí, ya que determinadas materias han quedado reservadas a las legislaciones de los Estados Miembros. Tales materias son la sustitución, la intercambiabilidad, la fijación de precios, las modalidades de financiación, los envases y el acceso a prestaciones (del seguro de enfermedad).

Pero la legislación de los Estados miembros refleja sensibles diferencias, como tendremos ocasión de comprobar más adelante.

Volviendo a la normativa comunitaria, hay que destacar que buena parte de sus principios han sido adoptados por la legislación de terceros países, tan distintos como el australiano, japonés, malayo, coreano, canadiense o israelí.

No es este el caso de Estados Unidos, cuya legislación responde a una orientación jurídica propia. Tiene un carácter marcadamente proteccionista en favor de las patentes y de las compañías norteamericanas. El motor del modelo USA es la FDA.

En América del Sur el modelo norteamericano está más presente que el europeo. En general, se percibe una legislación todavía necesitada de mayor desarrollo y, sobre todo, que sus contenidos sean mejor aceptados. Las discrepancias entre las Administraciones y las entidades representativas de los médicos en Colombia, Perú o Paraguay se han hecho muy presentes en los medios de comunicación especializados.

También hay que reseñar en Argentina algunas iniciativas políticas y profesionales en materia de formación y de lucha contra las falsificaciones.

---

<sup>24</sup> Directiva 2010/84/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de Diciembre de 2010, que modifica en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE. Incide en aspectos tales como las reacciones adversas, los estudios de seguridad post autorización, el contenido del plan de gestión de riesgos y la gestión compartida de riesgos, entre otras cuestiones.



Desde un plano global, la OMS también ha incidido en esta materia, mostrando preocupación por los problemas que genera la diversidad de criterios aplicados por las autoridades nacionales y recabando mayor colaboración para evitar que se establezcan y prodiguen las barreras burocráticas.

Pero probablemente una de las aportaciones más importantes de la OMS en materia de biológicos es su sistema de identificación (INN: non property names), de evidente interés para prescribir y dispensar biológicos de modo seguro y para favorecer una farmacovigilancia a nivel mundial.

El código de identificación de la OMS (Biological Qualifier), independiente del DCI y de uso voluntario<sup>25</sup>.

La aceptación del modelo INN es muy desigual, a pesar de que está recogido y respaldado por la Resolución 16.19 de la Asamblea Mundial de la Salud.

Entre los países le que le han dado acogida figuran China, Japón, Colombia. Otros, como Rusia, lo están considerando.

Sin embargo, el modelo INN ha sido descartado por la Unión Europea, que impone el sistema de identificación a través de la denominación comercial, tanto para originales como para biosimilares. En USA, por el contrario, el nombre comercial no se requiere para los biosimilares.

### **5.3.2. Cuestiones clave**

Con carácter general, cualquiera que sea el marco regulatorio aplicable, hay que mencionar una serie de cuestiones cruciales para la adecuada utilización de los biológicos originales y biosimilares. En este caso están:

- El concepto de biosimilaridad.
- La autorización de los biológicos.
- La comparabilidad entre el original y el biosimilar.
- El significado o significados del término intercambiabilidad.

---

<sup>25</sup> En 2015 la OMS presentó su propuesta de denominación de medicamentos biológicos de referencia y biosimilares, según la cual unos y otros tendrían un nombre/ denominación común internacional (INN), que los cualifica usando al azar cuatro consonantes y dos dígitos opcionales.

- La prescripción por marca.
- La sustitución del medicamento prescrito.
- La trazabilidad.
- La farmacovigilancia.
- La extrapolación de indicaciones.

Algunas de estas cuestiones son un tanto controvertidas. Su diferente formulación legal tiene consecuencias relevantes para el desarrollo de la práctica clínica y para el acceso de los pacientes a estos medicamentos.

A cada una de ellas nos referiremos seguidamente.

“Biosimilaridad” es un término normativo europeo que sirve para denotar el grado de semejanza y, por tanto, de comparabilidad entre un biosimilar y su medicamento original o de referencia.

La “comparabilidad” es la parte fundamental del procedimiento de autorización y tiene como finalidad asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento producido mediante una modificación en el proceso de fabricación. Se lleva a cabo mediante la recogida y evaluación de datos relevantes para determinar si podría haber cualquier efecto adverso como consecuencia de dicha modificación.

La demostración de comparabilidad no significa necesariamente que las cualidades atribuibles al medicamento antes y después de la modificación sean idénticas, pero sí son altamente similares, lo que, según el conocimiento disponible, hace posible predecir y asegurar que cualquier diferencia en sus cualidades no modifique la seguridad y eficacia del medicamento (EMA, junio 2005/ CPMP/ICH/5721/03).

En cuanto a la autorización de un biológico, los trámites y la autoridad facultada varían. Así, en la Unión Europea el procedimiento de autorización se lleva a cabo de modo centralizado a través de la EMA, que aplica para ello sus guías o directrices, correspondiendo a la Comisión Europea la aprobación.

En Estados Unidos es la FDA la autoridad competente. Sus criterios son muy estrictos. Sus directrices no tienen fuerza de Ley, estando dirigidas a los fabricantes.

En 2010 se aprobó una ley sobre competencia en precios e innovación respecto de biológicos. Dicha Ley abrevia trámites cuando la autorización se refiere a biosimilares, pero los procedimientos siguen siendo lentos.

Por lo que se refiere a la “intercambiabilidad”, hay que decir que, aunque la normativa comunitaria no define este concepto; sin embargo, la intercambiabilidad aparece descrita por la Comisión Europea en la Guía de Biosimilares para profesionales sanitarios (2017)

Allí se define como una práctica médica que consiste en cambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico y en cualquier paciente por iniciativa -o con el consentimiento- del médico que lo prescribe.

La EMA, según recuerda la citada Guía, no establece recomendaciones sobre si un biosimilar podría o no ser intercambiado con el medicamento de referencia.

No obstante, las autoridades y los profesionales sanitarios cuando tomen decisiones sobre intercambiabilidad pueden utilizar como base la información que resulta de los datos de seguridad, calidad y eficacia que sirvieron para evaluar el dossier de autorización de la comercialización (EPAR, siglas que corresponden al European Public Assessment Report, a cargo de la EMA).

En USA la FDA puede declarar intercambiable el medicamento mismo, facultando así a los farmacéuticos a cambiar la prescripción médica. Ahora bien, esta posibilidad no la ha ejercitado la FDA hasta la fecha.

En Noruega, Estado no miembro de la Unión Europea, se habla en ocasiones de “intercambiabilidad masiva”, esto es, general, referido a determinados medicamentos.

En el ámbito hospitalario, hay quienes (Calleja, Miguel Ángel *et alia*, 2017) han ideado un nuevo concepto: el del “intercambio terapéutico”.

Se trata de un concepto que parte de la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí.

En virtud del llamado intercambio terapéutico, “se” (parece que quiere decir el farmacéutico o la Comisión de Farmacia y Terapéutica) “define” (quizá quiere decir

“decide”) cuál es el medicamento más adecuado para la prescripción según el paciente, no tanto en base al diagnóstico del médico, sino a partir de la política de medicamentos del hospital y de acuerdo con un protocolo.

El llamado intercambio terapéutico supone que, aunque el médico sea quien prescriba, otro profesional (el farmacéutico), decide qué medicamento habrá de utilizarse en virtud de la política del hospital. Nada dicen de quien asumiría la responsabilidad de un eventual efecto adverso

Así pues, el intercambio terapéutico conlleva implícitamente una “sustitución en la función prescriptora”, cuya legalidad, al menos en España, es más que dudosa (ver artículos 79 y 84.2 de la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>26</sup> y artículo 6.1.y 2, apartados a) y b) de la Ley 44/2003, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias)<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> Artículo 79.1, párrafo primero de la Ley de Garantías: “la receta médica, pública y privada, y la orden de dispensación hospitalaria son los documentos, estos que aseguran la instauración de un tratamiento con medicamentos por instrucción de un médico, un odontólogo o un podólogo, en el ámbito de sus competencias respectivas, únicos profesionales con facultad para recetar medicamentos sujetos a prescripción médica” Artículo 84.1 y 2 de la misma Ley: “1. Sin perjuicio de las responsabilidades que todos los profesionales tienen en el uso racional de los medicamentos, los hospitales habrán de disponer de servicios o unidades de farmacia hospitalaria con arreglo a las condiciones mínimas establecidas en esta Ley. Los hospitales de más alto nivel y aquellos otros que se determinen deberán disponer de Servicios de Farmacología Clínica.2. Para contribuir al uso racional de los medicamentos las unidades o servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones: a) Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, Calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados medicinales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros tratamientos extra hospitalarios conforme a lo establecido en el artículo 3.6.b) Establecer un sistema seguro y eficaz de distribución de medicamentos, tomar medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y conservar los productos en fase de investigación clínica y velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos de sustancias psicoactivas o de cualquier otro medicamento que requiera control especial. c) Formar parte de las Comisiones hospitalarias que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo d) Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de la utilización de los medicamentos y actividades de fármaco cinética clínica. e) Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas al personal sanitario del hospital y a los pacientes. f) Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos. g) Colaborar con las estructuras de atención primaria y especializada de la zona en la que desarrolla las funciones señaladas en el artículo 83.h) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos. i) Participar en la gestión y coordinación de las compras y medicamentos y productos sanitarios del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma.

<sup>27</sup> Artículo 6.2 a) y b) de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias: “Sin perjuicio de las funciones que de acuerdo con su titulación y competencia específica corresponda desarrollar a cada profesional sanitario ni de las que puedan desarrollar otros profesionales, son funciones de cada una de las profesiones sanitarias de nivel de Licenciados las siguientes: a) Médicos: corresponde a los Licenciados en Medicina la indicación y realización de las actividades dirigidas a la promoción y mantenimiento de la salud, a la prevención de enfermedades y al diagnóstico, tratamiento, terapéutica y rehabilitación de los pacientes así como al enjuiciamiento y pronóstico de los procesos objeto de atención. b) Farmacéuticos: corresponde a los Licenciados en Farmacia las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, farmacoterapéuticos y de vigilancia de la salud pública”.

La “sustitución” consiste en un cambio del medicamento prescrito, que, por razones económicas, efectúa el farmacéutico sin consentimiento del médico (sustitución automática).

Sustituir el medicamento prescrito cuando sea un medicamento original que sea convencional/ tradicional, con patente vencida, por otro medicamento genérico es una práctica que no presenta problema alguno, ya que ambos fármacos son idénticos, pero no sucede lo mismo si nos referimos a biológicos, ya que, con independencia de que se parezcan, el original y el biosimilar nunca son iguales. La sustitución puede dar lugar a reacciones adversas o inesperadas (inmunogenicidad, etc.).

Cuestión distinta sería que el farmacéutico aconsejase al médico el cambio del medicamento inicialmente prescrito y que este lo aceptase. Esta posibilidad, como luego veremos, está expresamente admitida en España (Orden SCO 2874/2007).

De otra parte, el cambio de biológico original por biosimilar no agota todas las posibilidades. También puede plantearse entre biosimilares o entre un biosimilar y un medicamento original.

La sustitución en cadena también encierra riesgos importantes (ruptura de la trazabilidad, interrupción del tratamiento).

El cambio de medicación (a efectos de intercambiabilidad o de sustitución) presenta grados de dificultad diferente. No es igual referirla a una insulina que a un MAB.

Pues bien, la sustitución automática de un biológico no es objeto de normas de la UE. La regulación aplicable es competencia de los Estados Miembros en función de lo dispuesto en el artículo 168 del Tratado de Funcionamiento de la UE, que reconoce la competencia de los Estados Miembro para todo lo que sea organización, gestión y financiación de los sistemas sanitarios.

En los Estados Miembros predomina la prohibición, según reconoce el reciente Informe de la Fundación Weber (“La regulación y financiación de los biosimilares en la OCDE”), que solo recoge las excepciones de Polonia y Estonia.

No obstante, en la nueva edición del Libro Blanco de los biosimilares (Dorrego, Hidalgo, 2017), se alude a otros supuestos: Francia y Alemania.

En el caso de Francia, según él, es posible la sustitución para los pacientes “naive” o para continuar un tratamiento. Ahora bien, reconoce que esto no es factible si el médico hubiese excluido la sustitución de modo expreso.

En Alemania, dice, solo es posible la sustitución para biosimilares duplicados (biosimilar fabricado por la misma compañía del original).

En el fondo, es muy dudoso que estos dos supuestos puedan calificarse en prácticas de sustitución automática.

Fuera de Europa, destaca la posición decididamente contraria a la sustitución automática de Health Canadá (Circular 29/7/2010 a los Directores Provinciales).

En USA se registra una cierta variación según los Estados, pero en Japón y Australia la sustitución automática tampoco está permitida.

Podría decirse, por tanto, que la regla universal es que está prohibido practicar la sustitución de biológicos, tanto originales como biosimilares, si se lleva a cabo al margen del médico y sin información al paciente

Otra cuestión importante es la “trazabilidad”, que, desde el punto de vista técnico, puede definirse como la capacidad de poder seguir el registro de la huella que va dejando un producto dentro de la cadena (materiales de partida del producto, procedencia, tratamiento recibido, procesos implicados, forma de almacenamiento, de transporte, de distribución y venta) desde su origen hasta el paciente.

Desde una perspectiva normativa, hay que tener presente que, según el artículo 102 de la Directiva 2010/84/CE, la trazabilidad consiste en adoptar medidas para “identificar” cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en un territorio determinado que sea objeto de un informe de reacción adversa, teniendo debidamente en cuenta el nombre del medicamento y el número de lote.

A su vez, la trazabilidad es requisito indispensable para la “farmacovigilancia”, que, según la EMA, supone un control especial postautorización de los efectos de los medicamentos biológicos.

Entre las medidas de control hay que destacar la puesta en aplicación del correspondiente plan de gestión de riesgos, que habrá de ser aprobado al tiempo de autorizarse un biológico.

Otra medida es la inserción en fichas técnicas y prospectos de un triángulo negro invertido, concebido a modo de advertencia a profesionales y pacientes, respectivamente. El triángulo no significa que el perfil de seguridad del biosimilar no sea el adecuado, sino que el medicamento está sujeto a un control adicional durante los cinco años siguientes a su autorización.

Aunque la finalidad inicial de la farmacovigilancia es contribuir a la seguridad de los pacientes, va extendiéndose la opinión de que también debería comprender el control de los efectos esperados y de los realmente obtenidos.

Según Cristina Avendaño (2017), las obligaciones de farmacovigilancia del comercializador pueden verse afectadas por la sustitución o intercambio en perjuicio del paciente y también si no se respetan la prescripción por marca o la identificación del lote al que pertenece el medicamento

Pero, aunque la farmacovigilancia es fundamental, no resuelve todos los problemas de RAM. La comorbilidad y la polimedicación no son infrecuentes y pueden añadir problemas para identificar las causas de dichas RAM.

La normativa comunitaria inicial sobre farmacovigilancia fue la establecida por las Directivas 2001/83/CE y 2004/27/CE<sup>28</sup>, pero, como se dijo más arriba, el marco regulatorio de la farmacovigilancia ha quedado actualizado mediante la Directiva 2010/84/UE y los Reglamentos 1235/2010 y 1027/2012<sup>29</sup>.

---

<sup>28</sup> 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, que, entre otros cambios, incluye una definición más amplia de riesgos relacionados con la utilización del medicamento, relación beneficio/riesgo, responsabilidades del titular de la autorización de comercialización, riesgos para el medio ambiente, eliminación de residuos, control por el fabricante, documentos e información sobre los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas.

<sup>29</sup> Reglamento (UE) 1027/2012, de 25 de Octubre de 2012, por el que se modifica el Reglamento (CE) 726/2004 en lo referente a la farmacovigilancia, que incluye, entre otras cuestiones la elaboración, mantenimiento y publicación de los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional como responsabilidad de la EMA, así como la recogida y difusión de información de sospechas de reacciones adversas.

A nivel global, la OMS viene insistiendo en la importancia de la farmacovigilancia, pero constata que todavía hay muchos países que carecen de auténticos sistemas de farmacovigilancia o que tienen niveles de exigencia endebles.

Un sistema de farmacovigilancia adecuado requeriría:

- Disponer de Guías para garantizar la seguridad del paciente.
- Identificar bien los medicamentos. Para esto en la UE se considera fundamental la prescripción por denominación comercial (Directiva 2012/52/UE, que desarrolla la Directiva 2011/24/UE<sup>30</sup>).
- Contar con buenas bases de datos e indicadores para la vigilancia.
- Procedimientos para su evaluación.
- Un adecuado “reporting” de toda la cadena (prescripción, dispensación, uso).
- Alertar a los profesionales sobre la necesidad de estar atentos para identificar cualquier incidencia que afecte a la seguridad de los pacientes (triángulo invertido).

Finalmente, otra cuestión importante es la “extrapolación de indicaciones” para un biosimilar. Según la OMS, la EMA y la FDA, consiste en la aprobación por parte de la Autoridad reguladora de la utilización de un fármaco biosimilar para el tratamiento de enfermedad o enfermedades que no han sido específicamente estudiadas durante el desarrollo clínico del mismo. La aprobación solo será posible si se ha demostrado su comparabilidad y si el mecanismo de acción es el mismo.

Es criterio de la EMA que un biosimilar no obtenga automáticamente todas las indicaciones demostradas para el medicamento de referencia.

A diferencia de los genéricos, el reconocimiento de cada indicación se debe evaluar de forma individual y avalarse científicamente

---

<sup>30</sup> Directiva de Ejecución 2012/52/UE de la Comisión, de 20 de Diciembre de 2012, sobre medidas para facilitar el reconocimiento de las recetas médicas expedidas en otro Estado Miembro, que incluye una lista no exhaustiva de los elementos que deben figurar en ellas, entre los que figuran los correspondientes a la identificación del medicamento recetado y que son los siguientes:

- Denominación común
- La marca comercial si se trata de un medicamento biológico
- El profesional sanitario prescriptor
- Forma farmacéutica (comprimidos, disolución, etc.)
- Cantidad
- Dosis
- Pauta posológica.



Las guías aprobadas por las Agencias reguladas toman como base un ejercicio de comparabilidad analítico extenso; examen analítico, que debe incluir los datos de caracterización de la molécula, la potencia y/o los ensayos que cubran la funcionalidad de la misma.

Cuando la comparación es positiva “in vitro”, se espera que también lo sea en la “fase clínica”.

La extrapolación de indicaciones es más compleja en el caso de patología oncológica, pues lo que se busca, al decir de los expertos, no es solo la eficacia sobre el tumor, sino, sobre todo, los efectos en términos de supervivencia del Paciente

Los aspectos clínicos y preclínicos para la extrapolación vienen establecidos por la EMA (ver EMA/CHMAP/42832/2005).

Para justificar la extrapolación se podrán utilizar, por ejemplo, la experiencia clínica, los datos bibliográficos disponibles, si están o no involucrados los mismos mecanismos de acción en todas las indicaciones.

En este procedimiento también habrán de abordarse todos los aspectos de seguridad de las diferentes subpoblaciones.

Gracias a la extrapolación de indicaciones se puede reducir el número de estudios y evitar ensayos clínicos innecesarios en seres humanos, reduciendo, además, los costes de los fármacos y el tiempo necesario para hacerlos llegar al mercado.

Aunque, como se ha dicho antes, la extrapolación de indicaciones es competencia de la EMA, no sucede lo mismo con la financiación de las mismas. La decisión en este caso corresponde a las autoridades nacionales, según dispone el Reglamento CE 726/2004)<sup>31</sup>.

---

<sup>31</sup> Reglamento (CE) 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 medicamento de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de los Medicamentos.

### **5.3.3. Regulación en países europeos**

El examen de la legislación sobre biológicos en Europa no está exento de cierta complejidad debido a p la debilidad de la literatura disponible y a la heterogeneidad regulatoria.

Para tratar de superar estos problemas, a partir de unos criterios homogéneos y de unos datos contrastados, se llevó a cabo una recopilación en base a un cuestionario distribuido entre Autoridades de distintos países de la Unión Europea, competentes en la materia, conforme se señaló en el capítulo 4 de esta Tesis Doctoral (Material y métodos).

La recogida de información se llevó a cabo durante 2017 y comprende la legislación de la República Federal de Alemania, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, Portugal, Reino Unido y Suecia.

Posteriormente, se adicionó información sobre Dinamarca, Irlanda y Noruega.

Seguidamente se recogen los datos más relevantes.

#### **5.3.3.1. Alemania**

El marco regulatorio es complicado, porque resulta de diferentes ámbitos normativos y competencias (Sanidad, Seguridad Social y autoridades regionales).

En concreto, intervienen, además de una considerable pluralidad de las llamadas “Cajas de Salud” (de la Seguridad Social), el Ministerio Federal de Sanidad, la Comisión Federal de Sanidad y el Instituto Paul Enrich.

La normativa básica se encuentra en Ley del Medicamento, que en materia de biológicos sólo se ocupa de los ensayos clínicos.

Para conocer más en profundidad la regulación aplicable hay que acudir a lo establecido por el Acuerdo Marco para la gestión del Seguro de Salud y a la Directiva Farmacéutica del G-BA (Comité Federal conjunto).

De acuerdo con tal Directiva los medicamentos biológicos originales autorizados por la EMA habrán de ser objeto de evaluación para determinar su “beneficio”, evaluación que no suele aplicarse a los biosimilares.

Tal evaluación servirá de base para negociar los precios entre la Asociación Central de Fondos de Seguros Médicos y las Compañías farmacéuticas.

El G-BA aprueba orientaciones para los médicos en términos de coste/efectividad y puede excluir la prescripción de medicamentos por ineficacia o por haber otro más eficiente.

El sistema de Precios de Referencia se aplica a algunos medicamentos biológicos (eritropoyetina y somatropina).

La legislación alemana no da base para extender a los biosimilares la regulación de los genéricos.

La legislación vigente tampoco impone “cuotas de mercado” que se reserven a los biosimilares. Cuando existen cuotas, estas están basadas en Acuerdos puntuales, de ámbito regional, con un alcance muy diferente (entre un 10% y un 50%).

Los Acuerdos regionales entre las Cajas de Salud y las Compañías farmacéuticas pueden afectar a la forma de prescribir los médicos.

A su vez, los médicos pueden excluir la sustitución si existen aspectos relevantes de la enfermedad o circunstancias del paciente que así lo recomienden.

### **5.3.3.2. Finlandia**

La regulación básica está recogida en una Circular aprobada en 2016 por la Agencia Finlandesa del Medicamento (FIMEA), que establece recomendaciones que favorecen la utilización de biosimilares para patologías crónicas en atención a los menores precios.

Se promueve el intercambio al inicio de un tratamiento, pero contando siempre con el médico prescriptor.

Se establece de modo expreso la obligación de informar al paciente en caso de cambiar la medicación, advirtiéndolo, además, de los riesgos de inmunogenicidad, salvo cuando la similitud sea alta.

Cuando un biológico sea objeto de autoadministración por parte del paciente, este deberá estar bien formado

La sustitución automática está expresamente excluida para los anticuerpos monoclonales. Por el contrario, no ven problema para la sustitución de insulinas e incluso, por excepción, inhibidores de TNF alfa.

Insisten en la importancia de la trazabilidad, recuerdan que la prescripción ha de ser por marca y que debe quedar constancia del lote

### **5.3.3.3. Francia**

La normativa básica aparece recogida en la Ley 2013/1203, de 23 de diciembre, sobre financiación de la Seguridad Social y en las Instrucciones de la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos y Productos para la Salud (junio 2016), además de algunas disposiciones reglamentarias.

En Francia se admite la sustitución de un medicamento prescrito, bajo ciertas condiciones, en el caso de pacientes “naive”, pero no hay definición legal sobre que deba entenderse por “naive”. Por eso, se ha afirmado que este término podría ser diferente en función del tipo de patología, del régimen de tratamiento (crónicos, Intermitentes, cíclicos), del mecanismo de acción, etc.

No está permitida la sustitución automática si hay previamente un tratamiento instaurado. A fin de que se cumpla esta regla, el médico debe indicar en la receta la frase “no sustituir-continuación del tratamiento”.

La Ley no aclara si la sustitución debe ser con biosimilar o con otro original más barato.

Las Instrucciones de la Agencia están orientadas a promover las buenas prácticas en el uso de los biosimilares. A tal efecto se establece que para el cambio de tratamiento se cumplan los siguientes requisitos:

- Informar al paciente y obtener su consentimiento.
- Monitorizar el tratamiento.
- Garantizar la trazabilidad y farmacovigilancia del medicamento.

La legislación francesa permite la creación de grupos de medicamentos sustituibles entre sí (el original y sus biosimilares), correspondiendo la decisión de integración de tales grupos al Director General de la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos.

En base a ello se aprobará la “lista de referencia de biológicos similares”, completamente separada del “repertoire” de genéricos.

Por último, hay que citar el Decreto 215-208, de 24 de febrero de 2015, relativo a la accesibilidad y duración de los datos a conservar relacionados con la dispensación de biológicos. A través de la gestión de estos datos el farmacéutico se convierte en cierto modo en pieza clave para garantizar la continuidad de los tratamientos.

#### **5.3.3.4. Holanda**

Durante años la normativa holandesa se mostraba poco proclive a primar el uso de biosimilares y, menos aún, a auspiciar el cambio en los tratamientos. Así lo confirmaba una Nota técnica de 2010, aprobada por el Medical Evaluation Board (MEB).

Sin embargo, otra Nota técnica posterior, también del MEB (2016), se muestra más abierta a los biosimilares cuando se trata de pacientes “naive”, pero poniendo énfasis en la prohibición de cambios incontrolados entre originales y biosimilares.

También insiste en el principio de precaución y en la importancia de la trazabilidad y la farmacovigilancia, además de reclamar la cooperación hospitalaria entre médico y farmacéutico, siendo muy rigurosa la exigencia de información al paciente y de monitorización de su tratamiento.

Además, es preciso detallar en la historia clínica el nombre del medicamento y el lote. Esto se exige también cuando el cambio es entre biosimilares.

### **5.3.3.5. Italia**

La normativa aplicable es la que aparece recogida en las Instrucciones de la AIFA (Agencia Italiana de los Medicamentos).

Estas Instrucciones fueron aprobadas en 2013, pero están en vías de modificación, tras muchas peticiones de aclaración.

A tenor de estas Instrucciones la sustitución automática está excluida, garantizándose que la elección de tratamiento sea una decisión clínica, que siempre corresponde a los médicos, aunque se considera preferente la opción de biosimilares para pacientes “naive” por contribuir a la competencia en precios y a la sostenibilidad del sistema sanitario.

A estos efectos se entiende por “naive” tanto los pacientes que inician tratamiento como aquellos que lo fueron pasado un dilatado periodo de tiempo.

La oportunidad de un cambio queda sujeta al criterio del médico, sin embargo, no se exige formalmente el consentimiento del paciente para hacer un cambio.

En materia de sustitución cabe decir que:

- La sustitución a nivel de farmacia comunitaria no está permitida.
- Pueden establecerse reglas vinculantes sobre sustitución a nivel regional y hospitalario.

### **5.3.3.6. Portugal**

La normativa de referencia se encuentra en la Circular número 10, conjunta de Infarmed (Autoridad Portuguesa de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la ACSS (Agencia Central del Sistema de Salud), aprobada en 2016.

También son de interés las orientaciones aprobadas por la Comisión Nacional de Farmacia y Terapéutica.

Con carácter general se favorece el uso de biosimilares para pacientes “naive”.

No cabe la sustitución automática.

La intercambiabilidad compete al médico después de informar al paciente.

En caso de cambio, es preciso que hayan transcurrido al menos 6 meses desde que se utilizó el medicamento inicial.

Además, debe concurrir el consenso entre los servicios clínicos implicados.

Se ha establecido con carácter temporal una cuota de biosimilares del 20% para los hospitales, cuota, que, salvo excepciones contadas, “de facto” ya existía previamente (casi un 32,8%).

A comienzos de 2018 la Comisión Nacional de Farmacia y Terapéutica, Órgano consultivo de Infarmed ha actualizado su posicionamiento en un documento titulado “Consideraciones sobre medicamentos biosimilares”. En él se recomienda usar biosimilares en todos los pacientes “naive”, pero con un importante matiz: será el biológico de referencia si su costo es menor. Además, se respalda el switch (intercambio) cuando se trate de infliximab, etanercept y rituximab.

#### **5.3.3.7. Reino Unido**

En puridad, no hay una legislación específica, pero el NHS (National Health Service) aprobó una Guía en 2015 para biosimilares y el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) unos criterios de gestión en 2016.

La Guía promueve el uso “apropiado” de los biosimilares, porque favorece la competencia y mejora la eficiencia en los costes de los tratamientos.

La regla general es que un medicamento biológico, original o biosimilar, sólo puede ser sustituido con el conocimiento y consentimiento del médico asistencial.

No se especifica si la sustitución puede ser al principio del tratamiento o más tarde.

La prescripción será por marca para facilitar la farmacovigilancia.

Aunque tienen un carácter privado y, desde luego, no vinculante, son de interés las recomendaciones difundidas en febrero de 2013 por la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica (ABPI), que, en síntesis, son las siguientes:

- La prescripción ha de ser por marca.
- La sustitución requiere conocimiento y consentimiento del médico.
- Los pacientes han de recibir información completa de su medicación y ser consultados en caso de cambio de tratamiento.
- Las ofertas de adquisición de biológicos no deben limitarse a un solo medicamento.

#### **5.3.3.8. Suecia**

La normativa sobre sustitución de medicamentos tiene carácter general (no específica para biológicos). Aparece recogida en la Ley de Productos Médicos (2015:315j) y, más concretamente, en su capítulo 22.

Corresponde a la Agencia sueca del Medicamento (TLV) decidir cuáles son los medicamentos sustituibles.

Las listas que los recogen se elaboran en base a criterios clínicos y en función de conseguir el menor coste posible. A día de hoy no hay listas para biológicos.

Como principio general, los médicos pueden oponerse a los cambios.

#### **5.3.3.9. Otros países**

Una información posterior a la Encuesta de referencia permite incorporar algunos datos de interés respecto de Dinamarca, Irlanda y Noruega.

##### **a. Dinamarca:**

En este país las autoridades han decidido impulsar los biosimilares a partir de Guías y Bases de datos sobre coste/efectividad, que son orientativos, no obligatorios, para los profesionales.

Cuentan con un Consejo Nacional de Uso Hospitalario de Medicamentos de Alto Coste, que tiene como finalidad ordenar el mercado y la práctica clínica. Está integrado por médicos y farmacéuticos y establece programas de introducción de biosimilares por áreas clínicas y de educación para médicos y pacientes.



En algunos medios se ha criticado que en este país se hable de “pacientes elegibles” a efectos de tratamiento, por responder este concepto a una cierta actitud deshumanizadora.

**b. Irlanda:**

A semejanza del Reino Unido no existe una legislación específica, correspondiendo la fijación de directrices a la Health Product Regulatory (HPR).

No se admite la sustitución automática a nivel de farmacia

Tampoco ha promovido una política significativa sobre biosimilares, lo que se ha traducido en una baja penetración en el mercado farmacéutico.

**c. Noruega:**

En primer lugar, hay que tener en cuenta que este país nórdico no pertenece a la Unión Europea y, por ello, determinadas políticas impulsadas por su Gobierno no tendrían encaje fácil en la normativa comunitaria. Tienen incentivos para los biosimilares, pero las decisiones siguen en manos de los clínicos.

En cuanto a la llamada “intercambiabilidad masiva” (automática), que algunos invocan como algo ejemplar, es solo referible a determinados biológicos.

Pero más que por la regulación sobre biológicos, Noruega suele ser objeto de atención por el Informe NOR-SWITCH, que fue encargado por el Gobierno en 2014 a propósito del Remicade (influximab) y su intercambio con su biosimilar (Celltrion). En el estudio participaron 500 pacientes sometidos a un tratamiento estable con influximab durante 6 meses para cambiar luego a la mitad al biosimilar. Los datos de eficacia y seguridad fueron comparables.

A modo de resumen, cabe decir que:

- a. La normativa internacional, la comunitaria y las de los diferentes Estados Miembros de la UE y extracomunitarios sobre biológicos se centra en la regulación de los biosimilares (promoción, incentivos, sustitución, intercambiabilidad).
- b. Existen dos culturas jurídicas sobre los biológicos; una la europea en torno a la EMA y otra la norteamericana que promueve la FDA. Ambas

son garantistas, pero la norteamericana responde a una gestión menos ágil.

- c. La intercambiabilidad como práctica médica es regla general, aunque en Estados Unidos se admite que el medicamento sea intercambiable.
- d. La sustitución de los medicamentos prescritos sin autorización del médico está prohibida como regla general.
- e. Las normas administrativas suelen facilitar la expansión de los biosimilares, en razón a que sus precios son más bajos, su uso facilita el acceso a los biológicos y contribuyen a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.
- f. Hasta ahora no se ha articulado bien un punto de equilibrio entre las normas que propician los biosimilares y las que deberían facilitar el acceso temprano de los pacientes a los nuevos biológicos.
  
- g. La regulación de precios y de financiación de los medicamentos biológicos está muy lejos de responder a un modelo común.
- h. El sistema de precios de referencia, aunque tiene acogida en bastantes legislaciones, se ve por muchos como un modelo obsoleto, que habría de sustituirse por otro u otros en los que la financiación esté orientada por el valor, por los resultados o por la innovación.

**Los medicamentos biológicos y su  
encaje en la legislación española:  
evolución normativa, contenidos y  
principales carencias**

## **6. Los medicamentos biológicos y su encaje en la legislación española: evolución normativa, contenidos y principales carencias**

Al igual que sucede con otros países de nuestro entorno, el sistema sanitario español se ha visto fuertemente impactado por la potente irrupción los medicamentos biológicos, que ocupan una parcela importante de la práctica clínica y, por ende, representan una creciente proporción del gasto farmacéutico.

En paralelo a la Unión Europea, nuestro legislador ha sido receptivo a la “revolución sanitaria” que representan los medicamentos biológicos y ha ido aprobando disposiciones, si bien con desigual fortuna.

Fue positivo que, tras aprobarse en 2001 la primera Directiva y la EMA en 2006 autorizase el primer biosimilar, la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios se refiriese a los medicamentos biológicos en su artículo 45, aunque de forma sumaria, Allí los califica de “medicamentos especiales”, pero no los define.

También allí dispone la Ley de Garantías de 2006 que los biológicos se regirán por su normativa específica y, subsidiariamente, por la legislación farmacéutica general.

Un año después el Real Decreto 1345/2007, de 11 de Octubre, que regula el procedimiento de autorización, el registro y la dispensación de medicamentos de uso humano<sup>32</sup> se refiere en la Parte III de su Anexo I a los medicamentos especiales y, dentro de ellos a los biológicos (epígrafe 1). El subepígrafe 1.2 se centra en las vacunas, en tanto que en el 1.1 la normativa se ocupa de los hemoderivados, pormenorizando los requisitos, en informes y expedientes necesarios.

Más adelante, el epígrafe 2 trata de los radiofármacos y precursores, siendo objeto, finalmente, de la Parte IV los medicamentos de “terapia avanzada”.

---

<sup>32</sup> No define en sentido estricto que es un medicamento biológico, pero si los enumera, aunque distingue entre medicamentos biológicos y terapias avanzadas. Quizá se echa de menos una visión más global, aunque esa carencia se resuelve, al menos en parte, con la definición que aparece en las Guías para pacientes profesionales sanitarios, publicadas por la Comisión Europea (2016 y 2017, respectivamente).

Según el Real Decreto, tales medicamentos son aquellos que “se basan en procesos de fabricación que se basan en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente avanzadas como sustancias activas o parte de las mismas”.

Posiblemente este Real Decreto debió establecer una definición de los biológicos más amplia y técnicamente más depurada. Persiste este déficit regulatorio.

De otro lado, identificar el medicamento es siempre una cuestión importante, pero, si cabe, aún lo es más cuando se trata de biológicos, y ello porque sin una identificación segura no serían válidas la trazabilidad y la farmacovigilancia, las cuales son cruciales para ofrecer garantías a los pacientes.

Sin embargo, la identificación segura ha tardado en regularse. Ha sido el Real Decreto 577/2013 el que ha puesto el acento en la obligación de identificar correctamente el nombre del medicamento y el número de lote.

Posteriormente, el Real Decreto 81/2014, de 17 de Febrero<sup>33</sup>, refiriéndose a los biológicos, dispone que el prescriptor debe indicar la denominación del principio activo y la denominación comercial del medicamento, si se trata de un medicamento biológico, tanto en la hoja de descripción como en la de información.

Más diligente fue nuestro legislador en lo relativo a la sustitución de medicamentos biológicos. En efecto, ya en 2007 se publicó la Orden SCO 2874/2007, de 28 de septiembre, relativa a los medicamentos no sustituibles.

Esta disposición prohíbe expresamente la sustitución del medicamento biológico prescrito, salvo autorización del médico. Dicha Orden no distingue a estos efectos entre biológicos originales y biosimilares, ni entre ámbito hospitalario y extra hospitalario.

Posteriormente una Nota Técnica de la AEMPS, o de 24/4/2009<sup>34</sup>, insiste en esta misma prohibición. Cita insulinas, hemoderivados, vacunas y medicamentos

---

<sup>33</sup> En virtud de este Real Decreto se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza.

<sup>34</sup> Nota Técnica informativa sobre medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor.

biotecnológicos.

El listado de medicamentos no sustituibles se mantiene permanentemente actualizado en la página web de la AEMPS.

La regla prohibitoria de la sustitución ha sido igualmente recogida en modificaciones posteriores dentro de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos sanitarios (Texto Refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio).

De entrada, su artículo 89.4 establece que es al Ministerio de Sanidad a quien corresponde establecer aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho margen terapéutico, deben constituir una excepción a los criterios generales de la sustitución por el farmacéutico.

Esa excepción para el conjunto de los biológicos está recogida desde hace tiempo en la citada Orden Ministerial (SCO 2874/2007).

De otra parte, el artículo 89.5, párrafo final, de la misma Ley de Garantías (35) dispone que a los biosimilares se les aplicarán reglas específicas de sustitución “vigentes” (y también las de intercambiabilidad), que, evidentemente son las de la Orden antes mencionada.

Pese a la claridad de esta normativa, no faltan quienes quieren percibir zonas grises en la regulación de la sustitución de biológicos, aunque al final (p.ej., Alberto Dorrego) aciertan al inclinarse por exigir que los cambios se lleven a cabo con consentimiento del médico e información del paciente.

Así mismo, en el ámbito de la farmacia hospitalaria, no faltan quienes defienden que tal prohibición no sería de aplicación a los Servicios de Farmacia de Hospital, aduciendo para ello dos argumentos:

- Que hay una carta de una Directora General de la Agencia que les exime de la prohibición; y

---

Según la propia Nota, el objetivo perseguido es la protección de la salud de los pacientes. En primer lugar menciona insulinas, hemoderivados, vacunas y medicamentos biotecnológicos apartado a). La lista está permanentemente actualizada en la página web de la Agencia (<http://www.aemos.es>).

- Que la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios recoge la existencia de reglas específicas de sustitución dentro de un capítulo dedicado a la Farmacia Comunitaria.

A este respecto cabe contra argumentar:

- Que una carta no puede excepcionar a los hospitales, porque carece de valor normativo.
- Que, si bien, desde el punto de vista sistemático, no fue acertada la inclusión de las reglas específicas de sustitución dentro del Capítulo dedicado a la Farmacia comunitaria, de esto no debería extraerse que los farmacéuticos hospitalarios pueden efectuar sustituciones sin contar con el médico responsable del tratamiento.
- Que, entre las funciones del farmacéutico de hospital, que describe minuciosamente el artículo 84 de la tan citada Ley de Garantías, no se figura la polémica facultad de sustitución
- Que nadie está autorizado para “sustituir” al médico en sus funciones de diagnóstico y prescripción, reconocidas por el artículo 79 de esta Ley y, previamente, por el artículo 6.2. apartados a) y b) de la Ley 44/2003, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias.
- Que no parece acertado eludir la prohibición general de sustitución, cambiándole el nombre y denominándola “intercambio terapéutico” (Calleja *et alia*, en el reciente Libro Blanco sobre los biosimilares (34) Se trata, de otra parte, de una terminología que carece de base legal. Ese intercambio terapéutico, significa, en definitiva, que alguien que no es el médico “define” el medicamento que debe prescribirse a un paciente determinado y ello en función de decisiones de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y del Protocolo establecido con el “consenso que sea posible”, según los autores mencionados<sup>35</sup>.
- Que una Consejería de Sanidad ni tampoco una Gerencia del Hospital tienen autoridad para atribuir, al margen de la Ley de Garantías, de la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias y de la Orden SCO 2874/2007, tal cometido al Servicio de Farmacia o a la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

---

<sup>35</sup> Libro Blanco de los Biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad. Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria (págs. 203 y siguientes).

- Que una práctica clínica de este tipo contradiría los derechos de los pacientes y en especial el derecho de Información establecido por la Ley 41/2002, básica de Autonomía del Paciente<sup>36</sup>.
- Que orillar la regulación legal y reglamentaria de la sustitución de medicamentos biológicos potencialmente encerraría conductas que podrían dar lugar a responsabilidades, exigibles judicialmente.

A partir de ahí, habría que valorar una serie de supuestos concretos de sustitución y promover su regulación para evitar inseguridad jurídica.

Así, convendría regular que ha de entenderse por pacientes nuevos (“naive”). Es evidente que las Guías, Protocolos y los Acuerdos de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica pueden orientar e incentivar la prescripción de biosimilares, pero no imponerlos. Esta es la tendencia recogida en otras legislaciones (francesa, italiana, holandesa, portuguesa), que dejan a salvo el criterio del clínico, incluso con constancia formal en la receta y/o en la historia clínica.

También sería importante en el caso de tratamientos de larga duración, establecer legalmente qué tiempo debería transcurrir para cambiar de medicamento a fin de no perder de vista la trazabilidad.

Pero si puede haber determinados problemas a la hora de interpretar la regulación de la sustitución de biológicos, las dificultades son mayores cuando se trata de la intercambiabilidad.

De entrada, no hay definición legal de este término. Tampoco se ha establecido cual sea su régimen jurídico.

La expresión intercambiabilidad ya aparece mencionada en la Ley 10/2013, de 24 de Julio, la llamada Ley de Farmacovigilancia<sup>37</sup>, al modificar el Real Decreto Ley 16/2012: de medidas de reforma de nuestro sistema sanitario. Pero no la define.

---

<sup>36</sup> Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación; artículos 2 (principios básicos), 4 (derecho a la información asistencial), 5 (titular del derecho a la información asistencial).

<sup>37</sup> Ley 10/2013, de 24 de Julio, por la que se incorpora 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.



En la versión actual de la Ley de Garantías, la intercambiabilidad figura en su artículo 89.5, párrafo final (Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015).

Como ya dijimos, en dicho precepto se establece que los biosimilares se regirán por las reglas específicas “vigentes” en materia de sustitución e intercambiabilidad. Pero lo cierto es que en este momento no hay reglas de intercambiabilidad.

Esta laguna normativa está generando problemas, lo que ha dado lugar a sendos recordatorios por parte del Congreso de los Diputados (Preposición No de Ley aprobada por unanimidad en Junio de 2014) y del Senado (Moción Aguirre Octubre 2017, cuyo debate está previsto para Marzo de 2018)<sup>38</sup>.

Ante la ausencia de reglas “estatales” sobre intercambiabilidad están apareciendo decisiones autonómicas, que suscitan dudas.

Así, en una Circular de 2017 del Servicio Murciano de Salud<sup>39</sup> se habla de “medicamentos intercambiables”, concepto que entra en contradicción directa con el criterio de la Unión Europea.

En efecto, en la Guía sobre biosimilares aprobada por la Comisión Europea en 2017, para profesionales sanitarios, se define la intercambiabilidad como una práctica médica (no una cualidad del medicamento).

Otras Comunidades Autónomas, mediante Resoluciones, notas de régimen interior, algoritmos, guías o protocolos, promueven el “intercambio” entre biológicos originales y biosimilares. En realidad, lo que suelen hacer es imponer a los médicos, con carácter general, una decisión terapéutica de modo previo a la prescripción.

La elaboración y el contenido de estas decisiones administrativas, pese a su indudable relevancia, no siempre están dotados de suficiente transparencia para los médicos y los pacientes, cuyos derechos y funciones no suelen mencionarse.

---

<sup>38</sup> Moción propuesta por el Grupo Parlamentario Popular por la que se insta al Gobierno a regular la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos y la función prescriptora.

<sup>39</sup> Ver Instrucción Segunda.

Su *leit motive* es la sostenibilidad económica del sistema sanitario, pese a lo cual no es habitual que incluyan indicadores para medir resultados ni menos a que se aplicarían los ahorros que, en su caso, se lograsen .

Estas decisiones administrativas autonómicas, en definitiva, están creando barreras, dudosamente legales, en el acceso a medicamentos que figuran en el Nomenclátor Oficial y que deben estar dotados de financiación pública. Luego volveremos a referirnos a estas decisiones con mayor detalle.

Otros problemas para el ejercicio de la facultad de prescripción, incluida la de intercambiabilidad decidida por el médico, provienen de aquellas compras centralizadas hospitalarias que no contemplan los tratamientos en curso.

Para paliar este tipo de problemas en Andalucía el Tribunal de Recursos Administrativos Contractuales<sup>40</sup>, insta al SAS a facultar a los Gerentes de los Hospitales para adquirir medicamentos biológicos, fuera de los lotes comprados de modo centralizado, a fin de garantizar la continuidad de los tratamientos iniciados.

La reciente Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del sector público, podría haber aportado soluciones, pero lo cierto es que se ha desaprovechado esta oportunidad.

Si bien la Ley de Contratos del Sector Publico parte del principio de que el precio no puede valorarse a efectos de adjudicación ni solo ni por encima del 50%, no incluye criterios sanitarios que también fueran evaluarles, lo que, además de propiciar la discrecionalidad, implica desconocer p las peculiaridades de las compras de fármacos biológicos (configuración de los lotes).

Sería, pues, importante que cuanto antes se clarificase el concepto de intercambiabilidad y su marco regulatorio, poniendo fin a la confusión y desorientación existentes, superando fricciones competenciales entre médicos, farmacéuticos, Consejerías y Gerencias, al tiempo que se daría adecuada y homogénea respuesta a los planteamientos de los médicos y a los de los pacientes.

---

<sup>40</sup> Resolución 394/15, de 17 de Noviembre.

Unos y otros, a través de las Sociedades Científicas y de las Organizaciones de Pacientes, suscribieron una serie de acuerdos en este sentido, reflejados en una Declaración conjunta (UIMP, 2017)<sup>41</sup>.

Por otro lado, nuestra legislación, a diferencia de otros países, no ha establecido medidas para el fomento de los biosimilares, con ciertas salvedades. La primera es la prevista en el artículo 98.2 de la Ley de Garantías, al mencionar a los biosimilares, junto con los genéricos, a efectos del sistema de precios de referencia (SPR), precepto cuya aplicación, por cierto, no deja de ser difícil, ya que un elemento básico del SPR (la sustitución automática) no parece compatible con las reglas específicas (artículo 89.5, párrafo final) que prohíben la sustitución sin autorización del médico (Orden SCO 2874/2017).

Otras vías de impulso a los biosimilares, aunque no específicamente concebidas para ellos, podrían ser, según algunos, la nueva normativa sobre Acuerdos Marco<sup>42</sup> o el procedimiento de precios seleccionados, introducido al hilo de la crisis económica y que subsiste en la versión actual de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>43</sup>.

A falta de una regulación explícita para la expansión de los biosimilares, las CCAA están estableciendo incentivos de distinta naturaleza y con distinta intensidad.

Así, alguna Comunidad Autónoma ha fijado el objetivo del cien por cien de biosimilares en el caso de pacientes “naive”, en tanto que otras diferencian objetivos por grupos de biológicos o por cuota de mercado. Así, Madrid ha fijado el cien por cien para pacientes “naive” y Galicia, para determinados grupos terapéuticos, el 40%. Esos porcentajes unas veces tienen carácter orientativo y otras vinculante para los gestores

---

<sup>41</sup> La Declaración conjunta fue resultado de los Encuentros convocados por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo y celebrados en el CSIC en Marzo y Abril de 2017. Participaron 19 Entidades y se puso el acento en el acceso equitativo a los medicamentos biológicos, en el derecho a la información, en la función prescriptora, en la exclusión de la sustitución automática, en la sostenibilidad del sistema sanitario y en la importancia de la competencia en precios y de los biosimilares.

<sup>42</sup> Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014, artículos 219 al 222 y disposición adicional vigésimo séptima. Adquisición centralizada de medicamentos, productos y servicios sanitarios con miras al Sistema Nacional de Salud.

<sup>43</sup> Real Decreto Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas de mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la sostenibilidad fiscal y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011, y Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Garantías (artículo 99).

sanitarios e incluso dar lugar a pérdida de incentivos económicos para los médicos, si no cumplen el porcentaje (Andalucía).

En todo caso, el modelo de cuotas de biosimilares plantea no pocos interrogantes y problemas. Así:

- Si se asumirá o no, como algo normal, que haya un trato desigual entre los pacientes que entren en la cuota de biosimilares o que estén fuera de ella.
- Si serán “asignados los pacientes a un “tratamiento de cuota” de modo discrecional o en función de criterios objetivos.
- Si los criterios serán o no diferentes según las CCAA.
- Durante cuánto tiempo estarán vigentes las cuotas.
- Si se aplicarán las cuotas solo a biológicos de bajo peso molecular o a todos, incluidos los MAB.
- Si la cuota la establecerá el Ministerio de Sanidad para el Sistema Nacional de Salud (como en Portugal) o se fijará Comunidad por Comunidad.
- Si en cada Comunidad la cuota será única o variará por patologías o por Hospitales.
- Si se aplicarán también cuotas en el ámbito extra hospitalario.
- Si se calculará el porcentaje sobre envases o sobre precio.
- Si se aceptará que las cuotas recorten de facto la facultad de prescripción del médico.
- Cómo sabrá el médico si la prescripción para un paciente determinado ha quedado o no condicionada por la cuota.
- Si cabrán excepciones a la cuota por razones clínicas. Quién las autorizará.
- Si se aplicará la cuota a pacientes desplazados de otra Comunidad.
- Si para los pacientes “naive” habrá cuota o, por el contrario, todos los pacientes nuevos deberán ser tratados con biosimilares.
- Si se aplicará la cuota también para los casos de continuidad de tratamiento, aunque ello pueda suponer su interrupción y el consiguiente riesgo de inmunogenicidad.
- Si las cuotas serán permanentes o temporales y, en tal caso, por cuanto tiempo.
- Si se mantendrá el sistema de cuotas aunque frene la competencia o ralentice la reducción de precios.
- Y, sobre todo, si las cuotas son compatibles o no con los derechos de los pacientes reconocidos a través de la cartera de servicios del SNS.

No son pocas, por tanto, las cuestiones pendientes de decidir. El problema es si las cuotas responden o no a una política poco transparente de hechos consumados

Finalmente, hay que decir que no se agota con lo hasta aquí expuesto todo el régimen jurídico aplicable a los medicamentos biológicos.

Hay, en efecto, otras disposiciones, muy importantes que hay que tener presentes y que son las, relativas a la prescripción por marca, a la trazabilidad y a la farmacovigilancia, además de algunas contenidas en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, en la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias y en la Ley Básica de Autonomía del Paciente.

En cuanto a la prescripción de biológicos por marca, se trata de un requisito ineludible, establecido por Real Decreto 1718/2010, de 17 de Diciembre sobre receta y ordenes de dispensación, que fue modificado por el Real Decreto sobre asistencia sanitaria transfronteriza y la propia Ley de Garantías<sup>44</sup>.

Por lo que se refiere a la farmacovigilancia, los mandatos generales aparecen incluidos en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Texto Refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015).

La normativa española arranca de la derogada Ley del Medicamento de 1990 y del también derogado Real Decreto 1344/2007.

Esta regulación se vio profundamente modificada al introducirse posteriormente mejoras sustanciales a través de la Ley 10/2013 y del Real Decreto 577/2013, que es al que hay que atenerse actualmente.

---

<sup>44</sup> Anexo del Real Decreto 81/2014, de 7 de Febrero, "Criterios básicos de las recetas médicas y ordenes de dispensación". En los modelos figura el siguiente campo: Prescripción (Justificación denominación comercial: Medicamento biológicos, y Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios artículo 87.3, según el cual "...la prescripción por denominación comercial de medicamentos será posible siempre y cuando se respete el principio de mayor eficiencia para el sistema y en el caso de los medicamentos considerados no sustituibles", que, según la Orden SCO 2874/2007, que establece la prescripción por denominación comercial en el caso de los medicamentos no sustituibles, que es el caso de los biológicos. Como ya se dijo anteriormente, dar cumplimiento a este requisito es indispensable para garantizar la trazabilidad y para determinar dónde pueda estar el origen de eventuales efectos adversos.

Este Real Decreto es hijo de las Directivas, antes mencionadas, 2010/84/UE y 2012/26/UE y de los Reglamentos 1235/2010 y 1037/2012.

Todas estas disposiciones tienen como denominador común la voluntad de intensificar la farmacovigilancia de los medicamentos innovadores en función de los siguientes principios y criterios:

- Simplificar los procedimientos de notificación y tramitación, aceptando la vía electrónica.
- Fomentar la transparencia y la proactividad, incrementando las obligaciones de las Empresas titulares de las autorizaciones de comercialización.
- Abordar la regulación desde una dimensión no solo sanitaria, sino de salud pública.
- Ampliar el concepto de reacciones adversas, incluyendo el error de medicación.
- Establecer medidas adicionales para los medicamentos innovadores: plan de gestión de riesgos como parte del expediente de autorización, cinco años de vigilancia especial (triángulo negro invertido como advertencia en ficha técnica y prospecto).
- Obligar a los titulares de autorizaciones de comercialización a llevar a cabo estudios postautorización.
- Posibilitar medidas inspectoras respecto de locales, archivos y documentos.
- Garantizar la protección de datos.

Como recuerda Cristina Avendaño, España dispone de un sistema específico de farmacovigilancia para los medicamentos de uso humano y de un Comité de Seguridad.

En la actualidad está en estudio una reforma de la normativa vigente con el fin de que la farmacovigilancia mejore en su gestión gracias a una mayor coordinación y con una supervisión de los estudios observacionales, diferenciando entre los promovidos por los Laboratorios titulares de la autorización de la comercialización y los llevados a cabo sin ánimo comercial por investigadores independientes. Otra mejora prevista se refiere a los Comités Éticos de investigación.

Concluiremos la descripción de nuestro marco regulatorio haciendo referencia a algunas normas, también importantes:

- La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, que establece el catálogo de prestaciones, dentro del cual figura la prestación farmacéutica, de la que forman parte los medicamentos biológicos<sup>45</sup>.
- El Real Decreto 1030/2006, de 15 de Septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS, luego modificado por el Real Decreto Ley 16/2012, de reforma sanitaria, que, entre otras cosas, especifica el contenido de la prestación farmacéutica<sup>46</sup>.
- La Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las profesiones Sanitarias, que delimita las competencias de Médicos y Farmacéuticos, cuestión crucial a efectos de prescripción y dispensación de biológicos, que ha de ponerse en relación con los artículos 79, 84 y 89.5 de la Ley de Garantías (prescripción médica, consejo - no sustitución automática por farmacéutico).
- La Ley 41/2002, Básica de Autonomía del Paciente, que incorpora a nuestro Derecho positivo el llamado Convenio de Oviedo (art. 5 del Convenio Internacional de Derechos Humanos y Biomedicina de 1997).

Esta última Ley, cuyo contenido es crucial para el buen manejo de biológicos originales y biosimilares, es, con alta frecuencia, olvidada por quienes aplican, analizan o comentan la regulación de biológicos originales y biosimilares.

Esta Ley da respaldo a la llamada alianza terapéutica; esto es, a la relación entre médico y paciente, basada en la información y en la confianza mutua, construida a partir del principio de que el paciente es siempre quien debe tener la última palabra a la hora de adoptar decisiones que afecten a su salud.

El paciente tiene derecho a la información tanto al instaurarse el tratamiento como durante el tiempo que se prolongue el mismo.

Ningún cambio debe producirse a sus espaldas.

Los artículos 2 y 4 de dicha Ley, así como el artículo 12.1 del Código de Deontología Médica de Julio 2011 así lo confirman.

---

<sup>45</sup> Artículos 7 (Catálogo de Prestaciones del Sistema Nacional de Salud) y 8 (Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud).

<sup>46</sup> Anexo V (Cartera de servicios comunes de prestación farmacéutica).

Según el artículo 4, “Los pacientes tienen derecho a conocer... cualquier actuación en el ámbito de su salud”, poniendo en su conocimiento “toda la información disponible sobre la misma...”, añadiendo que “La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad”.

Concluye estableciendo que “El médico responsable del paciente le garantiza el cumplimiento de su derecho a la información”.

El artículo 16.1 del Código Deontológico insiste en la idea de que “La información al paciente no es un acto burocrático, sino un acto clínico. Debe ser asumida directamente por el Médico responsable del proceso asistencial tras alcanzar un juicio clínico preciso”.

Cuando el resultado del tratamiento sea dudoso (y, por tanto, pueda generar riesgos o esté revestido de incertidumbre) es preciso el consentimiento por escrito del paciente, siempre previo e informado (art. 10.2 y concordantes).

Aunque no esté establecido expresamente, resulta muy recomendable registrar todos estos extremos en la historia clínica (información, cambio de tratamiento y su motivo, sustitución impuesta en su caso) y ello, no solo como garantía para el paciente, sino también ante una eventual exigencia de responsabilidad por daños (efectos adversos).

Tal responsabilidad sería exigible en vía judicial, administrativa y/o corporativa.

La responsabilidad civil por daños toma como base el artículo 1902 del Código Civil<sup>47</sup>. La responsabilidad administrativa, en su día fundada en el Título X de la Ley 30/1992, de régimen jurídico de las AAPP y del procedimiento común<sup>48</sup>, y hoy en lo dispuesto en el Capítulo IV (De la responsabilidad patrimonial de las Administraciones Públicas) de la Ley 40/2015, de 1 de Octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

---

<sup>47</sup> “El que por acción u omisión causa daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado”.

<sup>48</sup> “De la responsabilidad de las Administraciones Públicas y de sus autoridades y demás personal a su servicio” (artículos 139 y siguientes).



La responsabilidad penal sería exigible en caso de concurrir actuaciones delictivas (por imprudencia, vinculadas a la infracción de la *lex artis* o se omite la información o el consentimiento informado del paciente)<sup>49</sup>.

La responsabilidad corporativa se derivaría del incumplimiento de deberes recogidos en el Código de Deontología Médica<sup>50</sup>.

En este tipo de responsabilidades, además del médico, también pueden incurrir otros profesionales que intervengan en el proceso asistencial y que omitan la información al paciente (p.ej., farmacéuticos).

Según el artículo 4.3 de la Ley 41/2002, también tienen el deber de información “los profesionales que atiendan (a los pacientes) durante el proceso asistencial...”.

Un supuesto especial pudiera ser el de los profesionales que intervengan, no de modo directo, sino en su condición de miembros de una Comisión de Farmacia y Terapéutica y “acuerden” intercambios o sustituciones contra el criterio del médico responsable del proceso asistencial.

Salvo contadas excepciones, existe la opinión generalizada de que estas Comisiones carecen de regulación suficiente y que sus acuerdos adolecen de falta de transparencia.

A la vista de lo expuesto, cabe concluir que:

- España cuenta con un marco regulatorio sobre medicamentos biológicos que ha ido construyéndose poco a poco a partir de 2006 y que todavía está incompleto.
- Nuestro país tiene una regulación acertada sobre prohibición de sustitución automática, sobre prescripción por marca, sobre farmacovigilancia y sobre derechos del paciente, aunque susceptible de mejoras en su aplicación práctica.

---

<sup>49</sup> Artículo 152 del Código Penal (Ley Orgánica 10/1995, de 23 de Noviembre, según la modificación introducida por la Ley Orgánica 1/2015, de 30 de marzo) artículo 152. 1: “El que por imprudencia grave causare alguna de las lesiones previstas en los artículos anteriores será castigado en atención al riesgo creado y el resultado producido...”.

<sup>50</sup> Código de Deontología Médica (Guía de ética médica), Julio 2011 (capítulo IX, Relaciones con la Corporación Médica Colegial), artículo 44.4: “Ante conductas médicas de notoria gravedad que infrinjan las normas de este Código, los Colegios de Médicos deberán actuar de oficio incoando el correspondiente expediente”.

- La normativa vigente adolece de carencias que afectan negativamente al manejo de biológicos y generan incertidumbre para médicos y pacientes en diversos aspectos, entre los que pueden mencionarse los siguientes:
  - a) Falta de reglas específicas de intercambiabilidad, entendida como práctica médica (requisitos de información al paciente, monitorización, garantías de trazabilidad y farmacovigilancia).
  - b) Confusión en cuanto al papel que realmente debe corresponder a los Servicios hospitalarios de Farmacia, funciones de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, así como relación de ambos con los médicos responsables de los tratamientos y los pacientes.
  - c) Problemas de adecuación de las resoluciones, guías y protocolos aprobados por las CCAA a las facultades que realmente les atribuyen las normas constitucionales (artículo 149) y que reclaman respeto a las competencias exclusivas del Estado en materia de legislación farmacéutica).
  - d) Dificultad no resuelta a la hora de aplicar a biológicos originales y biosimilares el SPR (formación de conjuntos de referencia y sustitución automática). El artículo 3.1 del Real Decreto 177/2014, no se ha modificado para tener en cuenta las especialidades que reclaman biológicos (a diferencia de lo que sucede, por ejemplo, en Francia).
  - e) Ausencia de un marco legal que dé cobertura al fomento de los biosimilares.
  - f) Cuotas de biosimilares “*de facto*”.
  - g) Retroceso de los derechos de los pacientes en cuanto a información sobre sus tratamientos con biológicos y serios problemas de equidad y de igualdad territorial en el acceso a los biológicos.
  - h) Falta de definición de lo que deba entenderse por “paciente nuevo” (absolutamente nuevo, nuevo después de haber transcurrido 6 o más meses del tratamiento anterior, nuevo cuando se trata de un paciente crónico, etc.).
  - i) Falta de garantías para la continuidad de los tratamientos.
  - j) Ausencia de regulación de procedimientos para la valoración de eficiencia en costes de los tratamientos y de los resultados en salud.
  - k) Falta de regulación de modelos de financiación orientada a valor o resultados.

- l) Carencia de regulación de los registros de pacientes, imprescindibles para disponer de información epidemiológica (global y por zonas geográficas), estimar el gasto farmacéutico, valorar la evolución de patologías y tratamientos, evaluar la calidad asistencial e identificar necesidades no cubiertas.
- m) Riesgo de que se frene indiscriminadamente la innovación en medicamentos.
- n) Carencia de procedimientos que hagan posible el acceso temprano a los biológicos, en línea con los criterios de la UE.
- o) Falta de procedimientos transparentes y participativos para la elaboración y aprobación de Guías y Protocolos, sobre todo para las relaciones entre Hospital, Atención Primaria y Farmacia Comunitaria.
- p) No establecer el deber de incorporar datos sobre estos tratamientos en la historia clínica.

# **Especial referencia a los biosimilares**

## 7. Especial referencia a los biosimilares

La base legal en vigor para los medicamentos biosimilares son las Directivas 2003/63/CE (Anexo I) y 2004/27/CE, que enmienda la Directiva 2001/83/CE. Estas Directivas obligan a los Estados Miembros a incorporar sus mandatos a las respectivas leyes y reglamentos nacionales.

En función de tales Directivas, a partir de 2006, la EMA ha ido aprobando directrices o guías, que complementan el marco regulatorio<sup>51</sup>

Como se dice en el Libro Blanco de los biosimilares en España (Ruiz, Sol, 2014), las directrices incluyen recomendaciones basadas en el conocimiento científico en un área particular en el momento en 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.

Y se añade que las directrices o guías tienen por objeto proporcionar una base para la armonización práctica entre los Estados Miembros de la Unión Europea en la forma de interpretar y de 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.

Por último, se indica que se han desarrollado tres guías o directrices principales:

1. Guía general sobre los principios generales para la autorización de medicamentos biosimilares.
2. Guía sobre datos de producción y control del biosimilar, enfatizando los estudios de comparabilidad con el medicamento de referencia.
3. Guía sobre estudios no clínicos y clínicos para demostrar comparabilidad, que incluye una serie de anexos con requisitos específicos para determinados medicamentos.

---

<sup>51</sup> En 2014 la EMA publicó una Guía con directrices generales revisadas, que entraron en vigor el 30 de abril de 2015. La principal innovación que incorpora es la posibilidad de que los Laboratorios que desarrollen biosimilares puedan utilizar un comparador autorizado fuera del Espacio Económico Europeo durante la investigación clínica, que evitaría la repetición innecesaria de ensayos clínicos.

En base a este conjunto de normas y recomendaciones, la Agencia Europea de los Medicamentos (doc EMA/837805/2011) define un medicamento biosimilar como “un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un biológico ya existente (medicamento de referencia)”.

Y aclara que “el principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque existen ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción”.

Los biosimilares deben usarse en las mismas indicaciones para las que esté aprobado el medicamento de referencia si el mecanismo de acción es el mismo.

Si el medicamento original obtiene una nueva indicación, el biosimilar puede solicitarla también.

Según la propia EMA, “un medicamento biosimilar se utiliza en la misma dosis para tratar la misma enfermedad “y “si existieran precauciones específicas a la hora de utilizar (tomar dice el texto) el medicamento de referencia, también en general serán aplicables al biosimilar.

La aprobación de un biosimilar ha de llevarse a cabo a través de un procedimiento centralizado a cargo de la EMA, al igual que en el caso de los medicamentos innovadores.

Es este un procedimiento orientado a establecer la comparabilidad entre biosimilar y su medicamento de referencia.

Se trata de establecer mediante los oportunos estudios la comparabilidad estructural y no la mera equivalencia.

La comparabilidad, supone una revisión exhaustiva a cargo de expertos altamente especializados, que se desarrolla en tres etapas:

- Etapa 1: comparabilidad en cuanto a la calidad (comparabilidad físico-química y biológica). Se trata de estudios de laboratorio comparando la estructura con la función de los medicamentos.

- Etapa 2: comparabilidad preclínica (estudios no clínicos comparativos, orientados a detectar diferencias en las respuestas entre el medicamento similar y el de referencia, incluyendo estudios de fármaco-dinamia in vitro, in vivo en animales y de toxicocinética e inmunogenicidad animal y, en su caso, tolerancia local).
- Etapa 3: comparabilidad clínica (estudios en humanos a efectos de comprobar que no hay diferencias clínicas significativas; estudios que, como luego se verá, pueden ser abreviados).

A estos efectos, es preciso tener en cuenta, tal y como advierte la EMA (<http://www.ema.europa.eu> ES/documento/library/EPAR) que, “al igual que el medicamento de referencia, el biosimilar posee un grado de variabilidad natural”.

Ahora bien, la EMA pone énfasis en que “Cuando se autoriza (un biosimilar), se demuestra que la variabilidad y las diferencias entre él y su medicamento de referencia no afectan a su eficacia”.

Profundizando en el significado del concepto comparabilidad, la EMA insiste en que la “comparabilidad consiste en probar que no se disten diferencias significativas entre el medicamento biosimilar y su original de referencia mediante pruebas físico-químicas y de actividad biológica altamente sensibles”.

A efectos de las indicaciones para las que es adecuado un biosimilar, según la EMA, es esta una cuestión que corresponde decidir al Comité de Medicamentos de Uso Humano.

Para ello se revisan, una por una, cada una de las indicaciones, y “las acepta o no a la vista de los resultados del ejercicio de comparabilidad y del conocimiento de los mecanismos implicados en el efecto terapéutico en cada una de ellas”.

Otro aspecto importante al referirse a los biosimilares es su diferencia con los medicamentos genéricos. La premisa mayor es que no hay “biogénicos”.

El genérico es un medicamento químico, de estructura simple y que copia de modo exacto el medicamento de referencia, en tanto que entre el original y el biosimilar, ambos son medicamentos biológicos y siempre hay diferencias entre ellos, aunque puedan ser “ligeras”.

Por su parte, la Industria representada por Biosim, remarca que, a diferencia de los genéricos, los biosimilares incorporan elementos de innovación en distintas fases:

- Procesos de I+D,
- Producción,
- Etapas regulatorias y
- Gestión asistencial.

De otra parte, desde el punto de vista económico, el desarrollo de los genéricos es mucho menos costoso (menos de 3 años de investigación y 5 millones de euros) que el de los biosimilares (7 años y entre 100 y 250 millones de euros). De ahí que sus respectivos precios en el mercado farmacéutico sean sustancialmente distintos.

Desde el punto de vista regulatorio, genéricos y biosimilares tienen en común que sus originales han visto caducada su patente, pero su régimen jurídico es diferente, en especial en materia de sustitución.

Hasta la caducidad de la patente el medicamento original ha tenido diez años de protección: 8 años de exclusividad de datos más 2 años adicionales de exclusividad comercial; exclusividad que puede extenderse un año más en caso de aprobación de una nueva indicación autorizada dentro del periodo de 8 años contados desde la autorización inicial.

La sustitución de un genérico pueden llevarla a cabo el farmacéutico sin autorización del médico), porque el principio activo es el mismo.

En el caso de los biosimilares, la sustitución está prohibida, salvo que medie autorización del médico e información al paciente. Se trata de un principio jurídico aceptado de modo prácticamente universal.

Como ya dijimos en epígrafes anteriores, el primer biosimilar autorizado en 2006 en Europa fue somatropina.

En la actualidad hay 38 biosimilares autorizados, que corresponden a 12 principios activos y que son utilizables para diversas indicaciones terapéuticas.



**Tabla 3: Biosimilares autorizados por la EMA, a fecha 25/02/2018 (Relación sujeta a actualizaciones en la página oficial de la Agencia Europea de los Medicamentos)**

Medicine Name	Product Number	Active Substance	Common name	Atc code
Abasaglar (previously Abasria)	EMA/H/C/002835	insulin glargine	insulin glargine	A10AE04
Abseamed	EMA/H/C/000727	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01
Accofil	EMA/H/C/003956	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Amgevita	EMA/H/C/004212	adalimumab	adalimumab	L04AB04
Bemfola	EMA/H/C/002615	folllitropin alfa	folllitropin alfa	G03GA05
Benepali	EMA/H/C/004007	etanercept	etanercept	L04AB01
Binocrit	EMA/H/C/000725	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01
Blitzima	EMA/H/C/004723	rituximab	rituximab	L01XC02
Cyltezo	EMA/H/C/004319	adalimumab	adalimumab	L04AB04
Epoetin Alfa Hexal	EMA/H/C/000726	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01
Erelzi	EMA/H/C/004192	etanercept	etanercept	L04AB01
Filgrastim Hexal	EMA/H/C/000918	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Flixabi	EMA/H/C/004020	infiximab	infiximab	L04AB02
Grastofil	EMA/H/C/002150	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Imraldi	EMA/H/C/004279	adalimumab	adalimumab	L04AB04
Inflextra	EMA/H/C/002778	infiximab	infiximab	L04AB02
Inhixa	EMA/H/C/004264	enoxaparin sodium	enoxaparin sodium	B01AB05
Insulin lispro Sanofi	EMA/H/C/004303	insulin lispro	insulin lispro	A10AB04
Lusduna	EMA/H/C/004101	insulin glargine	insulin glargine	A10AE04
Movymia	EMA/H/C/004368	teriparatide	teriparatide	H05AA02
Mvasi	EMA/H/C/004728	bevacizumab	bevacizumab	L01XC07
Nivestim	EMA/H/C/001142	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Omnitrope	EMA/H/C/000607	somatropin	somatropin	H01AC01
Ovaleap	EMA/H/C/002608	folllitropin alfa	folllitropin alfa	G03GA05
Ratiograstim	EMA/H/C/000825	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Remsima	EMA/H/C/002576	infiximab	infiximab	L04AB02
Retacrit	EMA/H/C/000872	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01
Ritemvia	EMA/H/C/004725	rituximab	rituximab	L01XC02
Rituzena (previously Tuxella)	EMA/H/C/004724	rituximab	rituximab	L01XC02
Rixathon	EMA/H/C/003903	rituximab	rituximab	L01XC02
Riximyo	EMA/H/C/004729	rituximab	rituximab	L01XC02
Silapo	EMA/H/C/000760	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01
Solymbic	EMA/H/C/004373	adalimumab	adalimumab	L04AB04
Terrosa	EMA/H/C/003916	teriparatide	teriparatide	H05AA02
Tevagrastim	EMA/H/C/000827	filgrastim	filgrastim	L03AA02
Thorinane	EMA/H/C/003795	enoxaparin sodium	enoxaparin sodium	B01AB05
Truxima	EMA/H/C/004112	rituximab	rituximab	L01XC02
Zarzio	EMA/H/C/000917	filgrastim	filgrastim	L03AA02

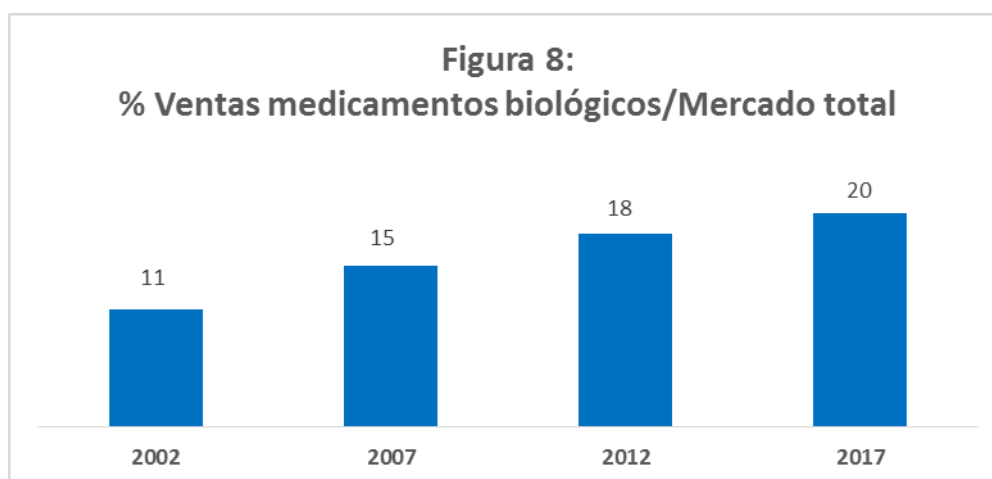
Entre las más recientes autorizaciones aprobadas por la Comisión Europea hay que destacar la correspondiente al rituximab, que es el primer biosimilar con indicación oncológica.

Además, en los próximos meses se aprobarán nuevos biosimilares, entre los que cabe mencionar adalimumab, bevacizumab y trastuzumab, que parece tendrán importante impacto en el mercado de biológicos.

En USA las autorizaciones van a un ritmo mucho más lento. El primer biosimilar se aprobó en 2015 (filgrastim). En la actualidad los autorizados sólo son 5.

Volviendo a la Unión Europea, según la patronal del sector (Medicines for Europe), en 2020 habrá 50 nuevos biosimilares, aunque lo condicionan a que se alcancen compromisos con las Autoridades; compromisos de predictibilidad y sostenibilidad del mercado de biosimilares y compromisos para establecer incentivos y fomentar la prescripción, dispensación y uso de estos medicamentos.

**Figura 8: Ventas de medicamentos biológicos como porcentaje del mercado farmacéutico total (2012-2017)**



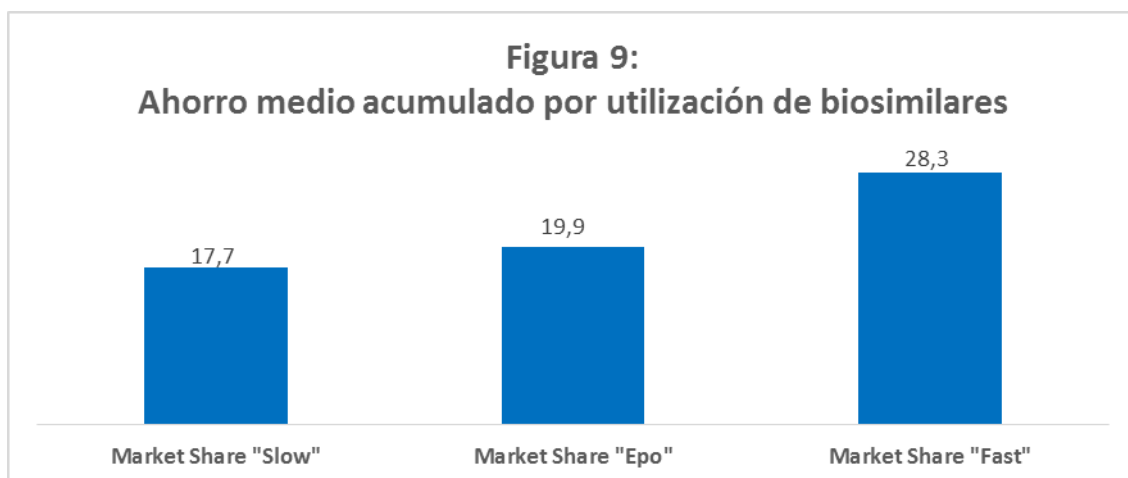
(\*) Dato estimado para 2017.

Fuente: IMS Institute for Healthcare Informatics 2013

El fundamento para pedir de tales apoyos es que los precios más reducidos de los biosimilares contribuyen a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios y a hacer más fácil a los pacientes el acceso a las avanzadas terapias biológicas, además de generar ahorros susceptibles de dedicarse a innovación sanitaria.

Bajo el título “El impacto de la competencia de los biosimilares en Europa” la Comisión Europea ha publicado un Informe, elaborado por Quintiles IMS, en el que se expone que el lanzamiento de los biosimilares está facilitando bajadas en los precios entre el 10 y el 60% respecto de los biológicos de referencia, dependiendo del tipo de medicamento y del país. En media europea la reducción se sitúa en torno al 31%.

**Figura 9: Ahorro medio acumulado por utilización de biosimilares (2007-2020)**



*Fuente: EGA, Symposium London (April 19<sup>th</sup> 2012)*

En realidad, el ahorro varía considerablemente en función de descuentos, de indicaciones, del grado de aceptación de médicos y pacientes y de cuáles sean los incentivos que puedan ofrecer reguladores y pagadores.

Por países, las mayores rebajas se han producido en Portugal (66%) en epoyetinas. También son notables las importantes rebajas en hormona del crecimiento y anti TNF, especialmente en Finlandia y en Suecia.

Pero, como luego veremos, una cosa son las rebajas que genera la autorización de nuevos biosimilares y otra, muy distinta, es la penetración de los biosimilares en el mercado farmacéutico, porque la experiencia muestra que los ahorros logrados se deben, sobre todo, a la bajada de precio de los originales para resistir así a la competencia de los biosimilares.

Para agilizar la autorización y consiguiente comercialización de los biosimilares, en la Unión Europea se ha instaurado un procedimiento abreviado, pero sin disminuir las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

La parte principal de ese procedimiento es una comparación del medicamento biosimilar con su medicamento de referencia a fin de demostrar que no existen diferencias importantes entre ellos; que no hay diferencias importantes "respecto de

beneficios ni respecto de riesgos, en particular riesgo de reacciones inmunitarias”, como señala la EMA.

Se trata de un procedimiento en el cual la solicitud de autorización se refiere, al menos en parte, a los datos recogidos en el dossier de un medicamento biológico previamente autorizado.

En todo caso, los criterios para evaluar los estudios de comparabilidad son muy estrictos. Esa evaluación no incluye la intercambiabilidad entre original y biosimilar, que, como venimos diciendo, es competencia de los Estados Miembros.

Los requisitos se detallan en el Anexo I de la Directiva 2001/83/CE, así como en las monografías de la Farmacopea Europea y en las directrices o guías de la EMA.

La opinión científica sobre la aprobación del dossier corresponde al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, en tanto que la Comisión Europea es la que adopta la decisión final sobre la autorización de comercialización.

La EMA advierte que no siempre es necesario realizar estudios clínicos con el medicamento biosimilar para todas las indicaciones para las que el medicamento original ha mostrado ser efectivo, de modo que es posible extender los datos de seguridad y eficacia de los estudios de una indicación a otra. A esto se le denomina extrapolación de indicaciones.

La posología y la vía de administración de un biosimilar deben ser las mismas que las del medicamento de referencia.

También es necesario advertir que, según la EMA, pretender que un biosimilar mejore la eficacia del original no es compatible, en principio, con la idea de similaridad.

No obstante, ello no es incompatible con que las diferencias puedan aportar algunas ventajas en materia de seguridad (p.ej., menores niveles de impurezas o menor inmunogenicidad).

En cuanto a la fabricación, los biosimilares habrán de producirse siguiendo las mismas normas y las plantas donde se fabrican están sujetas a inspecciones periódicas por parte de las autoridades reguladoras.

Esta es una cuestión crítica a la hora de ganar la confianza de los médicos, lo mismo que la aplicación de una normativa estricta en materia de farmacovigilancia, que, como ya se indicó anteriormente, se traduce en un procedimiento de seguimiento especial o adicional durante los cinco (5) años siguientes a su comercialización.

Se trata, en definitiva, de garantizar la seguridad de los biosimilares mediante un control continuado tras su autorización.

Los biosimilares han de tener su propio plan de gestión de riesgos y las empresas han de notificar sus efectos secundarios. Ante cualquier indicio, las autoridades reguladoras lo investigan y deciden en consecuencia.

Para facilitar ese control y seguimiento en recetas, registros médicos y notificaciones de reacciones adversas en la Unión Europea los biológicos originales y biosimilares se deben identificar siempre por marca comercial. Además, ese control especial viene “advertido” por la inclusión de triángulo negro invertido.

Una vez que la EMA ha llevado a cabo su función evaluadora, corresponde a la Comisión Europea autorizar la comercialización de un biosimilar en toda la Unión Europea.

A partir de ese momento, recuerda la Comisión, la disponibilidad de un biosimilar depende de que el Laboratorio decida introducir el medicamento en el mercado y de las decisiones de las respectivas autoridades sanitarias nacionales.

Es importante recordar que desde la Dirección General de Empresa e Industria de la Comisión Europea ha existido una preocupación especial por facilitar el acceso a los biosimilares. Esto se ha traducido en diversas medidas, destacando una Iniciativa aprobada bajo el título “Corporate Responsibility in The Pharmaceutical Sector” (2010), con objeto de encontrar puntos en común de carácter no regulatorio para asegurar un acceso equitativo y rápido a los medicamentos, incluidos los biosimilares, después de la autorización de comercialización, poniendo el acento en aspectos éticos y de transparencia.

También en esta dirección hay que mencionar la creación de un Grupo de trabajo sobre biosimilares con participación de Autoridades competentes de Estados

Miembros y diversos stakeholders del sector público y privado, junto con la EMA ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectores/Healthcare/giles/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectores/Healthcare/giles/docs/biosimilars_report_en.pdf)).

Fruto de dos (2) años de densas reuniones, fue el llamado “Consensus Paper. Lo que necesita saber acerca de los biosimilares”.

En este documento, además de aspectos conceptuales y técnicos, se incluyen preguntas y respuestas para médicos, pacientes y responsables del pago de estos medicamentos.

Este “Consensus Paper” (17 de abril de 2013), que se ha visto completado y adaptado a pacientes y a profesionales sanitarios con Guías específicas (2016 y 2017, respectivamente), pone el acento en los siguientes mensajes:

- Los biosimilares mejoran la competitividad de mercado existente en la UE y pueden ofrecer una alternativa menos costosa para los biológicos que han perdido su patente.
- Proporcionan opciones terapéuticas adicionales para médicos y pacientes.
- Los pacientes deben participar plenamente en la decisión de tomar cualquier medicina biológica después de una conversación a fondo con el médico acerca de todas las opciones de tratamiento
- Estos medicamentos pueden ampliar el acceso de los pacientes a los biológicos
- Al ser menos costosos, pueden contribuir a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios. Su coste es menor porque \*el desarrollo de biosimilares se basa en el conocimiento científico obtenido con el medicamento de referencia, por lo que no es necesario repetir todos los estudios clínicos realizados con el medicamento original”.

Cuando se introducen en el mercado deben competir con el medicamento de referencia, ofreciendo un precio menor.

Tal y como señala el referido “Consensus Paper” ese precio menor no significa que, de modo general, aumente la penetración de los biosimilares en el mercado farmacéutico.

La situación es desigual. Varía según los entornos nacionales, la tipología del fármaco y la patología.

También es diferente en razón a la mayor o menor disponibilidad, del sistema de fijación de precios y de reembolso, así como de las políticas de formación e información de médicos, farmacéuticos y pacientes.

Un grupo de trabajo de la patronal europea de biosimilares ha llevado a cabo un estudio para poner de relieve la importancia de todas estas variables, pero sus resultados aún no se han difundido. El estudio abarca los 27 Estados Miembros de la Unión Europea, además de Reino Unido, Noruega, Suiza y Turquía.

Medicines for Europe, pide evitar un retroceso o un estancamiento de los biosimilares y para ello ha reiterado su petición de medidas de apoyo ante las rebajas de precios por parte de las Compañías fabricantes de medicamentos originales. Sin ese apoyo la desmotivación de los fabricantes de biosimilares sería inevitable.

No comparte la mencionada patronal la apuesta de algunos Gobiernos en favor de políticas cortoplacistas como los sistemas de precios de referencia, las subastas o los recortes obligatorios de precios.

Otras patronales del sector innovador, como EBE (Asociación Europea de Empresas de Biológicos) o la EFPIA, no ponen en cuestión los biosimilares a efectos de competir en precios, pero si se muestran exigentes a la hora de pedir que se respete la posición del médico a efectos de prescripción de biológicos.

**Los medicamentos biosimilares en  
España: valoraciones y  
posicionamientos más  
significativos**



## **8. Los medicamentos biosimilares en España: valoraciones y posicionamientos más significativos**

### **8.1. Sociedades Científicas Médicas**

Diversas Sociedades Científicas se han ido posicionando durante los últimos años en torno a la utilización de los medicamentos biológicos y al papel que debería corresponder a los biosimilares. Esos posicionamientos, con matices, siguen líneas muy similares (defensa de la función prescriptora del médico, garantías para el paciente y sostenibilidad del sistema sanitario) y señalan como puntos críticos la sustitución, la intercambiabilidad, la trazabilidad y la farmacovigilancia.

#### **8.1.1. Federación de Asociaciones Científicas Médicas (FACME)**

Esta entidad federativa, a la que pertenecen la mayoría de dichas Sociedades Médicas, ha recogido en un documento como criterios más relevantes, los siguientes:

- a) Los biosimilares son instrumento para reducir el coste de los tratamientos biológicos.
- b) En la Unión Europea se denomina intercambiabilidad a la práctica médica de cambiar un medicamento biológico original por un biosimilar o viceversa o entre dos biosimilares por iniciativa o con el consentimiento del médico prescriptor. Esta decisión suele estar guiada por motivos económicos o de gestión, pero a partir de que se espera el mismo efecto terapéutico. Ahora bien, algo distinto es que el cambio de prescripción de un biológico lo haga el médico buscando una respuesta distinta, un cambio a una vía o pauta de administración más adecuada para un paciente, un mejor dispositivo de administración u otras mejores.
- c) Las políticas de las Administraciones sanitarias para incentivar la incorporación de los biosimilares son legítimas y necesarias, pero deben en todo caso respetar los criterios técnicos y legales que aplican a los medicamentos biológicos, incluida la prescripción obligada por marca comercial y los requerimientos de trazabilidad y farmacovigilancia
- d) Las Agencias de medicamentos ofrecen garantías sobre los medicamentos autorizados, pero no regulan la práctica médica.

A las Comisiones de Farmacia u otras instancias responsables de la correcta selección y gestión de medicamentos a nivel colectivo no les está atribuida la facultad de prescribir de modo individual a cada paciente

- e) Los médicos prescriptores deben ser parte esencial en el proceso de discusión y adopción de los acuerdos y decisiones dirigidas a racionalizar el uso de los medicamentos biológicos, incluyendo el uso de biosimilares.

En atención a todo ello, FACME considera que:

- a) En el momento de iniciar un tratamiento con un determinado principio activo biológico, el médico prescriptor debe acordar con el paciente cuáles son los objetivos terapéuticos y las características del tratamiento instaurado. Cuando existan distintas marcas para una misma indicación, como ocurre en el caso de los biosimilares, el médico considerará criterios económicos o de gestión.
- b) Ni el farmacéutico, ni órganos colegiados (como las Comisiones de Farmacia y Terapéutica), ni instancia alguna pueden reemplazar la responsabilidad del médico sobre los pacientes individuales, por lo que no se puede en ningún caso sustituir el medicamento biológico prescrito sin la autorización expresa del médico prescriptor y la correspondiente información al paciente.
- c) Los cambios entre biosimilares buscando el mantenimiento del efecto con el mayor ahorro (intercambio) solo pueden ser decididos por el médico, de forma individualizada, de acuerdo con el paciente, que ha de entender y aceptar el cambio tras haber recibido una información veraz y contrastable, en función del principio ético de autonomía, conforme a lo establecido por la Ley 41/2002, básica de autonomía del paciente.
- d) Es necesario que la facultad del médico y el derecho del paciente a no cambiar de tratamiento sea real y no exista imposibilidad “de facto” para mantener la prescripción.
- e) Las políticas de cambios generalizados e indiscriminados (sustituciones e intercambios forzosos) son desaconsejables, puesto que contribuirían a minar la confianza de los pacientes en el sistema sanitario, favorecer los errores de medicación y entorpecer las tareas de farmacovigilancia, a cambio de un beneficio presupuestario a corto plazo, probablemente marginal.

En resumen, la prescripción y los cambios del medicamento prescrito a un paciente son competencia exclusiva del médico, que es quien asume la responsabilidad del acto médico de la prescripción y de su seguimiento.

No deben permitirse cambios en la medicación prescrita que realicen otros profesionales o Comisiones o estructuras que no asumen la responsabilidad derivada de la prescripción médica, ni informan públicamente de los motivos y beneficios para el sistema sanitario que dichos cambios producirían.

### **8.1.2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**

SEOM, en la misma línea que ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica), ve positiva la incorporación de los biosimilares para ayudar a la sostenibilidad del sistema sanitario, pero condiciona su utilización a que en el futuro se disponga de información que muestre que el cambio respecto del medicamento original es seguro. Hasta que llegue ese momento, según su Presidente, “toda precaución es poca”.

De momento echan de menos que los organismos internacionales exijan, entre otras cosas, la protocolización del perfil de glicosilación, y fucosilación de las moléculas y que la normativa garantice la máxima similitud entre el original y el biosimilar.

En un documento de posicionamiento de SEOM (2015), esta Sociedad la SEOM, apunta que no es lo mismo utilizar biosimilares en los tratamientos oncológicos de soporte que hablar de biosimilares antitumorales.

A diferencia de los biosimilares de terapias de soporte como eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias, en la que se dispone de marcadores subrogados de eficacia, fáciles de medir, el desarrollo de biosimilares de anticuerpos presenta más incertidumbres.

Esto se debe a la alta complejidad estructural de los anticuerpos, a su papel en el tratamiento de un amplio abanico de tumores, a la limitada correlación entre marcadores subrogados de eficacia y el beneficio clínico y a la heterogeneidad de sus mecanismos de acción.

En definitiva, SEOM pone el acento en los siguientes puntos:

- a. Es necesario el desarrollo de protocolos específicos para biosimilares de anticuerpos por parte de los organismos internacionales y que en los protocolos se concreten los rangos de variación asumibles y que sólo los biosimilares que ofrezcan resultados de similitud aceptable en todos los parámetros analizables pudiesen ser considerados para un desarrollo posterior. En este momento, la correlación del grado de similitud entre el biológico de referencia y el biosimilar, y la eficacia clínica, aún no está plenamente demostrada. A efectos de comparabilidad, es importante que los ensayos clínicos incluyan objetivos secundarios (por ejemplo, supervivencia libre de recaída, supervivencia libre de progresión, supervivencia global).
- b. La extrapolación de indicaciones presenta problemas complejos en Oncología. La heterogeneidad de los distintos pacientes, de los distintos tipos y estadios tumorales, de los distintos mecanismos de acción (a menudo no bien conocidos) de los biosimilares o las posibles interacciones con otros tratamientos conforman un escenario muy diverso, en el que la extrapolación de un biosimilar podría tener consecuencias difíciles de prever. La Farmacia Hospitalaria no puede sustituir lo prescrito por un oncólogo concreto a su paciente concreto.
- c. La intercambibilidad entre original y biosimilar es desaconsejable en ausencia de estudio clínico específico en la misma indicación.
- d. A efectos de trazabilidad y farmacovigilancia deben adecuarse los circuitos de prescripción, dispensación, administración y registro utilizando la marca comercial.

### **8.1.3. Sociedad Española de Reumatología (SER)**

Esta Sociedad es favorable a los biosimilares en la medida que contribuyan a la sostenibilidad del sistema sanitario y al acceso de los pacientes reumáticos a las terapias biológicas, pero siempre que no se perjudique la calidad asistencial y se respete la libertad de prescripción del médico para atender las características y circunstancias individuales de cada paciente.

Insisten en las garantías de calidad, seguridad y eficacia que ofrecen los biosimilares y, dadas sus diferencias con los genéricos, excluyen la sustitución (automática) respecto de los originales, salvo autorización del médico prescriptor y consentimiento del paciente, y ello porque no hay evidencia científica acerca de sus consecuencias.

La elección del fármaco es responsabilidad exclusiva del médico.

Reclaman a las autoridades que todos los biológicos, originales y biosimilares, que cuenten con financiación pública, estén disponibles en todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

Piden que la prescripción se haga por marca y que se creen registros de farmacovigilancia específicos. Tales registros deberían estar controlados por los clínicos con la participación de las Sociedades Científicas.

A efectos de extrapolación de indicaciones, entienden que debe demostrarse según los estándares de la EMA y que, en caso de ser necesario, deben llevarse a cabo ensayos clínicos de comparación directa aleatorizados doble ciego con el biológico de referencia.

Así mismo piden la participación de los clínicos en la investigación y en el seguimiento de los biosimilares postautorización y mayor formación para el manejo de estos fármacos.

Por último, consideran necesario el diálogo de los médicos con las autoridades regulatorias con la intención de preservar el derecho a la salud de los pacientes.

#### **8.1.4. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)**

Fue una de las primeras Sociedades Científicas en posicionarse respecto de los medicamentos biológicos, originales y biosimilares (2013), a partir de la idea de que su aparición ha supuesto una revolución terapéutica en el manejo de enfermedades inflamatorias intestinales como la Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Creo un Grupo de Trabajo para profundizar en esta materia, colaborando con otras iniciativas surgidas desde la Sociedad Española de Farmacología Clínica y las Asociaciones de Pacientes.

Considera la SEPD que los biosimilares son una opción válida, cuyo uso repercute en la sostenibilidad del sistema sanitario.

Ponen el acento en que originales y biosimilares no son idénticos, por lo que su prescripción debe estar sujeta a una estricta regulación a favor de la eficacia y de la seguridad de los pacientes, Se pronuncian contra el riesgo de sustituciones aleatorias y en favor de la prescripción por marca comercial.

Entiende su Presidente (Carballo, Fernando, 2017) que la mayoría de las dudas sobre los biosimilares se han resuelto con el tiempo, pero su uso debe ser razonable y no cambiar de biosimilar cada vez que haya concurso en el Hospital o en el Servicio de Salud. Los biosimilares han llegado coincidiendo con un momento de crisis y probablemente están siendo bandera de algo que va más allá de ella: cómo equilibrar los conceptos de eficiencia (macro, meso y micro) y, como, a su vez, trasladarlo al paciente; esto es, a nivel del Sistema Nacional de Salud, Servicio Autónomo u Hospital.

#### **8.1.5. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)**

Destaca la importancia de la incorporación de los biológicos al arsenal terapéutico disponible y señala que, aunque los biosimilares no son idénticos al original, “en teoría” reproducen sus efectos farmacológicos.

Aduce esta Sociedad Científica argumentos similares a las antes mencionadas en cuanto a prescripción por marca, prohibición de sustitución automática (con referencia especial a las Comisiones de Farmacia hospitalaria), comparabilidad, trazabilidad y farmacovigilancia y pide que, cuando un biosimilar sea incorporado a la guía farmacológica de un hospital o Servicio de Salud, se debe garantizar el circuito de prescripción, dispensación, administración y registro. No puede haber discrepancia entre la marca prescrita, registrada, dispensada y administrada a un paciente.

A efectos de concursos o acuerdos para la adquisición de biosimilares, estos deben programarse para evitar que se hagan intercambios entre marcas y aplicar el principio de no sustitución de una marca por otra.

El hematólogo debe tener libertad de prescripción, planteada con racionalidad, eficacia y eficiencia, ajustándose a criterios de sostenibilidad y evidencia científica, con las limitaciones legales de las agencias reguladoras. La prescripción no puede estar sometida a interferencias administrativas ni a imposiciones de terceros.

### **8.1.6. Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)**

Esta Sociedad hizo público en 2015 un amplio posicionamiento y, al igual que otras Sociedades, valora muy positivamente la introducción de los biosimilares en el Sistema Nacional de Salud por su contribución al uso eficiente de los recursos, pero considera que tal introducción debe respetar escrupulosamente los criterios técnicos sobre autorización europea, intercambiabilidad-sustitución y farmacovigilancia.

Además de una serie de consideraciones técnicas sobre lo que deba entenderse por intercambiabilidad, sustitución, trazabilidad y farmacovigilancia, el posicionamiento se centra en las siguientes cuestiones:

- a. El médico debe poder iniciar el tratamiento con un original o con un biosimilar.
- b. El circuito que se inicia con la prescripción por marca, bien en el hospital, bien en AP, ha de regirse por los mismos criterios que menciona la SEHH.
- c. Una vez iniciado el tratamiento con una marca, si la respuesta es adecuada, lo razonable es no hacer cambios simplemente por motivos de gestión.
- d. La prescripción por marca permite atribuir las reacciones adversas que ocurran y no cambiar evita problemas de adherencia o de entrenamiento en el uso de un dispositivo concreto.
- e. Hay que evitar que los Concursos y Acuerdos conduzcan al suministro exclusivo y obligado de una marca, ya que ello impondría la modificación de tratamientos en curso.
- f. La Comisión de Farmacia no puede suplantar la responsabilidad del médico prescriptor ante el paciente y, si hubiese “prescripción electrónica”, esa responsabilidad debe quedar salvaguardada.
- g. Cuando proceda la intercambiabilidad, es preciso tener en cuenta que ésta ha de ser referida al original y el biosimilar, pero no entre biosimilares.
- h. Los cambios en un paciente crónico habrán de ser ocasionales y debidamente justificados.

### **8.1.7. Sociedades de Atención Primaria (AP)**

SEMERGEN, SEMG y SEMFYC coinciden en:

- a. Es bajo el nivel de conocimiento los médicos de AP. en esta materia y, por ello, insisten en la necesidad de acciones educativas. Esta situación se debe, entre otras causas, a que la utilización de los biológicos es muy escasa en este nivel asistencial, con excepción de la insulina glargina y, en alguna medida, las

heparinas. Paradójicamente son estos médicos los que controlan a diario los tratamientos con medicamentos biológicos.

- b. La desinformación afecta no solo a determinados conceptos básicos (sustitución, intercambiabilidad), sino también a las diferencias entre genéricos
- c. Una Encuesta promovida por Semergen en 2016, en la que participaron 700 médicos de AP, revela que el 58% de estos médicos no sabe definir correctamente que es un biosimilar y el 54% desconoce que lo diferencia del biológico original. Solo un 14% reconoce haberlos prescrito y uno de cada 10 conoce la monitorización a realizar durante el tratamiento.  
El 94% desconoce el marco legal aplicable a estos medicamentos y el 85% no sabe que debe prescribir por marca.
- d. Saber más en torno a los biológicos es muy importante, porque cada vez es mayor el número de pacientes que son tratados con ellos y sus patologías graves pasan a ser crónicas, ámbito este en el que el médico de Primaria es fundamental (seguimiento, posibles RAM).
- e. Informar al paciente de cualquier cambio y no interrumpir con sustituciones masivas la trazabilidad o la continuidad de los tratamientos, sobre todo si el medicamento está produciendo buenos resultados, junto a otros aspectos antes mencionados, fueron debatidos en el 39 Congreso de Semergen en Granada en el otoño de 2017.

## **8.2. Farmacéuticos**

### **8.2.1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)**

En 2017 la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria hizo público un detallado posicionamiento, a modo de continuación de otro anterior (septiembre 2015). En este nuevo documento, además de una serie de menciones a definiciones y conceptos básicos sobre biosimilares, expresa los siguientes criterios:

- a) “Cualquier” intercambio puede considerarse seguro.
- b) En diversos países las Agencias avalan la intercambiabilidad “bajo la supervisión del médico” y “el intercambio directo en el ámbito hospitalario”.
- c) Se considera clave el papel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y el de las Comisiones Autonómicas, a las que corresponde establecer criterios de intercambio terapéutico y seguimiento.
- d) Estas Comisiones son “organismos de consenso”.



- e) La introducción de biosimilares ha de ser juiciosa, transparente y con consenso, el cual debe incluir a todas las partes interesadas (médicos, farmacéuticos hospitalarios y de la AP, responsables sanitarios y pacientes).
- f) La finalidad primordial de estas Comisiones es favorecer el “uso racional” de los medicamentos y tienen la responsabilidad de “determinar el posicionamiento del biosimilar” dentro del arsenal terapéutico del hospital y de establecer las medidas oportunas que garanticen la trazabilidad y el seguimiento de los efectos adversos.
- g) La intercambiabilidad en el medio hospitalario es posible si así lo “aprueba” la CFyT y/o las Comisiones Autonómicas y “junto” con el juicio del médico prescriptor, “que se ve representado” en este órgano colegiado “no se aduce precepto legal que lo fundamente”.
- h) Los farmacéuticos de hospital colaboran en la elaboración de protocolos que “determinan cuándo y en qué condiciones un biológico original es intercambiable.
- i) Consideran necesario que “se” informe al paciente de los cambios y que se le entrene en la administración del nuevo fármaco.
- j) Los pacientes deben tomar parte de las decisiones que influyan en su salud, para lo cual “se” requiere formación e información por parte de todos los profesionales que intervienen en su tratamiento.
- k) Apuestan por la sostenibilidad y destacan la importancia que a estos efectos tiene la nueva Ley de Contratos del Sector Público y los Concursos.
- l) Según esta Sociedad, la práctica asistencial no ha evidenciado que los cambios hayan resultado en efectos negativos en efectividad ni seguridad, pero sí en eficiencia, aportando ahorro importante para el SNS.

### **8.2.2. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria y Colegios Oficiales de Farmacéuticos**

Los posicionamientos de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y de SEFAC son variados y se refieren indistintamente a medicamentos biológicos originales y biosimilares. Los más frecuentes son los siguientes:

- a. La farmacia comunitaria no debería ser excluida de la dispensación de medicamentos biológicos.
- b. Hay medicamentos biológicos reservados al ámbito hospitalario (los declarados de uso hospitalario); pero los llamados DH (diagnóstico hospitalario) pueden ser dispensados en oficinas de farmacia, salvo que

concurran circunstancias especiales que requieran monitorización hospitalaria y así lo considere el Ministerio de Sanidad, que es quien únicamente tiene competencia para declararlo (Resolución de la Subdirección General de Calidad de los Medicamentos y Productos Sanitarios de 9 de marzo de 2012).

- c. Se recuerda la nulidad de una Resolución del SAS 403/10, de 22 de diciembre de 2010, que, invocando supuestas razones de seguridad, excluía un amplio número de biológicos. Esta Resolución fue declarada nula por el Tribunal Supremo (Sentencia de la Sala Tercera número 489/2016 de 2 de marzo de 2016). Tras la Sentencia vuelven al canal de farmacia comunitaria 140 medicamentos, una vez efectuada la publicación de la Resolución revocatoria SA 0217/16 de 1 de Julio de 2016.
- d. Algunas CCAA están rectificando, aunque sea poco a poco, dichas exclusiones, por ejemplo, Madrid (septiembre 2017: pegvisamant, anagrelida, deferasirax).
- e. La receta electrónica refuerza la seguridad.
- f. La farmacia comunitaria mejora la accesibilidad a los tratamientos, elimina costes y desplazamientos innecesarios a hospitales, facilita la adherencia y el cumplimiento terapéutico y es especialmente importante para el control de polimedicados, evitando exponer a los pacientes a riesgos innecesarios, como infecciones nosocomiales.
- g. Está promoviéndose formación intensa en esta materia.

### **8.3. Organizaciones de Pacientes**

Las principales entidades representativas de los pacientes (Alianza General de Pacientes, Foro Español de Pacientes y Plataforma de Organizaciones de Pacientes) han hecho múltiples pronunciamientos favorables a los biosimilares y en pro del acceso a los biológicos, así como a la seguridad en su utilización.

También les han preocupado las sustituciones impuestas sin contar con médico y paciente y las discriminaciones territoriales. No han faltado peticiones de financiación adicional (por ejemplo, creando un Fondo especial para oncológicos).

En una importante Declaración conjunta, a la que ya nos referimos anteriormente, acordada en el marco de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, las tres

grandes Organizaciones de Pacientes, junto con las Sociedades Científicas Médicas, expresaron con detalle sus reivindicaciones y propuestas.

Los puntos más importantes son los siguientes:

- a. Humanización frente a los automatismos sustitutorios.
- b. Preocupación por un cierto retroceso de la calidad asistencial por la deshumanización.
- c. Presencia activa de los pacientes en los debates sobre el uso de biológicos originales y biosimilares.
- d. El centro de atención ha de estar situado en los resultados en salud.
- e. La sostenibilidad no debería reducirse a lo económico ni menos aún a las políticas de precios.
- f. El indicador de coste/ eficiencia no debería constituirse en un argumento para los recortes o para las barreras en el acceso a estos medicamentos.
- g. Es positivo para la sostenibilidad del sistema sanitario el uso de biosimilares y el fomento de la competencia entre éstos y los originales.
- h. Es necesario disponer de indicadores fiables sobre resultados en salud. Para ello convendría regular los registros de pacientes.
- i. La introducción de biosimilares debería ser gradual en función de criterios clínicos.
- j. En su utilización es indispensable el control médico y la información al paciente, tanto al iniciarse el tratamiento como en su continuación.
- k. Hay que evitar que los derechos de los pacientes se vean interferidos por decisiones administrativas.
- l. Piden especial atención al contenido de Guías y Protocolos, así como a los acuerdos de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, reclamando respeto de los criterios de la EMA y de la AEMPS y de las decisiones sobre financiación que adopte el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- m. Quienes sustituyan las decisiones del médico habrán de asumir la responsabilidad en caso de efectos adversos.
- n. Insisten en la prescripción por marca, en la trazabilidad y en la farmacovigilancia.
- o. Pide que las autoridades exijan el cumplimiento de la Orden SCO 2874/2007, que prohíbe la sustitución, salvo que medie la autorización del médico.

- p. Si un tratamiento da la respuesta esperada, no debería cambiarse, siendo esto válido para el ámbito hospitalario y el extra hospitalario.
- q. Se comprometen a colaborar en la denuncia de irregularidades
- r. Recuerdan que está pendiente desarrollar el artículo 89.5 de la Ley de Garantías en materia de intercambiabilidad.
- s. Advierten de los riesgos de inequidad en el acceso a los biológicos como consecuencia de las políticas dispersas de las Comunidades Autónomas.
- t. Entienden fundamental que el Paciente participe activamente en su tratamiento.

## **8.4. Industria Farmacéutica**

### **8.4.1. Industria innovadora**

La entidad representativa de este sector, Farmaindustria, se ha posicionado repetidas veces respecto de los biosimilares, manifestando que nada tienen que objetar a su comercialización cuando se ha extinguido la patente del biológico original y que valoran su contribución a la mejora de las cuentas públicas.

No ven necesaria una, legislación específica al respecto, considerando suficientes las orientaciones y criterios de la EMA y de la AEMPS.

Se oponen a la intercambiabilidad y a la sustitución por entender que, biológicos originales y biosimilares son, científicamente, medicamentos distintos y que la prescripción es una facultad que sólo está atribuida al médico.

Reclaman el cumplimiento de la Orden SCO 2874/2007, que prohíbe la sustitución de biológicos, sin distinguir entre ámbito hospitalario y extra hospitalario y recuerdan que el Gobierno, contestando a una pregunta parlamentaria (BOCG, serie D número 472, 5 de junio de 2014), dice que los biosimilares son medicamentos biológicos y que, como tal, no son sustituibles o intercambiables sin el conocimiento del médico prescriptor.

Así mismo advierten que los biológicos no se pueden prescribir por principio activo (artículo 3 del Real Decreto 1718/2010, de receta médica, modificado por Real Decreto 81/2014) ni notificar reacciones adversas sin indicar expresamente la denominación comercial y el número de lote de fabricación (artículo 5, Real Decreto 577/2013, de

farmacovigilancia). Precisamente por esto mismo, se oponen a que en los concursos figuren en un mismo lote biológico original y biosimilar.

Muestran preocupación por una política de precios bajos, porque podría inhibir la innovación.

En cuanto a la dispensación de biológicos y biosimilares, Farmaindustria ha recurrido las resoluciones de Comunidades Autónomas que han excluido de la Farmacia comunitaria algunos de ellos, debido a que estas decisiones son competencia del Ministerio.

#### **8.4.2. Fabricantes de biosimilares**

La Asociación Española de Biosimilares (Biosim) desde que inició su actividad viene demandando, como gran prioridad, la aprobación de un marco estable y unas reglas específicas, ya que lo consideran crucial para que las Compañías puedan dimensionar inversiones y esfuerzo operativo.

Entre esas reglas específicas habrían de figurar las normas sobre sustitución e intercambiabilidad (respetando la prescripción del médico y la información al paciente), el derecho a acceder a estos fármacos, el establecimiento de una diferencia de precio entre biológicos y biosimilares, la adaptación y, en su caso, eliminación del sistema de precios de referencia, la renovación del modelo de compra pública y el impulso y fomento de este tipo de fármacos.

En este sentido, valoran positivamente el modelo italiano de acuerdos regionales, que establecen como primera opción el tratamiento con biosimilares en pacientes “naive”.

Ven con interés, pero con matices, el modelo de cuotas de mercado (Alemania y Portugal), porque creen esta cuestión no debería reducirse a fijar un porcentaje de mercado, sino que habría que definir qué se entiende en realidad por cuotas, cuáles puedan ser y cuál su fin último.

Gracias a los biosimilares, según Biosim, se gasta menos cantidad de presupuesto y se consiguen unos resultados en salud iguales o potencialmente superiores.

Además, se liberan recursos que permiten financiar más terapias y hacer que el número de pacientes que se benefician de los tratamientos biotecnológicos sea mayor.

En suma, los biosimilares no son una mera herramienta de ahorro, ya que, además, impulsan la optimización de la gestión de recursos sanitarios, disminuyendo costes, aumentando la competitividad e incentivando el desarrollo de nuevas terapias.

Según Biosim, frente a la visión tradicional de que el biosimilar es algo opuesto a medicamento innovador, lo cierto es que los biosimilares contribuyen de modo importante a la innovación en distintos aspectos:

- Selección de líneas celulares,
- Selección y desarrollo del medio de cultivo,
- Uso de materiales y equipamiento de nueva entrada en el mercado,
- Modificación de excipientes,
- Caracterización y verificación de la calidad del producto,
- Reducción de la variabilidad de los lotes,
- Reducción del tiempo para la evaluación precisa para la autorización del fármaco a 7/16 meses (los originales necesitan entre 17 y 20 meses).

De otra parte, consideran fundamentales la información y la formación de médicos, farmacéuticos y pacientes, a cuyo efecto han preparado sendas Guías.

Finalmente, ponen de relieve la necesidad de mejorar los procedimientos de compra pública y ven con interés las posibilidades que ofrece la nueva Ley de Contratos del Sector Público, apostando por el modelo de Acuerdo Marco sin negociación posterior hospital por hospital

## **8.5. Administraciones sanitarias**

### **8.5.1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**

El Ministerio, más allá de haber aprobado el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio), no ha ejercido plenamente su función reglamentaria con relación a lo previsto en los artículos 89.5 (reglas específicas de intercambiabilidad

para biosimilares) y 98.2 (sistema de precios de referencia, que incluye los biosimilares).

Tampoco ha promovido en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud una Estrategia general sobre biosimilares, tal y como se ha demandado al Gobierno en el Senado, en el que también está en trámite una Moción para regular la intercambiabilidad, los derechos de los pacientes (en particular el de información) y el ejercicio de la función prescriptora.

Esta falta de Estrategia sobre biosimilares se ha traducido en una notoria dispersión de criterios por parte de las Administraciones Autonómicas, lo que, a su vez, ha generado situaciones problemáticas, fundamentalmente para médicos y para pacientes.

Los primeros, pese a la clara prohibición legal de sustitución del biológico prescrito por el médico, ven cuestionada su decisión en el ámbito hospitalario, en el que los acuerdos de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica marcan la pauta y ‘definen’ lo que se puede prescribir y lo que no puede prescribirse. Además, resoluciones, guías, protocolos y algoritmos de las Consejerías o de los Servicios de Salud podrían estar superando lo que sería propio de unas orientaciones y recomendaciones.

Los pacientes sufren situaciones de desigualdad y de inequidad en el acceso a los medicamentos biológicos, quedándoles sólo en la práctica la vía judicial para ver amparados sus derechos.

Es esta una muestra concreta de un problema de desigualdades sociales y sanitarias de más amplio calado, que ha motivado la alerta que desde la Comisión Europea se ha trasladado a nuestro país ([documents/10157/0/vídeo=content\\_173147\\_20170421140346?pdf](https://documents/10157/0/vídeo=content_173147_20170421140346?pdf)). Otra lo es las diferencias notorias en las dotaciones presupuestarias. Según datos oficiales (difundidos por La Razón (12/2/2018), en 2018 habrá diferencias de hasta 529€ anuales entre el País Vasco y Andalucía. El País Vasco dedicará 1.675,96 € de media por habitante, en tanto que Andalucía apenas destinará 1.155,15 €. También Cataluña se encuentra en posiciones “de cola” con 1.174,79 €.

Sin perjuicio de lo anterior, se han registrado diversos pronunciamientos de contenido importante, pero que se sitúan en un plano político.

Así, el actual Secretario General de Sanidad y Consumo ha respaldado con su presencia la presentación de una Guía de Biosimilares publicada por Biosim y afirmando que “estamos dispuestos a ayudar en el éxito de la introducción de los biosimilares en el sistema sanitario español colaborando con las asociaciones”.

También la Directora General de Cartera Básica y Farmacia ha hecho pública su apuesta por los biosimilares, al igual que su antecesor, que afirmó que “a pesar de las dificultades iniciales, los biosimilares se acabarán usando como los genéricos, con más controles posiblemente” y que “es posible que haya que separar los precios de referencia de los biológicos” e incluir esta cuestión en el futuro Real Decreto de Precios y Financiación.

Recientemente la Directora General mencionada (21/2/2018) aseguró que van a impulsar una estrategia en torno a los biosimilares en la Comisión de Farmacia y que se pretende “fomentar el uso de estos medicamentos e impulsar estrategias de formación a pacientes y prescriptores”.

Además, la Directora General aportó datos sobre la utilización de biosimilares en el Sistema Nacional de Salud. Según ella, hay 8 principios activos comercializados en España, 5 en hospitales y 3 en oficinas de farmacia. “Las cifras de consumo de aquellos que son de hospital son del 47%, si bien no es una cuota similar en todos los biosimilares”. En junio pasado el filgrastim tenía una cuota de mercado del 86% y el infliximab del 40%. Sin embargo, en aquellos que se dispensan en oficinas de farmacia la cuota de mercado se sitúa en el 5%. Por otro lado, existe mucha variabilidad entre la cuota que presentan los biosimilares por Comunidades Autónomas. “En algunos territorios el infliximab biosimilar alcanza una penetración del 80% y en otras el 16%”.

Por su parte, el Subdirector General de Calidad de los Medicamentos y Productos Sanitarios se ha posicionado en varias ocasiones, planteando reducciones de precios de hasta un 40%, recordando que la legislación alemana no establece cuotas de biosimilares y señalando que “la intercambiabilidad entre medicamentos biológicos es una innovación muy importante”.

Dentro de esta misma Subdirección General, desde la Consejería Técnica (Redacción Medica 8/2/2018) se advierte que el elevado precio de las terapias, inmunooncológicas, que se trata de terapias no curativas, su ampliación progresiva a



nuevas indicaciones, sumado a otros factores como el envejecimiento de la población, obligan “ a aplicar medidas intensivas de contención de coste, como los precios adaptativos a la baja, que funcionan a corto y largo plazo”, añadiendo que, de momento, el precio por indicación no puede interesar al Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, la Directora General de la AEMPS ha sido muy explícita al decir que “los biológicos no se pueden sustituir” y que “otra cosa es la intercambiabilidad cuando se inicia un tratamiento o cuando el que está en marcha falla”. En cuanto a la selección de biosimilares, debe hacerse con la participación del médico o por consenso dentro de los estamentos donde se están llevando a cabo estas discusiones”. Posiblemente se refería a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

Desde la propia Agencia, la responsable de la División de Medicamentos Biológicos, Biotecnología y Terapias Avanzadas, refiriéndose a los biosimilares, pedía “una introducción tranquila, en lugar de forzar a los médicos” y así “ganar la confianza de los profesionales”.

## **8.5.2. Comunidades Autónomas**

### **8.5.2.1. Consideraciones generales**

Como se ha señalado antes, no hay directrices ni recomendaciones comunes respecto de los biosimilares, observándose iniciativas autonómicas de distinto tipo, pero con un objetivo primordial coincidente: controlar el gasto y promocionar los biosimilares.

La cobertura formal de tales decisiones es muy desigual: Resoluciones de Consejerías, Protocolos, Guías, algoritmos e incluso notas interiores.

Para su puesta en práctica es fundamental el papel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (unas hospitalarias, otras de ámbito autonómico), las Gerencias y los Servicios de Farmacia Hospitalaria. En el caso de Comunidades Autónomas pluriprovinciales se constatan criterios diferentes según los Hospitales y Provincias.

También lo es la política de compra pública (concursos, subastas, acuerdos marco, etc.), que suele estar muy anclada en un obsoleto modelo: adjudicar sin más al menor precio. Es este un modelo distante de los criterios reformadores de la Directiva 2014/24/UE y Ley 9/2017 de Contratos del sector público, que ponen en valor más

elementos y factores (calidad, capacidad de producción, relaciones laborales, respeto al medio ambiente, etc.).

Las Comunidades Autónomas tratan de contener y controlar el gasto se por distintas vías:

- a) Fijando objetivos en términos de porcentaje de gasto en biosimilares,
- b) Estableciendo cuotas por fármacos o por patologías,
- c) Adjudicando el suministro de biológicos exclusivamente a un solo medicamento biosimilar,
- d) Incluyendo en un mismo lote originales y biosimilares,
- e) Incentivando (positiva o negativamente) a los médicos prescriptores en función de objetivos,
- f) Estableciendo un techo de gasto,
- g) Pactando con proveedores sistemas de riesgo compartido,
- h) Admitiendo la sustitución de biosimilares por otros biosimilares y rechazando que originales más baratos puedan sustituir a biosimilares más caros.

### **8.5.2.2. Algunos ejemplos**

A modo de ejemplos de esta variada política sobre biosimilares, seguidamente haremos referencia a algunas Comunidades Autónomas, que han sido objeto de especial atención y de crítica por médicos y pacientes

#### **a. Andalucía**

En Jaén, sin aparente respaldo oficial de la Consejería de Sanidad, la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Provincial ha establecido la sustitución automática y de modo general; esto es, tanto para pacientes nuevos como para los que ya están siendo tratados con un biológico diferente.

Adicionalmente hay que destacar que las sustituciones no son entre originales y biosimilares, sino entre biosimilares (Remsima por Flixabi). Hay que recordar el riesgo de estas sustituciones, ya que no hay estudios de comparabilidad entre biosimilares.

De otra parte, la política de la Consejería de Sanidad en materia de compra pública, basada en las llamadas "subastas, ha causado no pocos problemas sobre todo a efectos de continuidad de los tratamientos. Es interesante a este respecto el pronunciamiento del Tribunal de Recursos Administrativos Contractuales, que, en una

Resolución, la 394/2015, de 17 de noviembre, insta a la Junta de Andalucía a facultar a los Gerentes de los Hospitales para que, fuera de los lotes adjudicados, puedan adquirir medicamentos no incluidos en ellos, a fin de que los pacientes que hubieran iniciado su tratamiento con anterioridad puedan continuarlo.

También dentro del ámbito de la compra pública hay que mencionar que en febrero de 2018 el Tribunal Supremo ha dictado sentencia en contra del Servicio Andaluz de Salud (SAS) por incluir en un mismo lote medicamentos con indicaciones y principios activos diferentes

#### **b. Canarias**

De facto, la Consejería de Sanidad ha impuesto la sustitución (automática y generalizada para todos los pacientes) de cuatro medicamentos biológicos (filgrastimetanercept, infliximab y eritropoyetina).

La central de compras sólo podrá adquirir y suministrar a los hospitales la presentación más barata. El Acuerdo Marco dio la exclusividad a la molécula ganadora durante un año, prorrogable por otro año más.

Este planteamiento fue objeto de fuerte rechazo de médicos y pacientes, por lo que la Consejería finalmente optó por suavizar su decisión y admitir que debe quedar a salvo el criterio del médico.

#### **c. Cantabria**

La Consejería ha adoptado diversas medidas para impulsar los biosimilares. Así, ha promovido sesiones informativas clínicas en cada hospital a partir de 2011, pero, en principio, defiende un modelo de coexistencia de estos fármacos con los medicamentos innovadores e impulsa una Estrategia de Biosimilares.

Entre los puntos más destacados de esa Estrategia cabe mencionar los siguientes:

- a. Utilización de biosimilares para pacientes “naive”.
- b. Selección entre biosimilar e innovador en pacientes pretratados bajo criterio clínico.
- c. Establecer indicador cuantitativo de utilización de biosimilares. Porcentaje de pacientes que utilizan biosimilar en cada principio activo.
- d. Establecer un registro de pacientes para conocer los resultados en salud.

- e. Negociar con las marcas innovadoras para obtener un precio en el mismo rango que el biosimilar como criterio para su permanencia en el formulario.
- f. Elaborar un mapa de de próximas comercializaciones de biosimilares para guiar las decisiones en relación con compras agregadas o centralizadas.

#### **d. Castilla y León**

En principio sin respaldo oficial de la Consejería de Sanidad, la Comisión de Farmacia del Hospital de Salamanca distribuyó una Circular ordenando la sustitución automática con Remsima o con Inflectra para todos los tratamientos con el original (Remicade). Quedaron, por tanto, incluidos los pacientes que ya estuviesen siendo tratados con el medicamento de referencia.

No parece muy acorde esta decisión, con el planteamiento general de la Consejería de Sanidad, que está a favor de la introducción de los biosimilares. Se trata, según la propia Consejería, de una apuesta decidida, prudente y progresiva con la implicación y la responsabilidad de los profesionales.

Su cuota de penetración está en un 30%, pero en algunos casos llega al 40%, aunque varía según los hospitales.

Destacan su contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario, apuntando que en ciertos medicamentos se han producido rebajas del 45%.

#### **e. Castilla La Mancha**

En esta Comunidad se propugnó, por razones económicas, la idea de que “sustituir” por biosimilares, como práctica general en todos los hospitales de la red, para todos los pacientes, iniciales o no, era algo legal. Según la Consejería, la prohibición establecida en la Orden SCO 2874/2007, es sólo aplicable a la dispensación en farmacia comunitaria en base al artículo 86. 4 de la Ley de Garantías.

También ponía en cuestión la libertad de prescripción de los médicos en base a una sentencia del Tribunal Supremo d 9 de junio de 2001, según la cual tal facultad no es omnímoda sino que debe engarzarse con el artículo 43 de la Constitución, que otorga a los poderes públicos la responsabilidad de organizar y tutelar la salud pública.

Tratando de suavizar el planteamiento inicial, luego el SESCAM (servicio autonómico de salud) señaló que si el médico considera que a un paciente determinado debe administrársele un medicamento no previsto en la guía farmacoterapéutica del centro, deberá justificarlo.

La hormona del crecimiento estuvo en el epicentro de los problemas surgidos con las Asociaciones de Pacientes.

#### **f. Cataluña**

Recientemente Cat Salut ha difundido una Ficha Informativa en la que se indica la posibilidad de que el “intercambio terapéutico” no solo sea llevado a cabo por el médico sino también por el centro sanitario, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, sin indicar quien asume la responsabilidad del intercambio ni en qué condiciones se llevaría a cabo (autorización del médico, información al paciente, trazabilidad, farmacovigilancia...).

#### **g. Extremadura**

En Extremadura se mantiene una política de apoyo a los biosimilares, porque con los ahorros se contribuye a la sostenibilidad del sistema, pero están en contra de la “intercambiabilidad masiva” (sustitución automática). Ahora bien, para no utilizar el biosimilar (adquirido a través de compra pública centralizada) se requiere que el médico lo justifique.

Ese posicionamiento en favor de los biosimilares no es de signo excluyente, ya que abogan por los innovadores bajo los modelos de techo de gasto y riesgo compartido.

#### **h. Galicia**

Desde la Consejería se viene desarrollando una política favorable a los biosimilares, estando previsto alcanzar una cuota de penetración del 40%.

La Comisión Central Autonómica de Farmacia está siendo un importante motor impulsor de esta política, cuya ejecución ha tropezado en ocasiones con algunos problemas por sustitución de fármaco innovador contra el criterio del médico, invocándose razones presupuestarias.

## **i. Madrid**

En la Comunidad de Madrid se opina que “los biosimilares son una apuesta segura y una oportunidad para la sostenibilidad” (Subdirectora General de Farmacia y Productos Sanitarios, Diariofarma 10/2/2018), de ahí que los biosimilares alcancen una cuota de penetración del 28%.

Por eso mismo, desde hace tiempo se vienen fijando objetivos ambiciosos en la utilización de biosimilares, poniendo especial énfasis en los pacientes “naive”.

En el caso de estos pacientes, el infliximab se utiliza para el 83% de los tratamientos.

Desde el área de Farmacia de la Consejería se plantearon, en su día, una serie de medidas para los biosimilares. Según aparece en el Libro Blanco de Biosimilares (primera edición 2014), a juicio de la entonces Subdirectora General, sería conveniente:

- a. Aumentar el conocimiento que sobre estos medicamentos tienen los profesionales.
- b. Proporcionar información independiente a la población a través de las Asociaciones de Pacientes.
- c. Establecer un marco legislativo que ofrezca ventajas competitivas a estos fármacos de forma similar a lo que se hizo con los genéricos.
- d. Estimular su inclusión en las Guías Farmacoterapéuticas de los Hospitales a través de las Comisiones de Farmacia Terapéutica, valorando aspectos como la patología crónica o aguda y la condición de paciente nuevo.
- e. Establecer procedimientos de compra pública con preferencia (discriminación positiva) para los biosimilares.
- f. Fomentar los estudios farmacoterapéuticos que permitan hacer un seguimiento de su utilización y de sus potenciales ahorros para el sistema sanitario.
- g. Facilitar la identificación de estos fármacos entre los profesionales

Algunas decisiones recientes han sido entendidas por los pacientes como sustitución automática, introducida con escasa transparencia, lo que ha dado lugar a críticas.

## **j. Murcia**

Según señalados anteriormente, la Consejería aprobó en 2017; unas Instrucciones muy detalladas sobre medicamentos biológicos, que introdujo algún aspecto polémico como la calificación de intercambiable aplicada al medicamento en contra del criterio de la EMA, que lo define como práctica médica.

Cuenta la Consejería para el desarrollo de la política de biosimilares con la Comisión Central de Farmacia, preocupada por lograr una utilización más homogénea de estos fármacos en los hospitales, aunque haciéndolo de forma flexible, lo que significa que el intercambio se habrá de hacer por equipos clínicos y por especialidad, según los medicamentos disponibles e informando al paciente.

En una línea parecida a Extremadura, este posicionamiento a favor del ahorro, no lleva a ignorar a los originales, de modo que los biosimilares y sus medicamentos de referencia estarán incluidos en la compra pública centralizada.

A las Comisiones de Farmacia de los hospitales se les encomienda la tarea de formación e información de los médicos, así como la elaboración de protocolos para la utilización de los biosimilares.

## **k. País Vasco**

El Departamento de Salud del Gobierno Vasco comparte el criterio favorable a los biosimilares y opta por ellos en el caso de los pacientes “naive”.

Al igual que en otras Comunidades Autónomas ha hecho de la compra pública una herramienta clave para promocionar la utilización de biosimilares y así generar ahorros para Osakidetza.

La inclusión de originales y biosimilares en un mismo lote ha sido un tema controvertido en el País Vasco (ver Resolución del Órgano Administrativo de Recursos Contractuales 82/2015, de 28 de Julio).

## **l. Comunidad Valenciana**

La Consejería está potenciando la entrada de biosimilares en los hospitales de gestión directa. En diciembre de 2017 la penetración de estos medicamentos era del 38,52%, con un crecimiento de 24 puntos porcentuales desde 2015. El objetivo planteado es alcanzar un ahorro de 7,5 millones de euros al año.

Conciben esta política como una vía de “eficiencia, manteniendo la efectividad de los tratamientos, disminuyendo el impacto económico para el sistema público sanitario y garantizando siempre la libre prescripción del profesional médico”.

A tal fin van a implementar procesos de evaluación objetiva y comparativa basados en la evidencia científica”. Se quieren evitar “decisiones arbitrarias mediante la identificación de criterios clínicos de utilización de los medicamentos disponibles para una misma indicación, seleccionando las alternativas que permitan obtener mayor beneficio”.

También se pretende idénticas criterios clínicos, si los hubiera, que podrían justificar usar un biosimilar (El Global, 12/2/2018).



# Discusión

## **9. Discusión**

### **9.1. Cuestiones pendientes de resolver**

Tras la exposición y el análisis valorativo que aparece en los capítulos precedentes, procede ahora formular propuestas para identificar y resolver importantes cuestiones que permanecen pendientes de resolver, relativas al acceso y a la utilización de los medicamentos biológicos originales y biosimilares.

Esta es una tarea necesaria por evidentes razones de seguridad jurídica y que ya, en su día, el Congreso de los Diputados encomendó por unanimidad al Gobierno, pero que sigue pendiente de cumplimentar (Ver Proposición No de Ley de 14 de junio de 2014). Por ello, una reciente Moción (en trámite) en el Senado (octubre 2017) vuelve a insistir en ello.

En cualquier caso, antes o después, habrá que completar y/o clarificar el marco normativo vigente y, como dice la mencionada PNL, hacerlo de conformidad con la normativa europea.

Para abordar esta tarea con éxito, lo primero sería definir las materias que, por su naturaleza y relevancia para la protección de la salud de los ciudadanos, habrían de estar reguladas por el Estado (artículo 149.1 de la Constitución española) para todo el territorio nacional, garantizando la igualdad de trato y no discriminación (artículo 14 de la Constitución española).

Estas normas tendrían el carácter de “condiciones sanitarias mínimas”, en línea con la doctrina del Tribunal Constitucional (Sentencia de 16 de diciembre de 2016) y a ellas las Comunidades Autónomas habrían de acomodar su actuación.

Las materias que requieren clarificación y decisiones, al menos, son las siguientes:

- Prescripción (garantías en el ejercicio de la prescripción como facultad exclusiva del médico),
- Prescripción por denominación comercial (garantía de identificación del fármaco),
- Intercambiabilidad (concepto y forma de ejercicio de esta práctica médica),

- Sustitución (ratificación de la prohibición de sustitución en los ámbitos hospitalario y extra hospitalario, salvo autorización del médico e información al paciente),
- Trazabilidad y Farmacovigilancia (nuevas garantías y contenido más amplio),
- Guías y Protocolos (procedimiento participativo para su elaboración),
- Comisiones de Farmacia y Terapéutica
- Precios (transparencia en su fijación),
- Incentivos (para profesionales, para los medicamentos y para la investigación),
- Financiación (nuevos modelos y nuevas herramientas para gestionarla),
- Compra pública (criterios sanitarios a valorar junto con el precio a efecto de la adjudicación del suministro a Hospitales y Centros Sanitarios públicos),
- Dispensación hospitalaria y/o en farmacia comunitaria,
- Formación en medicamentos biológicos,
- Estrategia estatal sobre medicamentos biológicos, originales y biosimilares.

## **9.2. Instrumentos normativos necesarios para desarrollar la agenda y posibles contenidos**

Para desarrollar la agenda regulatoria, en principio, no sería necesario modificar ninguna de las siguientes Leyes: Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, LOPS, Ley Básica de Autonomía del Paciente, Ley de Contratos del Sector Público.

Bastarían, según los casos, instrumentos jurídicos de rango diferente (Reales Decretos, Órdenes Ministeriales, Resoluciones, Notas Técnicas de la AEMPS, acuerdos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y acuerdos parlamentarios (PNL y/o Moción).

A continuación, se enumeran las normas que se proponen y su posible contenido.

### **1. Prescripción de biológicos:**

Sería suficiente una Resolución de la Dirección General de Cartera Básica y Farmacia, que recordaría que la prescripción no es por consenso con el farmacéutico, sino competencia exclusiva del médico (artículo 79 de la Ley

de Garantías) y que la prescripción de biológicos habrá de ser por marca comercial y no por principio activo (Real Decreto 1718/2010, modificado por Real Decreto 81/2014).

Además, recordaría que queda descartada la prescripción “por ordenador”, ya que la función de los sistemas informáticos es solo de orientación al prescriptor (artículo 85 bis, Ley de Garantías).

## **2. Sustitución:**

Se propone una Nota Técnica de la AEMPS que actualizaría la de 24 de abril de 2009, reiterando la prohibición de sustitución de biológicos establecida por Orden SCO 2874/2007.

De este modo se resolvería la duda de si la prohibición de sustitución también afecta al ámbito hospitalario y se destacaría la importancia del consejo y del apoyo técnico de los Servicios de Farmacia del Hospital.

Igualmente convendría indicar que, cuando, con autorización del médico, se practique la sustitución, esta debería constar en la historia clínica y que los datos deben protegerse por el farmacéutico durante el plazo que se determine.

## **3. Intercambiabilidad:**

Sería necesaria una Orden Ministerial que estableciese reglas específicas para esta práctica médica. Así se daría cumplimiento al mandato de la Ley de Garantías (artículo 89.5).

Esta Orden Ministerial debería recoger el concepto de intercambiabilidad establecido por la Comisión Europea y la EMA a través de sus Guías (la de Pacientes de 2016) y la de profesionales sanitarios (2017).

Esta Orden evitaría la confusión que generan “expresiones” (sin base legal) como “medicamento intercambiable” (esto solo es posible en Estados Unidos) e “intercambio terapéutico” (retóricamente encubre una “sustitución automática”).

El contenido de la Orden reguladora de la intercambiabilidad podría ser semejante al de la Resolución de la Agencia francesa de Seguridad de los Medicamentos (junio 2016) y, por tanto, establecer que, para poder llevarla a cabo, sería necesario información al paciente, monitorización del tratamiento y trazabilidad/farmacovigilancia.

Tampoco estaría de más que en la Orden se aclarase que no está permitida la intercambiabilidad sucesiva (se perdería la posibilidad de atribuir los efectos adversos a un fármaco) ni la intercambiabilidad entre biosimilares (no hay estudios de comparabilidad).

También sería importante que la Orden Ministerial (a efectos de iniciación de tratamiento con biosimilares) definiese que deba entenderse por paciente nuevo (“naive”), especialmente en determinados casos (tratamientos cíclicos, pacientes crónicos, etc.).

#### **4. Trazabilidad y Farmacovigilancia:**

Una Orden Ministerial, en cuya redacción parece que ya se trabaja, podría regular la realización de estudios e informes observacionales postcomercialización sobre el uso real y resultados obtenidos con biológicos, que podrían llevar a cabo los Laboratorios, Sociedades Científicas y otras Entidades independiente.

También podría añadir nuevos contenidos (de carácter preventivo) a los tradicionales de la farmacovigilancia tradicional (seguimiento y control).

Otra medida a considerar podría ser identificar el carácter de biosimilar de un fármaco en el envase.

#### **5. Elaboración de Protocolos y Guías:**

Mediante Real Decreto podrían establecerse unos requisitos mínimos (básicos) sobre el procedimiento a seguir para dar validez a Protocolos y Guías de Práctica Clínica y asegurar la equidad en el acceso a los tratamientos con biológicos.

Entre dichos requisitos, la participación de representantes de médicos y pacientes y la transparencia y publicidad de sus recomendaciones.

Especial importancia tendrían las recomendaciones sobre información a los pacientes en casos de cambio de tratamiento o, si son nuevos, la disponibilidad o no de alternativas terapéuticas.

A partir de estos requisitos correspondería a las Comunidades Autónomas la elaboración de dichos Protocolos y Guías, en aplicación del artículo 149 de nuestra Constitución.

#### **6. Comisiones de Farmacia y Terapéutica:**

La experiencia acumulada desde su implantación por el INSALUD ayudaría a fijar las bases de funcionamiento a través de un Real Decreto.

Su contenido debería estar en consonancia con lo previsto en los artículos 79 de la Ley de Garantías (competencia de prescripción exclusiva del médico) y 84 de la misma Ley (asesoramiento y demás funciones de los farmacéuticos de hospital).

Los cometidos de estas Comisiones hospitalarias (y en su caso Autonómicas) consistirían en proponer la política hospitalaria en materia de selección, adquisición y utilización de medicamentos biológicos originales y biosimilares, velar por su cumplimiento, elaborar protocolos, contribuir al consenso entre profesionales y aconsejar a las Gerencias ( y al Servicio autonómico de Salud).

Ahora bien, su dependencia orgánica y la composición concreta de esas Comisiones, así como el procedimiento para la designación de sus miembros, el contenido y el régimen de adopción de acuerdos, su publicidad y efectos son cuestiones que corresponderían a la decisión de las Comunidades Autónomas.

#### **7. Dispensación:**

Convendría actualizar y completar la Resolución de febrero de 2012, de la entonces Dirección General de Farmacia, estableciendo los biológicos que, por razones de seguridad y especial control, deben quedar reservados a la dispensación hospitalaria.

También debería incluir la exigencia de protocolos para la dispensación en farmacia comunitaria a fin de coordinar el papel propio de las Oficinas de farmacia con el propio de los Médicos de Atención Primaria y los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

La devolución de la función de dispensación de biológicos al canal de Oficinas de farmacia debería atenerse a la Sentencia del Tribunal Supremo de junio de 2016; es decir, aplicando la Resolución ministerial y no el criterio discrecional (¿económico?) de cada Comunidad Autónoma.

En todo caso, este “trasvase” habría de efectuarse de modo escalonado, fortaleciendo, paralelamente, la formación continua de los profesionales y la información a los pacientes

## **8. Precios, incentivos y modelos de financiación:**

Para dar respuesta normativa a tan fundamentales aspectos económicos sería necesario que, por fin, viese la luz el Real Decreto de Precios y Financiación y que en él se abordasen las siguientes cuestiones:

### **8.1. Sistema de Precios de Referencia (SPR):**

Para que este sistema, que aplican diversos países de nuestro entorno a los biológicos, sea plenamente viable sin problemas se requeriría introducir una cierta adaptación, ya que su formulación tradicional no encaja bien para los medicamentos declarados no sustituibles, como es el caso de los biológicos.

Esa adaptación se traduciría en coordinar el mandato general del artículo 98 de la Ley de Garantías con el del artículo 89.5 de la misma Ley (respetar las reglas específicas de sustitución, las de la Orden SCO 2874/2007, que excluyen la posibilidad de sustitución automática).

De otra parte, no es fácil imaginar cómo formar agrupaciones homogéneas con originales y biosimilares, que son versiones diferentes de un principio activo.

Como solución el Real Decreto podría establecer un modelo parecido al francés: sistema de listas de biológicos/biosimilares.

En Francia, en efecto, las listas las elabora y aprueba el Director General de Farmacia y en ellas se recoge información para los médicos prescriptores con datos clínicos y económicos en orden a promover una prescripción eficiente.

### **8.2. Incentivos económicos referidos a los médicos, a los medicamentos y a la investigación:**

El Real Decreto podría establecer unos criterios generales, aunque su implementación concreta correspondería (por exigencias constitucionales) a las Comunidades Autónomas.

Tales incentivos, cuando se aplicasen a los médicos, tendrían carácter positivo (no sancionador).

La posibilidad de establecerlos se acomoda plenamente a la doctrina del Tribunal de Luxemburgo, pero, en ningún caso podrían suponer un obstáculo al ejercicio responsable de la función prescriptora.

De otra parte, los incentivos referidos a los medicamentos biosimilares, que de hecho ya existen en diversas Comunidades Autónomas, podrían regularse en función de sus potenciales efectos positivos para las cuentas públicas.

Su viabilidad no tendría problema si se establecieran como instrumentos al servicio de la política de compra pública en forma de “objetivos” a concretar en planes o programas presupuestarios autonómicos.

Ahora bien, esos planes o programas podrían tener problemas legales, si los incentivos fueran concebidos como herramientas restrictivas de la competencia en precios o de ruptura de la unidad de mercado (como podría ser el caso de las cuotas obligatorias o garantizadas y el de las cláusulas suelo temporales).



En todo caso, dadas sus consecuencias económico-presupuestarias, el establecimiento de incentivos correspondería a las Comunidades Autónomas, bien a través de normas, bien por vía de decisiones en el marco de la compra pública (Acuerdos Marco, subastas o concursos).

En todo caso, las adjudicaciones en virtud de compra centralizada deberían dejar a salvo la facultad de los Gerentes de Hospital para adquirir fuera de tales adjudicaciones aquellos medicamentos que sean precisos para garantizar la continuidad asistencial. No tenerlo en cuenta podría equivaler a una sustitución masiva automática, inaceptable por razones clínicas y legales (Orden SCO 2874/2007).

Igualmente, mediante Real Decreto se podrían mejorar los incentivos a la investigación en medicamentos biológicos innovadores, a través del Programa Profarma, valorando para ello el volumen de inversión y el tiempo que requiera la investigación.

### **8.3. Modelos de financiación:**

A las referencias convencionales (eficiencia, participación en el PIB...), habría que incorporar otras modalidades y factores que ya están apareciendo espontáneamente en las Comunidades Autónomas y, por tanto, sin las necesarias garantías de certidumbre y seguridad jurídica.

Este es el caso de financiación orientada hacia el valor, financiación por resultados, riesgo compartido, techo de gasto y otras similares.

Para poder avanzar en esta dirección, sería muy conveniente establecer y regular el funcionamiento del llamado innovómetro, así como contar con buenos sistemas de información, en particular los “registros de pacientes”, que actualmente son fruto de acuerdos temporales con las Compañías farmacéuticas, responden a criterios heterogéneos y carecen de una interconexión, que permita el acceso y la explotación de datos.

## **9. Formación:**

Los medicamentos biológicos, pese a su gran relevancia, apenas tienen acogida en los planes de estudios universitarios. De ahí que el Ministerio de Educación y la CRUE deberían subsanar cuanto antes esta carencia con la colaboración de los Colegios Profesionales y Sociedades Científicas.

De otro lado, en la formación continuada para los profesionales sanitarios deberían figurar acciones formativas sistemáticas, auspiciadas desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (Comisión de Recursos Humanos).

Algunas Sociedades Científicas han iniciado ya esta tarea, así como el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

También sería de interés difundir orientaciones e impartir formación a los pacientes con la colaboración de sus Asociaciones representativas. La Red de Escuelas de Pacientes podría ayudar a esta tarea. Una Resolución de la Dirección General de Calidad e Investigación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad podrían dar acogida a esta medida,

## **10. Estrategia estatal sobre medicamentos biológicos originales y biosimilares:**

En base a esta densa agenda normativa, parece muy recomendable que su diseño, su contenido y el calendario de ejecución estuviesen dotados de la mayor certidumbre y previsibilidad, tanto en el plano jurídico como en el presupuestario.

Para ello sería conveniente obtener el mayor respaldo posible de las Comunidades Autónomas y de los Grupos Parlamentarios. De hecho, algunos de los portavoces políticos ya lo han ofrecido.

A estos efectos, sería deseable:

**10.1.** Un acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobando la Estrategia estatal de medicamentos biológicos y

biosimilares, que se publicaría en el BOE en virtud de la correspondiente Resolución de la Dirección General de Cartera Básica y Farmacia.

**10.2.** Un acuerdo parlamentario de respaldo a dicha Estrategia estatal, que podría producirse en base a una Proposición No de Ley en el Congreso de los Diputados y/o una Moción en el Senado.

**10.3.** Una dación de cuentas periódica ante los respectivos órganos parlamentarios sobre los resultados de la Estrategia Estatal y, en particular, datos sobre los ahorros conseguidos y su aplicación a nuevas terapias.

# **Resumen y conclusiones**

## **10. Resumen y conclusiones**

En función de los datos y consideraciones anteriormente expuestas se formulan conclusiones agrupadas en tres bloques: Técnico (bloque 1), Económico (bloque 2) y Jurídico (bloque 3).

### **10.1. Bloque 1: Aspectos Técnicos**

10.1.1. Los medicamentos biológicos son una realidad muy positiva dentro de los sistemas sanitarios, porque han abierto posibilidades insospechadas para hacer frente a enfermedades graves y mortales.

Constituyen una auténtica revolución en el tratamiento de muchas enfermedades y, por su contribución a la salud tienen un indudable valor social.

10.1.2. Los tratamientos con biológicos deben estar personalizados y, por tanto, en su utilización es preciso estar atentos a biomarcadores, avatares, etc.

10.1.3. Hay una gran variedad de medicamentos biológicos en razón a su origen (murinos, quiméricos, humanizados, humanos, conjugados). También hay diversidad por sus efectos (añaden, inactivan o estimulan determinados factores) y por las técnicas de producción.

10.1.4. La calidad de los medicamentos biológicos se determina por la combinación de análisis físico-químicos y biológicos, además de controles en el proceso de producción.

10.1.5. La eficacia de los biológicos se puede medir en función de distintos indicadores (supervivencia, supervivencia libre de progresión de la enfermedad, toxicidad, calidad de vida, etc.).

10.1.6. Los biosimilares son una versión distinta, más o menos parecida al medicamento original o de referencia, cuya patente ha vencido. La actividad biológica y la inmunogenicidad dependen de las respectivas características estructurales (las del biológico original y las del biosimilar).

10.1.7. Las diferencias entre original y biosimilar pueden tener consecuencias clínicas imprevisibles. No hay medios actualmente para predecir la inmunogenicidad.

Por ello, por razones de seguridad, se requiere una amplia evaluación pre y post comercialización y que se informe de que original y BS son dos sustancias activas diferentes.

La consecuencia no puede ser otra que exigir una estricta farmacovigilancia.

10.1.8. Los anticuerpos monoclonales son los biológicos de mayor complejidad estructural y, por tanto, son más difíciles de replicar que otras proteínas.

Los anticuerpos monoclonales son un auténtico desafío técnico, mayor que cualquier otro biotecnológico.

10.1.9. Las estrategias para la producción de un anticuerpo monoclonal pasan por la selección de dianas de interés, tarea difícil, porque a menudo las rutas bioquímicas implicadas en la génesis y progresión de muchas patologías no se conocen y, sin esta información, es prácticamente imposible diseñar un MAB terapéutico.

10.1.10. Aunque biosimilares y genéricos tienen en común que el original ha perdido su patente y que son más económicos que el medicamento de referencia, hay que rechazar frontalmente la equiparación que, a veces, se hace entre ambos, ya que los primeros son de origen orgánico o biotecnológico, en tanto que los segundos son de síntesis química.

Los primeros se parecen al original, en tanto que los segundos son una copia exacta.

A pesar de todo, los legisladores no siempre lo tienen en cuenta y ello acarrea problemas a la hora de su prescripción, dispensación y administración.

## **10.2. Bloque 2: Aspectos Económicos**

10.2.1 Los medicamentos biológicos son una auténtica punta de lanza de la innovación sanitaria, que conlleva cambios profundos en la gestión asistencial y en las decisiones que afectan a las cuentas públicas.

10.2.2. Es frecuente que los gestores sanitarios se vean ante el dilema de optar entre las ventajas que conllevan estos fármacos en términos de resultados en salud y sus elevados precios.

10.2.3. Es un hecho que la cultura del ahorro y la eficiencia económica han llevado a las Administraciones sanitarias a posicionamientos restrictivos a la utilización de los medicamentos biológicos, aduciendo la prioridad que deben otorgar a la sostenibilidad del Sistema sanitario.

Esta línea de actuación está traduciéndose en ocasiones en ver a estos medicamentos innovadores como una amenaza para el Sistema Nacional de Salud, en lugar de valorarlos como un robusto pilar sobre el que habrá de asentarse el futuro de la Sanidad y el derecho a la protección de la salud que tienen los ciudadanos.

Además, la innovación en medicamentos encierra efectos muy positivos desde el Punto de vista económico por su aportación al PIB y a la creación de empleo estable y de calidad.

10.2.4. Para superar esta situación contradictoria convendría apostar por una gestión “inteligente” del gasto, que evite que se deteriore la calidad asistencial.

Para ello habría que diferenciar con rigor los precios de los medicamentos y los costes asistenciales.

10.2.5. Los precios no dependen solo del mercado farmacéutico, sino también de si este está más o menos intervenido y de cuál sea el poder real de negociación de los reguladores y compradores.

10.2.6. Habrá que buscar alternativas eficientes frente al mero recorte, introduciendo medidas que contribuyan a la competencia y a transparencia en

la fijación de los precios, que mejoren la política de compra pública (calidad, capacidad de producción y suministro) y que abran el camino a nuevos modelos de financiación.

También sería importante la colaboración entre las Compañías farmacéuticas para disminuir los elevados costes de investigación.

10.2.7. En todo caso, para prever los costes a financiar habrá que tener en cuenta el impacto que producirán el fenómeno de la cronicidad y la evolución demográfica; esto es, el envejecimiento de la población.

10.2.8. Un adecuado manejo de los medicamentos biológicos permitiría reducir “costes en la sombra”: costosos ingresos y reingresos hospitalarios, mayor duración de los procesos asistenciales y gastos en cuidadores, bajas laborales y en prestaciones por Incapacidad Temporal.

A ello habría que añadir otros costes, social y sanitariamente inaceptables, si por sustituir el medicamento prescrito por el médico, se abre la puerta al riesgo de la inmunogenicidad.

10.2.9. La introducción de los biosimilares es una política razonable para promover la rebaja de los precios. Ahora bien, es necesario que las medidas que se adopten al efecto no lleguen a producir inhibición en la innovación en medicamentos y que se apliquen de modo gradual, teniendo en cuenta el tipo de patologías y la evidencia alcanzada a través de la práctica clínica.

La expiración de patentes va a marcar el ritmo de aparición de nuevos biosimilares, estimándose que podrían llegar a 50 en la Unión Europea a comienzos de la próxima década. Este no es el caso de Estados Unidos, con un número de autorizaciones sensiblemente menor.

10.2.10. Suele afirmarse que los biosimilares aportan valor a los sistemas sanitarios.

Sus dos efectos principales son:

- Reducir los precios, lo que permite que con menor gasto se consigan resultados en salud superiores, y



- Poder financiar más terapias biotecnológicas a mayor número de pacientes.

No obstante, la reducción de precios será desigual y, desde luego, inferior (en términos de media) que la de los genéricos, dado el esfuerzo inversor que requieren los biosimilares

10.2.11. El desarrollo del mercado de biosimilares es desigual según los países y su penetración es distinta según el tipo de fármacos (no es igual para insulinas y hormona del crecimiento que para los MAB) y de patologías (p. ej., cáncer).

10.2.12. En materia de financiación, es muy discutible vincularla al PIB, ya que, en definitiva, se trata de una decisión parlamentaria a la hora de aprobar los Presupuestos y fijar las prioridades.

En todo caso, habría que partir del principio de financiación selectiva, ya que no todo lo autorizado debería financiarse, porque no todo lo nuevo es realmente innovador. Medir de modo objetivo la innovación es posible (innovómetro).

10.2.13. A día de hoy es amplia la pervivencia del sistema de precios de referencia, aunque bajo versiones diferentes, algunas especialmente adaptadas a biológicos/biosimilares, para evitar que su aplicación comporte la sustitución automática.

No obstante, la tendencia internacional en auge es la de pago por resultados.

Su implantación requiere un cambio hacia una cultura de mayor compromiso entre las partes implicadas, más propicia a la evaluación, más transparente y más abierta a la dación de cuentas.

Para la evaluación es preciso mejorar en recogida y en calidad de datos y mayor consenso en la interpretación de estos.

10.2.14. Entre los modelos nuevos de financiación, destacan los acuerdos de riesgo compartido, los techos máximos de gasto, los Fondos específicos y la financiación por indicaciones (en monoterapia y en combinación).

### **10.3. Bloque 3: (Aspectos Jurídicos)**

10.3.1. El marco regulatorio de los medicamentos biológicos tiene una doble fuente: la normativa comunitaria y la legislación de los Estados Miembros de la Unión Europea.

10.3.2. La normativa comunitaria arranca con la Directiva 2001/83/CE y con las Guías/Directrices de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a partir de 2006.

El hilo conductor ha sido doble: tomar como referencia central la regulación de los biosimilares y garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de estos medicamentos y, como es lógico, de los originales o de referencia.

10.3.3. Al servicio de esta triple garantía se regulan la autorización centralizada a través de la EMA y la Comisión Europea, la prescripción por denominación comercial y la farmacovigilancia.

10.3.4. En cuanto a la autorización, conviene resaltar que el procedimiento abreviado para los biosimilares asegura los mismos estándares de calidad.

La trazabilidad es un pre requisito para una efectiva farmacovigilancia. A su vez, la trazabilidad exige una identificación segura del medicamento. La forma de lograrla es la prescripción por denominación comercial, habiéndose descartado el sistema INN de la OMS (combinación aleatoria de letras).

Para facilitar la farmacovigilancia, se requieren que el biosimilar tenga un plan de riesgos propio (no el del original) y que se tramite al mismo tiempo que la autorización.

El triángulo negro invertido, que debe aparecer en prospectos y fichas técnicas de los biosimilares, no equivale a desconfianza en el medicamento, sino que está sujeto a control y seguimiento adicional (especial).

10.3.5. Los criterios que inspiran la normativa comunitaria han sido ampliamente recogidos por terceros países, aunque Estados Unidos tiene su propia senda a impulsos de la Agencia Norteamericana FDA, senda muy estricta en la defensa de los Derechos de las patentes y lenta en la autorización de biosimilares.

10.3.6. La legislación de los Estados Miembros de la Unión Europea se circunscribe en la sustitución y en la intercambiabilidad entre medicamentos originales y biosimilares.

10.3.7. En general, la sustitución automática (al margen de médico y paciente) está prohibida, aunque en ciertos países se percibe una cierta "laxitud" cuando se trata de instaurar un tratamiento a un paciente "naive" (nuevo), concepto este no bien definido.

10.3.8. La intercambiabilidad, entendida como práctica médica, parte del respeto a la función prescriptora del médico y, a veces, se ve orientada (condicionada) por incentivos económicos o retributivos, admitidos por la doctrina del Tribunal de Justicia de la Unión Europea.

10.3.9. Las medidas administrativas para fomentar el uso de biosimilares varían en intensidad y en instrumentos "ad hoc", siendo excepcional la imposición de cuotas de mercado. Por el contrario, hay general coincidencia en la necesidad de establecer programas para mejorar la información a los pacientes y la formación de los médicos sobre biosimilares.

10.3.10. En la legislación de los Estados Miembros de la Unión Europea las nuevas modalidades de financiación tienen una presencia aún reducida, de modo que el sistema de precios de referencia, pese a ser calificado de obsoleto, mantiene una alta acogida.

10.3.11. La legislación española tiene su fundamento constitucional en los artículos 43 (derecho a la protección de la salud) y 149 (distribución de competencias entre el Estado y las Comunidades Autónomas) y su base legal general en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Texto Refundido, aprobado por Real Decreto Legislativo

1/2015), cuyo artículo 45 califica a los biológicos como medicamentos “especiales”.

Además de las normas comunitarias, nuestro marco regulatorio sobre biológicos/biosimilares está integrado, entre otras disposiciones, por los artículos 89.5 y 98.2 de la propia Ley (reglas específicas de intercambiabilidad y sustitución de los biosimilares), la Orden SCO 2879/3007 (prohibición de sustitución de los biológicos), el Real Decreto 1718/2010, (modificado por el Real Decreto 81/2014 (prescripción por denominación comercial) y el Real Decreto 577/2013 (farmacovigilancia). Además, según el propio artículo 45 de la Ley de Garantías, supletoriamente, será de aplicación la legislación farmacéutica general.

10.3.12. La regulación específica de los medicamentos biológicos es competencia exclusiva del Estado (artículo 149 de la Constitución), correspondiendo a las Comunidades Autónomas el ejercicio de las funciones de organización y gestión, lo que en la práctica se ha traducido en la aprobación de Resoluciones, Circulares, Algoritmos, Protocolos y Guías, en las que se aborda la prescripción y la utilización de biológicos y biosimilares.

10.3.13. Además, las Comunidades Autónomas, en el ámbito de la política de compra pública, reflejan sus criterios y prioridades sobre biológicos/biosimilares a través de Acuerdos Marco, concursos y subastas.

Como estos últimos no son, en puridad, normas, solo generan relaciones contractuales entre la Administración autonómica y el proveedor, pero lo cierto es que “de facto” condicionan la función prescriptora y el derecho de los pacientes a acceder a medicamentos que están incluidos en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. Esto está generando tensiones y reclamaciones de las Asociaciones de Pacientes.

10.3.14. El marco regulatorio descrito es incompleto, ya que, entre otras cosas, no ha establecido las reglas específicas de intercambiabilidad, a pesar de que así lo ordena el artículo 89.5 de la citada Ley de Garantías.

Esta y otras deficiencias producen dudas e inseguridad jurídica. De ahí que el Congreso de los Diputados haya instado al Gobierno a clarificar nuestra

legislación y a hacerlo en sintonía con la normativa comunitaria (PNL junio 2014). Otro tanto cabe decir del Senado (Moción octubre 2017 en trámite).

10.3.15. La prescripción es una facultad exclusiva del médico (artículo 79 de la Ley de Garantías). Nadie puede sustituirle en esta atribución legal, porque es él quien responde ante el paciente (Ley 41/2002, Básica de Autonomía del Paciente). Carecen de respaldo legal planteamientos que defienden el ejercicio “compartido” de esta función con el Servicio farmacéutico del Hospital o con la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Otro tanto cabe decir respecto de la llamada “validación farmacéutica” o del denominado “intercambio terapéutico”.

10.3.15. Aunque la sustitución de un biológico prescrito está prohibida, salvo autorización del médico (Orden SCO 2874/2007) y aunque no hay excepciones para ningún nivel asistencial, según se desprende de la Nota Técnica de la AEMPS de 24/4/2009, hay quienes se resisten a aceptarlo en el ámbito hospitalario e incluso en los “Centros sanitarios” (Posicionamiento de la SEFH 2017). Por ello sería importante ratificar esta prohibición mediante otra Nota Técnica, ya que el supuesto silencio legal no significa autorización de la sustitución automática (sin consentimiento del médico ni información al paciente).

10.3.16. Al no disponer de reglas específicas para la intercambiabilidad, convendría cubrir esta laguna cuanto antes para evitar que este concepto se refiera al medicamento y no a la práctica médica, tal y como entienden la EMA y la Comisión Europea y para establecer su contenido, que podría ser similar al establecido en Francia (información al paciente, monitorización y trazabilidad/farmacovigilancia).

10.3.17. Para que no se produzca riesgo de inmunogenicidad sería importante garantizar la continuidad de los tratamientos cuando se produzca adquisición de medicamentos por compra centralizada, facultando a los Gerentes de Hospital compras al margen de los lotes adjudicados.

10.3.18. Aunque en 2013 se modificó parcialmente el Real Decreto Ley 16/2012, que equiparaba genéricos y biosimilares, a día de hoy el SPR (sistema de precios de referencia), según el artículo 98.2 de la Ley de Garantías engloba desafortunadamente los dos tipos de medicamentos. Habría, pues, que corregir esta anomalía, dado que los biológicos, originales y

biosimilares, no son sustituibles. En consecuencia, habría que establecer una adaptación del SPR a los biológicos, a semejanza de otros países (p.ej., listas informativas de orientación clínica y económica).

10.3.19. Para introducir nuevas modalidades de financiación es indispensable contar con datos de calidad. A estos efectos es de especial importancia que se regule el contenido y funcionamiento de los Registros de Pacientes.

10.3.20. Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica deberían tener una composición equilibrada de médicos y farmacéuticos, contar con un procedimiento ágil de comunicación con los Servicios hospitalarios y sus acuerdos estar dotados de plena transparencia para los pacientes. En el caso de Comunidades Autónomas pluriprovinciales habría de garantizarse la coordinación y coherencia de criterios aplicados por dichas Comisiones.

10.3.21. Las Guías y Protocolos para la prescripción y uso de biológicos originales y biosimilares deberían responder en su elaboración a unos requisitos/criterios comunes para todo el Sistema Nacional de Salud para garantizar así que el acceso a estos medicamentos se produzca en condiciones desigualdad territorial (artículo 14, Constitución Española).

10.3.22. En ningún caso estas Guías y Protocolos deberían convertirse en instrumentos administrativos de recorte de prestaciones. Su contenido concreto y el procedimiento de elaboración corresponden a la competencia de las Comunidades Autónomas, siendo recomendable a estos efectos la participación de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, de las Sociedades Científicas y de las Asociaciones de Pacientes.

10.3.23. La normativa sobre farmacovigilancia es idóneo, pero para que su aplicación produzca los resultados esperados, sería importante reforzar la colaboración entre las Administraciones sanitarias, los profesionales y los ciudadanos (no sólo los pacientes).

10.3.24. La dispensación de biológicos requiere distinguir con claridad los supuestos en que, por razones de seguridad y control, debe producirse en el ámbito hospitalario y aquellos otros en los que no concorra tal circunstancia y tenga ventajas para los pacientes su dispensación en Oficinas de Farmacia.

10.3.25. La información y el consentimiento informado son derechos fundamentales de los pacientes, que tienen plena cobertura a través de lo dispuesto en la Ley 41/2002, Básica de Autonomía del Paciente, además del Código de Deontología Médica de 2011.

10.3.26. La no discriminación en el acceso a los medicamentos biológicos y su utilización cuando sean necesarios para la protección de su salud están respaldados por nuestra Constitución (artículos 14,15 y 43).

10.3.27. No respetar los derechos de los pacientes supone la posibilidad de incurrir en responsabilidades civiles, administrativas, patrimoniales, penales y colegiales/deontologías.

#### **10.4. Reflexión final**

Para concluir me parece necesario formular una reflexión sobre las ideas-fuerza que, a nuestro juicio, deberían inspirar la política sobre los medicamentos biológicos.

La primera sería reconocer lo mucho que significan estos medicamentos para la Sanidad del siglo XXI por sus avances terapéuticos; para la economía por el impulso vigoroso que dan a la innovación y para los pacientes por las fundadas esperanzas que les ofrecen de recuperar la salud y mejorar su calidad de vida.

La segunda sería hacer frente a un gran desafío, que no cabe soslayar, y que consiste en articular un equilibrio razonable entre los constantes avances científicos, la seguridad de los pacientes, los resultados en salud y la sostenibilidad económica del sistema sanitario.

Y la tercera y no menos importante dar cumplida respuesta al reto de la accesibilidad a los medicamentos biológicos, originales y biosimilares, que vayan entrando en el científico de modo que se pongan a disposición de los ciudadanos de forma ágil, eficiente, equitativa y sin discriminaciones.

# Bibliografía



## 11. Bibliografía

1. AAM: La patronal estadounidense explica en el Senado los beneficios de los genéricos (y biosimilares), El Global, 3/11/2017.
2. ABPI and BIA: New communication materials to enhance understanding of biosimilar medicines, <http://abpi.org.uk/> media.
3. AESGP: Development of an information policy for medical products (2002).
4. Almiral, M: Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares, Jano, 2007.
5. Alerani, Armellini: Boso y Calvo, Libro Blanco de los medicamentos biológicos en España: Calidad sostenible, Fundación Gaspar Casal, 2014.
6. Antares Consulting: Sostenibilidad financiera del sistema sanitario: 10 medidas estructurales para afrontar el crecimiento del gasto, Antares Consulting 2010.
7. Arnés, Humberto: 13 Seminario de la Industria y Medios de Comunicación, 17/11/2016.
8. Australian Government, Dept. of Health: How are biosimilar medications assessed and monitored, 2017.
9. Avendaño Solá, Cristina: Novedades en materia de prescripción y dispensación: legislación y jurisprudencia, XIV Curso de Derecho Farmacéutico/ CEFI, 25/4/2016.
10. Avendaño Solá, Cristina: La continuidad en los tratamientos con medicamentos biológicos: perspectiva farmacológica, RANM 10/3/2016.
11. Bajo Fernández, Miguel: La responsabilidad en caso de interrupción de tratamientos, RANM, 10/3/2016.
12. Bamberg, Fundación: Ideas para la reforma sanitaria, Fundación Bamberg 2012.

13. Barragán, Begoña: Los Pacientes oncológicos defienden que se cumpla la ley en biosimilares, Gaceta Medica 20/11/ 2017.
14. Bello Janeiro, Domingo: Conclusiones de las Jornadas sobre continuidad de los tratamientos y la responsabilidad de los médicos, RANM 10/3/2016.
15. Bernal, Antonio: La Alianza General de Pacientes reclama un Plan oncológico con fondo estatal, Gaceta Médica 13/4/2015.
16. Biosim: Biosimilares: nuevas formas de innovación, 2017.
17. Blackstone et alía: Will biosimilars succeed? Innovación and competition, 2012.
18. Blas TG et alía: Biosimilares in developed and developing East and South East Asian Countries (Japan, South Korea, Malaysia): Overview Evolution and Regulation Asssesment Biomedical Research International, 2016.
19. BMI: Austerity Policies in Europe bad for health (2013).
20. Boulian GI et alia: Producción de anticuerpos monoclonales quiméricos, marinos y humanos, Nature 1984.
21. Brekke O et alia: Terapéutica con anticuerpos monoclonales para las enfermedades humanas en los albores del siglo XXI, Nature Review, 2003.
22. Cabañas J: Excepciones a la sustitución automática de medicamentos: el caso de los medicamentos biotecnológicos, Revista Española de Economía de la Salud, 2006.
23. Calleja, Miguel Ángel: La continuidad de los tratamientos con medicamentos biológicos: perspectiva desde la farmacia hospitalaria, RANM 10/3/2016.
24. Calo-Fernandez B y Martinez Hurtado J: Biosimilars company strategies to capture value from he market, Pharmaceutical Basel 5 1393-408.
25. Campos, Antonio: Rechazar el catastrofismo en la investigación. El Mundo, 14/9/2016.

26. Canadá: Guía reguladora de los requisitos para la introducción de los biosimilares, Health Cañada, 2013.
27. Cantarero, David: Costes y financiación de los medicamentos biológicos, Foro Biológicos: Innovación y Salud, 2017.
28. Carballo, Fernando: La continuidad en los tratamientos con biológicos: perspectiva clínica, RANM 10/3/2016.
29. Castellano Arroyo, Maria: La construcción de la Medicina Legal y Forense en España: después de 179 años, una tarea inscabada, RANM 22/5/2012.
30. Comisión Europea: Comunicación sobre los medicamentos seguros, innovadores y accesibles, 2008.
31. Comisión Europea: Hospital Pharma, 2010.
32. Comisión Europea: Innobarómetro, CE, 2014.
33. Comisión Europea: Guías sobre biosimilares para pacientes (2016) y para profesionales sanitarios (2017).
34. Crespo Sánchez-Eznarriaga, Belen: Posición de la AEMPS en Foro de Farmaindustria sobre Medicamentos Biológicos: retos regulatorios, científicos y económicos, Sanifax 2015.
35. Cruz, Encarnación: Libro Blanco de los Biosimilares en España: perspectiva autonómica, 2014.
36. Danish Pharmacovigilance update, Danish Medicine Agency, 2016.
37. Delgado O et alía: Equivalencia terapéutica, concepto y niveles de evidencia, Md Clínicos, 2007.
38. Denmark: Generics and Biosimilars policy and !egislation posted at 4/8/2014.

39. Domínguez Gil-Hurlé, A: Farmacia Hospitalaria 34/Sup. 2010.
40. Calderón B: Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico, Farmacia Hospitalaria, 2009.
41. EBE (European Biothechnological Enterprises): French Biosimilars Law, 2012.
42. EFPIA: The pharmaceutical industry in figures (2013).
43. EGA: Biosimilars business opportunities beyon the EU and the US (12 International EGA Conference London), 2014.
44. EGA: Factors supporting sustainable europea biosimilar medicines market, GFK, 2014.
45. EGA: Análisis de la situación de los biosimilares en Europa, Paul Greenland), 2014.
46. EGA: Biosimilars available in Spain (12 International EGA Conference), 2014
47. ESMO: Barreras de acceso a los fármacos innovadores y esenciales, Gaceta Médica, 18/9/2017.
48. Estados Unidos: Congressional Budget Office, Biologics Price Competition and Innovation, Act 2007.
49. Farmaindustria: Si a los biosimilares, pero no a la intercambiabilidad, Comsalud, 6/11/2017.
50. FDA, Guía para la industria: Consideraciones científicas sobre demostración de biosimilaridad con un producto de referencia, FDA, 2013.
51. FDA: Da su visto bueno al primer medicamento biosimilar oncológico, El Global, 18/9/2017.
52. Figuerola Santos, María Ángeles: Un nuevo Profarma: impulso a la competitividad de la Industria Farmacéutica, 12/11/2013.

53. Francia: Smart Pharma Consulting Global Biosimilar Drug Market, Special focus on the french market, 2015.
54. Garatini L et alía: ¿Valen la pena los acuerdos italianos de riesgo compartido sobre medicamentos?, Health Economy, 2015.
55. Garrison LP: Resultados basados en los acuerdos de riesgo compartido, Value Health 2013.
56. González Díez, Luis: Madrid devuelve a la farmacia tres fármacos DH, El Global 11/9/2017.
57. González Díaz, Luis: Declaración conjunta del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid y la Alianza General de Pacientes sobre biológicos, 15/3/2017.
58. Hablas S, FDA: New guidance and user fee Program for biosimilar drugs. 2012.
59. Haustein R: Ahorrando en los sistemas sanitarios con los biosimilares. Generics & Biosimilars Iniciat, 2012.
60. Hernández, Cesa: Libro Blanco de los biosimilares en España (intercambiabilidad y sustitución), Fundación Gaspar Casal, 2017.
61. Hidalgo, Alvaro: Precios y nuevos modelos de financiación de los medicamentos, Instituto Fundación Roche, 27/11/2017.
62. Hirsler B: La Unión Europea preparada para los anticuerpos monoclonales, Reuters 2010.
63. Hoffman, A: Guías de evaluación económica de medicamentos y entidades u organismos evaluadores, Cuadernos de evaluación sanitaria 2012.
64. Huerta et alía: Payment modelos to support population health management, Healthcare Management 2014.

65. Hunter Craig A: Panorama de los acuerdos de riesgo compartido, Academic Man Care Pharm, 2010.
66. IESE: Hacia una apuesta de futuro del sector farmacéutico en España, 2006.
67. Instituto Nacional de Estadística, España en cifras 2017, Sanifax 20/1/2018.
68. Japan: Evaluation and Licesing División Ministry of Health, Labour and Welfare, Guideline for the quality, safety and efficiency, 2009.
69. Jogersen K: Switching from infliximab to biosimilar CT-P13 (NOR-SWICH), Lancet 2017.
70. Kim SJ et alía: Antibody Engineering for thr development of the therapeutic antibodies, Moll Cells 2005.
71. Lens, Carlos: Inauguración I Jornada Nacional sobre Biosimilares, Biosim enero 2017.
72. Lobo, Félix et alía: Financiación de la innovación sanitaria orientada a resultados, Fundación AstraZeneca, 2016.
73. Lomas Hernández, Vicente: El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por biosimilares como medidas de ahorro económico: responsabilidad del profesional y el papel de la farmacia, Gabilex, 2016.
74. López Casasnovas, Guillem: La sostenibilidad ha de ligarse a la financiación y no al PIB, El Global 1/12/2017.
75. Lopez Casasnovas, Guillem: Innovación y mejora de las prestaciones sanitarias, 2008.
76. Lorenzo (De), Ricardo: La relación médico/paciente en el terreno de la información y el consentimiento informado en tratamientos de larga duración, Jornada medicamentos biológicos, RANM 19/3/2916.

77. Max Weber Fundación: Informe sobre los biosimilares en la OCDE 2017.
78. Medicines for Europe: Adoptar medidas que potencien los genéricos (y biosimilares), El Global 5/6/2017.
79. Ministerio de Economía: La acción estratégica en Salud 2020.
80. Morán N: El fraccionado mercado europeo socava el lanzamiento de los biosimilares, NB Revista, 2008.
81. Moreno, José Vicente: Perspectiva clínica ante la continuidad de los tratamientos con biológicos, RANM, 10/3/2016.
82. Nombela, César: Presentación de la Declaración conjunta de médicos y pacientes, acordada en la UIMP, 22/11/2017.
83. OCDE: Health at a glance 2016 y 2017.
84. OMS; Health 2020, Una política y una estrategia para el siglo XXI, OMS, 2013.
85. Peiró García Altes, A: Posibilidades y limitaciones de la gestión por resultados de salud: el pago por objetivos y el redireccionamiento de los incentivos, Informe SESPAS, 2008.
86. Pillars J: El medicamento y la industria farmacéutica: del diseño molecular a la farmacia, Módulo II, Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010.
87. Plaza, Federico: Propuesta de recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión, Fundación Instituto Roche, 2017.
88. Pombo, Maria: Reunión de Autoridades Nacionales Regulatoras de Productos Biológicos en Latinoamérica y Caribe, 12/6/2008.
89. Puig Peiró R et alía: Literature Review on patient acceso schemes and risk-sharing agreements for medicines, Value Health 2011.

90. Rivero, Agustín; Clausura Foro de Medicamentos Biológicos de Farmaindustria, Sanifax 2015.
91. Rodríguez, José Isaías: Sistemas sanitarios, eficaces, accesibles y adaptables, Comisión Europea, 2/1/2015.
92. Rodrigo, Joaquín: Biosim cree que un modelo basado en pacientes naive puede tener más sentido en España, El Global, 23/1/2017.
93. Rodrigo, Joaquín: Libro Blanco de los Medicamentos biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad, 2017.
94. Rodrigo, Joaquín: Biosim Inicia una ofensiva pública para pedir una normativa específica, El Global, 25/1/2017.
95. Ruiz de Erenchun, Fermín: Los medicamentos biológicos: Visión Global, XXII Congreso Nacional de Derecho Sanitario, octubre 2014.
96. Sánchez Fierro, Julio: El marco regulatorio de los medicamentos biológicos, XXI Congreso Nacional de Derecho Sanitario, 17/10/2014.
97. Sánchez Fierro, Julio: Los medicamentos biológicos: gestión y marco regulatorio, Congreso Andaluz de Derecho Sanitario, 2/6/2016.
98. Sánchez Fierro, Julio: Normativa europea y española sobre biológicos: análisis y perspectiva, RANM, 10/3/2016.
99. Sánchez Fierro, Julio: La Alianza terapéutica ante la prescripción de medicamentos biológicos, Foro Biológicos: Innovación y Salud, IESE/MSD, 20/4/2017.
100. Sánchez Fierro, Julio: Humanización en La asistencia sanitaria, VI Congreso Internacional de la Fundación Edad y Vida, 23/5/2017.
101. Saorín, Juan Carlos: Innovación y Precios: nuevos (y viejos) problemas de la industria farmacéutica, El Global, 4/22/2017.



102. Sanz L: Biotecnología y Biofármacos, Módulo I, Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, BGA Asesores, 2008.
103. Segu et alia: Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados ( <http://catas.ud.gencat>).
104. Semergen, Semfyc, SEMG: Los médicos de primaria echan en falta más formación en biosimilares y biológicos, Gaceta Médica, 14 julio 2017.
105. Simoens S et alia: Biosimilars and market access:a cuestión of comparability and costs, Target Oncology 7,227-31.
106. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Documento de posicionamiento sobre dispensación de biológicos, Sanifax 10/3/2017.
107. Taberner, Josep: Hemos creado una escala para ayudar a las agencias a priorizar la innovación, El Global, 18/12/2017.
108. Tamargo, Juan: Los medicamentos biológicos ocupan y preocupan a los farmacéuticos, Jornada Profesional sobre medicamentos biológicos, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. El Global, 23/2/2017.
109. Tamargo, Juan: Los medicamentos biológicos para una farmacia con futuro, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid/ IFC, Febrero 2017.
110. Tribunal Supremo: Tumba la agrupación de indicaciones por ATE, El Global, 10/2/2018.
111. Trujillo, Carlos: El criterio de coste/efectividad limita el acceso a la salud, Diario Correo, 20/11/2017.
112. Van Herk P et alía: Efectos, opciones y contexto del pago por resultados en el cuidado de la salud, BMV Heath Ser Res, 2010.

113. Vergeles, José María: El SES no hará cambios masivos de tratamientos con biológicos, El Global, 26/10/2016.
114. Villaescusa, Lucinda: Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad, 2017.
115. Villaescusa, Lucinda: Los medicamentos biológicos para una farmacia con futuro, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid/IFC, Febrero 2017.
116. Yélamos J: Anticuerpos Monoclonales: realidades y perspectivas, Editorial Complutense, 2004.
117. Zaragoza, Francisco: Conferencia inaugural del Foro Biológicos: Innovacion y Salud, IESE/ MSD, Enero 2017.
118. Zaragoza, Francisco: Los medicamentos biológicos para una farmacia con futuro, Colegio Oficial de farmacéuticos de Madrid/IFC, Febrero 2017.
119. Zaragoza, Francisco: Los medicamentos biológicos y biosimilares deben estar en la farmacia comunitaria, Instituto de Formación Cofares, 19/4/2017.
120. Zaragoza, Francisco: Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad, 2017.
121. Zaragoza, Francisco: Medicamentos del futuro, Tercera Jornada Profesional de Farmacéuticos en la Distribución, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Sanifax 18 de Enero de 2018.

# Glosario

## 12. Glosario<sup>52</sup>

**Acontecimiento adverso/efecto secundario:** acontecimiento inesperado o desfavorable que sigue a la administración de un determinado medicamento. La OMS define los acontecimientos adversos del modo siguiente: "lesión derivada de la gestión médica, por contraposición a las complicaciones propias de una enfermedad. La gestión médica incluye todos los aspectos de la atención sanitaria, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, el fallo de diagnóstico o tratamiento, y los sistemas y equipos utilizados para prestar dicha atención. Los acontecimientos adversos pueden ser prevenibles o no prevenibles".

**Anticuerpo:** también denominados inmunoglobulinas y abreviados "Ig", son proteínas de gran tamaño que están presentes en la sangre y en otros fluidos corporales. El sistema inmune utiliza los anticuerpos para identificar y neutralizar los objetos extraños, tales como bacterias o virus.

**Autorización de comercialización:** permiso que concede una autoridad reguladora a una empresa para comercializar un medicamento conforme a las indicaciones descritas en la información del producto, previa presentación por parte de la empresa de la documentación y los datos necesarios de conformidad con el marco regulatorio y legal vigente.

**Biotecnología:** toda aquella aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos, organismos vivos o derivados de estos para elaborar o modificar productos o procesos para un uso específico. Como ejemplo, podríamos citar la reproducción de hormonas humanas como la insulina.

**Cambio:** decisión, por parte del médico responsable del tratamiento, de intercambiar un medicamento por otro con la misma intención terapéutica en pacientes que ya están sometidos a un tratamiento.

**DCI:** Denominación Común Internacional que identifica los principios activos o sustancias activas. Cada DCI es un nombre único que está reconocido mundialmente

---

<sup>52</sup> Estudio Informativo de consenso 2013. Todo lo que necesita saber sobre los Biosimilares

y es de propiedad pública. La denominación común se denomina también nombre genérico. (Fuente: Directrices de la OMS sobre DCI, [www.who.int](http://www.who.int))

**Efecto secundario/reacción adversa:** acontecimiento no intencionado o desfavorable que sigue a la administración de un determinado medicamento. La OMS define los acontecimientos adversos del modo siguiente: "lesión derivada de la gestión médica, por contraposición a las complicaciones propias de una enfermedad. La gestión médica incluye todos los aspectos de la atención sanitaria, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, la imposibilidad de diagnóstico o de tratamiento, y los sistemas y equipos utilizados para prestar dicha atención. Los acontecimientos adversos pueden ser prevenibles o no prevenibles".

**Enfermedad autoinmune:** enfermedad causada por el propio organismo, que genera una respuesta inmune inapropiada contra sus propias sustancias o tejidos. Como resultado, el sistema inmune deja de reconocer uno o más de los constituyentes normales del cuerpo como "propios", y genera auto-anticuerpos que ataquen a sus propias células, tejidos y/u órganos. La inflamación y las lesiones tisulares son algunos de los síntomas más comunes de las enfermedades autoinmunes.

**Extrapolación de indicaciones:** decisión de ampliar o no los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto de referencia.

**Farmacovigilancia:** procedimientos de control científicos y de seguridad a los que deben someterse los medicamentos antes, durante y después de su aprobación por parte de las autoridades reguladoras con el objetivo de detectar, evaluar y comprender el beneficio: perfil de riesgo-beneficio de un medicamento. Las actividades de farmacovigilancia cubren todo el ciclo de vida de los medicamentos en términos de seguridad.

**Glicosilación:** tipo y longitud de un grupo de azúcares o carbohidratos unidos a una determinada molécula (por ejemplo, una proteína).

**Indicación:** condición médica, trastorno o enfermedad.

**Inmunogenicidad:** potencial o capacidad de una sustancia o antígeno de provocar una reacción/respuesta inmune (véase más adelante **Reacción/respuesta inmune**).

**Intercambiabilidad:** práctica médica que consiste en cambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente por iniciativa —o con el consentimiento— del médico que la prescribe.

**Línea celular [incluyendo la línea celular maestra]:** sistema vivo bien establecido de células cultivadas (criadas en laboratorio), que continuarán creciendo y produciendo nuevas células indefinidamente, siempre que dichas células reciban nutrición y dispongan de espacio suficiente para desarrollarse.

**Medicamento biosimilar:** medicamento biológico que se desarrolla con intención de ser similar a un medicamento biológico ya existente (el "medicamento de referencia"). Los medicamentos biosimilares solo pueden comercializarse una vez que ha expirado la patente del medicamento de referencia (también llamado "producto original". Para obtener más información, véase el documento de consenso o las preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos biosimilares).

**Medicamento genérico:** medicamento desarrollado con el objetivo de ser equivalente a un medicamento ya autorizado (el "medicamento de referencia"). Según la Directiva 2001/83/CE, un "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. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas. Para obtener información más detallada, véanse las preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos genéricos.

**Medicamentos biofarmacéuticos/derivados de biotecnología:** Un medicamento o vacuna que consta de, o se ha producido a partir de, organismos vivos. Por lo general, el ADN recombinante (una forma de ADN que no existe de forma natural y que, por lo

general, se combina en secuencias de ADN que no se darían de forma natural para dar lugar a nuevas funciones) es la base de los productos fabricados con métodos biotecnológicos. Como ejemplo, podríamos citar proteínas terapéuticas como anticuerpos, insulinas o interleucinas; pero también vacunas, ácido nucleico y tejidos o células. Este documento aborda únicamente los medicamentos derivados de biotecnología que, desde 1995, deben ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y que, en caso de adoptarse una opinión positiva por parte del comité científico, estarían sujetos a un proceso de decisión formal por parte de la Comisión Europea para la su autorización de comercialización.

**Molécula:** partícula más pequeña de una sustancia que posee todas las propiedades físicas y químicas de dicha sustancia. Las moléculas se componen de uno o más átomos que están unidos entre sí por potentes enlaces químicos. Si contienen más de un átomo, los átomos pueden ser iguales (una molécula de oxígeno tiene dos átomos de oxígeno) o distintos (una molécula de agua tiene dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno). Las moléculas biológicas, como las proteínas, pueden estar formadas por varios miles de átomos.

**Molecular:** relativo a la molécula.

**Patente:** conjunto de derechos de exclusividad que concede un país (gobierno nacional) a un inventor o a sus cesionarios durante un periodo de tiempo limitado como contrapartida a la difusión pública de su invento. No obstante, por lo general una solicitud de patente debe incluir uno o más reivindicaciones que definan el invento, que deberá ser nuevo, no obvio y útil o industrialmente utilizable.

**Plan de gestión de riesgos:** descripción detallada del sistema de evaluación de riesgos (véase a continuación) implantado por el fabricante para un determinado medicamento.

**Principio activo (o sustancia activa):** ingrediente activo o molécula que se incluye en un determinado medicamento y que confiere a este último propiedades para tratar o prevenir una o varias enfermedades específicas.

**Producto (medicamento) de referencia:** medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización de un Estado miembro o de la Comisión Europea basándose en los datos clínicos, preclínicos y de seguridad presentados, y al que se refiere la solicitud de autorización de comercialización de un producto genérico o biosimilar.

**Proteína:** compuesto orgánico de gran tamaño formado por aminoácidos encadenados. Las proteínas son una parte esencial de los organismos, e intervienen en prácticamente todos los procesos internos de las células (por ejemplo, la eritropoyetina es una proteína).

**Reacción/respuesta inmune:** mecanismo de defensa que genera la producción de anticuerpos por parte del cuerpo humano en respuesta a la presencia de sustancias invasoras (es decir, antígenos), tales como virus y sustancias reconocidas como extrañas y posiblemente dañinas.

**Sistema de gestión de riesgos:** conjunto de iniciativas e intervenciones en materia de farmacovigilancia que están concebidas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de su beneficio: perfil de riesgos/beneficios.

**Sistema inmune:** conjunto de mecanismos (o de sustancias biológicas y procesos) del organismo que protegen contra las enfermedades, mediante la identificación de patógenos y su eliminación (por ejemplo, virus y bacterias) y células tumorales.

**Sustitución:** práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de su prescripción.

**Terapia celular:** infusión o trasplante de células completas a un paciente para el tratamiento de una enfermedad heredada o adquirida (American Society of Gene and Cell Therapy - Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular).

**Terapia génica:** técnica experimental que trata las enfermedades mediante alteración del material genético del paciente. En la mayoría de los casos, la terapia génica funciona introduciendo una copia sana de un gen defectuoso en las células del paciente (Talking Glossary of Genetic Terms, National Human Genome Research Institute).

**Vacuna:** preparado biológico que se utiliza para adquirir o mejorar la inmunidad a una determinada enfermedad. Aparte de estas vacunas profilácticas, también existen vacunas terapéuticas.