
La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud

[Autores]

Almudena González, Yoana Ivanova,
Néboa Zozaya, Margarita Jiménez,
Álvaro Hidalgo.

Este informe ha sido realizado gracias a la financiación de BIOSIM



Edita
© Fundación Weber
C/ Las Norias, 123
28221, Majadahonda (Madrid)
E-mail: alexandra.ivanova@weber.org.es

ISBN: 978-84-947703-1-9
D.L.: M-32519-2017

Madrid, Noviembre de 2017

[ÍNDICE]

1 INTRODUCCIÓN	4
1.1 Contexto	4
1.2 Justificación y objetivo de estudio.....	5
2 METODOLOGÍA	7
3 RESULTADOS	10
3.1 Análisis Retrospectivo (2009 - 2016)	10
3.2 Análisis Prospectivo (2017 - 2020)	11
3.3 Resultado total	12
4 DISCUSIÓN	19
5 CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS	29
Anexo 1. ¿Cuánto cuesta desarrollar un medicamento biosimilar?	29
Anexo 2. Modelo de estimación de Haustein et al (2016) y resultados sobre el ahorro potencial de los biosimilares en Europa	30
Anexo 3. Revisión de las estimaciones de impacto de los biosimilares obtenidos por distintos estudios para Europa y EEUU.....	32

1.1 CONTEXTO

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la artritis (reumatoide, psoriásica, idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, etc.), la hepatitis C o las enfermedades raras. Se trata de medicamentos obtenidos a partir de organismos vivos, que a menudo resultan más efectivos, pero también más costosos, que los fármacos desarrollados a través de los procesos químicos tradicionales [1].

Por su parte, un fármaco biosimilar es aquel medicamento biológico que se desarrolla para ser altamente similar a un medicamento biológico ya existente (“de referencia” u “original”), y que podrá comercializarse una vez que haya vencido la patente del medicamento de referencia [1].

Su desarrollo se basa en el conocimiento científico ya existente, por lo que no será necesario repetir todos los estudios clínicos realizados con el medicamento biológico original, lo que redundará en una disminución de sus costes. A su vez, esto implica que normalmente los medicamentos biosimilares se ofrecerán a un precio inferior a los biológicos de referencia. El diferencial de precios concreto varía de país a país y entre moléculas, oscilando entre el 5 % y el 35 %. En España, a los biosimilares generalmente se les aplica un descuento promedio del 30 % [2].

Un biosimilar no es lo mismo que un medicamento genérico. Los medicamentos biológicos son moléculas complejas obtenidas a partir de organismos vivos, por lo que su proceso de desarrollo y producción resultan más complejos y costosos. Los biosimilares, al igual que todos los medicamentos biológicos, debido a su inherente inmunogenicidad requieren un seguimiento adicional post-autorización [3]. Así, desarrollar un medicamento biosimilar será más costoso que desarrollar un genérico, pero no tanto como el biológico que le sirve de referencia¹.

En este sentido, los biosimilares ofrecen una gran oportunidad para ayudar a controlar el coste y la disponibilidad de medicamentos biológicos, contribuyendo así a la sostenibilidad y eficiencia de los sistemas sanitarios, y permitiendo al mismo tiempo que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de los tratamientos, o de una manera más temprana (Figura 1) [4]. Los ahorros también pueden emplearse para facilitar el acceso a los medicamentos más novedosos, potenciando así el círculo virtuoso de la innovación farmacéutica [5].

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

1. En el anexo 1 se detalla cuánto cuesta desarrollar un medicamento biosimilar versus un genérico y un biológico original, según la literatura.

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



Fuente: Elaboración propia a partir de GfK Market Access (2014)[4] y Catsalut (2016)[6]

La Unión Europea (UE) ha sido pionera en cuanto a la regulación y autorización de los biosimilares, autorizando la Comisión Europea (CE) el primero de ellos en 2006 [10]. La UE sigue siendo la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados, con 34 biosimilares hasta agosto de 2017², correspondientes a doce principios activos [11]³. En España actualmente están comercializados 16 biosimilares [12]⁴.

1.2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se estima que actualmente los medicamentos biológicos representan el 27 % del valor de las ventas totales de fármacos en Europa, en gran medida gracias a los anticuerpos monoclonales [13]. En España, los biológicos supusieron en 2011 un gasto total de 2.800 millones de euros (M€), lo que representó el 30 % del gasto global en medicamentos del Sistema Nacional de Salud (SNS), y el 46 % del gasto hospitalario en fármacos, y se prevé una tendencia alcista en el futuro [3,14].

El futuro de los biológicos es muy prometedor [15]. Se espera que alrededor de un 30 % de las más de 940 nuevas sustancias activas introducidas entre 1996 y 2020 sean biológicas [16]. Actualmente, más de 700

2. Abasaglar®, Abseamed®, Accofil®, Amgevita®, Bemfola®, Benepali®, Binocrit®, Blitzima®, Epoetin Alfa Hexal®, Erelzi®, Filgrastim Hexal®, Flixabi®, Grastofil®, Inflectra®, Inhixa®, Lusduna®, Movymia®, Nivestim®, Omnitrope®, Ovaleap®, Ratiograstim®, Remsima®, Retacrit®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo®, Silapo®, Solymbic®, Terrosa®, Tenvagrastim®, Thorinane®, Truxima® y Zarzio®.

3. Los 12 principios activos son: adalimumab, enoxaparina sódica, epoetina alfa, epoetina zeta, etanercept, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargina, rituximab, somatropina y teriparatida.

4. Abasaglar®, Accofil®, Bemfola®, Benepali®, Binocrit®, Condroitin Sulfato Kern Pharma®, Flixabi®, Inflectra®, Nivestim®, Omnitrope®, Ovaleap®, Ratiograstim®, Remsima®, Retacrit®, Truxima® y Zarzio®.

biosimilares se encuentran en distintas etapas de desarrollo a nivel mundial, y serán una realidad durante los próximos años [17]. Estas novedades aportarán a pacientes y clínicos nuevas opciones de tratamiento, pero su coste supondrá un reto para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En este contexto, los biosimilares pueden jugar un papel sustancial, aportando más opciones terapéuticas y contribuyendo a mejorar la eficiencia.

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha estimado, en base a datos reales de uso y previsiones de futuro, el impacto derivado del uso de los biosimilares específicamente para nuestro país. Sin embargo, se trata de una información que puede resultar muy útil para los reguladores y gestores sanitarios que se enfrentan a decisiones de reembolso y priorización de recursos.



El objetivo principal de este trabajo fue estimar el impacto económico derivado de la introducción de los medicamentos biosimilares en el SNS de España entre 2009 y 2020.



El impacto se evaluó desde una doble vertiente. Por un lado, se estimó retrospectivamente el ahorro que ha supuesto la introducción de los biosimilares sobre el gasto farmacéutico total desde 2009 hasta finales de 2016. Por otro lado, se realizó una estimación prospectiva sobre el potencial ahorro que podría generar su uso en el gasto farmacéutico total en el futuro cercano (entre 2017 y 2020).

El trabajo pretende poner en valor la mejora que ha supuesto la entrada de los biosimilares en España en términos de eficiencia del sistema sanitario hasta la fecha, así como aportar una estimación realista y detallada de los ahorros adicionales potenciales que pueden obtenerse en el futuro cercano. Su finalidad última es servir de utilidad a los distintos agentes del sistema.

Se estimó el ahorro total generado como consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS español, a partir de un análisis retrospectivo que incluyó el período comprendido entre 2009 y 2016 y de un análisis prospectivo, del 2017 al 2020.

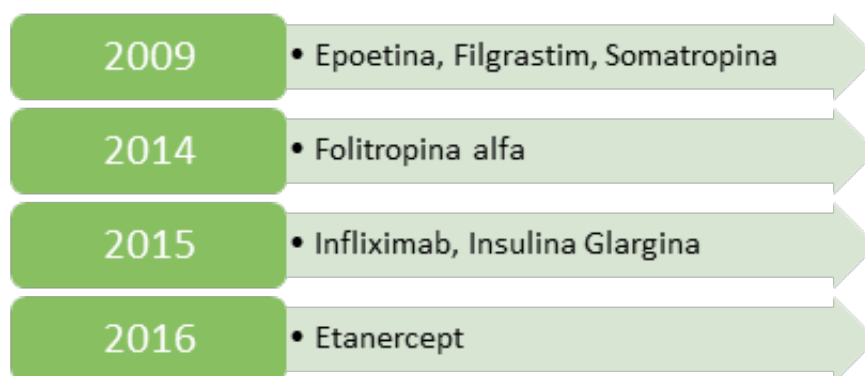
La estimación del ahorro se realizó no solo considerando el ahorro que supone la reducción de precio del biosimilar, sino también la bajada de precio que provoca su introducción sobre los medicamentos de referencia, al existir el biosimilar. Desde 2013, los biológicos de referencia tuvieron que bajar su precio por ley, debido a la entrada en vigor del RDL 16/2012 [7,8].

Los ahorros se calcularon considerando el precio de venta del laboratorio (PVL).

ANÁLISIS RETROSPECTIVO

El primer biosimilar se comercializó en España a principios del 2007 (Somatropina- Omnitrope®), pero dado que se carece de datos anteriores, el análisis retrospectivo se realizó desde el año 2009 hasta el año 2016, incluyendo los siguientes biosimilares (Figura 2).

»»» Figura 2. Biosimilares introducidos en el SNS, por año de introducción



Nota: En el caso de epoetina, se tienen en cuenta tanto la alfa como la zeta (en adelante denominado epoetina).

La estimación del ahorro se realizó basándose en la siguiente información:

- » Datos reales de ventas (número de envases por presentación) [18] y, en el caso de 2016, realizando una regresión lineal simple para estimar las ventas que se obtendrían en dicho año.
- » La diferencia de precio entre el medicamento de referencia, antes de la introducción del biosimilar, y el precio tras la introducción del biosimilar [18].
- » Las cuotas de mercado del biosimilar frente a las cuotas de mercado del medicamento de referencia [2,19–22].

En el caso de la folitropina alfa, la estimación se realizó basándose en:

- » El gasto que supuso la folitropina alfa en la Comunidad Valenciana en 2015 [23], dado que ésta fue la única fuente de datos disponible a nivel nacional. Este dato se extrapoló a nivel nacional a partir del peso que presentaba el gasto de otros biosimilares en esta región con respecto a España y,
- » El número de pacientes tratadas con fecundación in vitro [24].

En el caso de etanercept, se realizó una estimación (a partir de una regresión lineal simple) considerando el promedio de reducción de precio de los biosimilares comercializados hasta la fecha y el consumo (M€) de Enbrel® que se habría producido hasta 2015 [21,25–27].

ANÁLISIS PROSPECTIVO

En el análisis prospectivo se tuvieron en cuenta los biosimilares que ya existían en el mercado hasta el momento del análisis (abril de 2017), junto a los previstos para entrar en el SNS en el futuro cercano. De cara a realizar una estimación lo más real posible se consideró un horizonte temporal a corto plazo de 4 años (2017-2020).

Para estimar la fecha de comercialización se consideraron los siguientes tiempos:

- » Para la autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde la autorización por la CE, se diferenció entre procedimientos de aprobación centralizados y descentralizados:
 - **Procedimiento centralizado:** se asumió la media del tiempo (3,3 meses) de los biosimilares ya comercializados en España en los últimos dos años [11,12].
 - **Procedimiento descentralizado:** basándose en el Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre se estimó un tiempo de 4 meses. En el caso de que España no actúe como país de referencia, la AEMPS tiene un plazo de 90 días para aprobar la documentación recibida por parte de la agencia del país de referencia. Dicha agencia finaliza el procedimiento, a partir de entonces la AEMPS dispone de un plazo de 30 días para resolver de conformidad con el acuerdo general [28].
- » Una vez aprobado por la AEMPS se asumió una media de 4,2 meses para su comercialización, que corresponde al tiempo medio de aprobación de los biosimilares comercializados desde enero de 2015 hasta la fecha en España [12,29].

A continuación, se detalla la estimación de la fecha de comercialización en España de cada uno de los biosimilares por principio activo:

Teriparatida: la fecha de comercialización estimada fue el 19/08/2017, por lo que se consideró que comenzaría a generar un ahorro en septiembre de 2017. Esta estimación de tiempos se realizó basándose en la fecha de aprobación (04/01/2017) del primer biosimilar (Terrosa®) que se aprobó por la CE [30]. Posteriormente se aplicaron los tiempos del procedimiento centralizado.

Adalimumab: la fecha estimada de comercialización fue del 04/11/2017, por lo que comenzaría a generar un ahorro en diciembre del 2017. Esta estimación se realizó basándose en la fecha de aprobación de la CE, 22/03/2017, de Amgevita® y Solymbic® [31,32]. Posteriormente se aplicaron los tiempos del procedimiento centralizado.

Enoxaparina sódica: la fecha estimada de comercialización fue el 13/11/2017, considerándose que empezaría a generarse un ahorro en diciembre de 2017. Esta estimación se realizó basándose en la fecha de aprobación (09/03/2017) de Inhixa® y Thorinane® [33]. En este caso, se aplicaron los tiempos del procedimiento descentralizado.

Rituximab: la fecha estimada de comercialización fue de 12/08/2017, por lo que se consideró que comenzaría a generar a ahorro en septiembre de 2017. Esta estimación se realizó basándose en la fecha de aprobación por la CE (17/02/2017) de Truxima® [34]. Posteriormente se aplicaron los tiempos del procedimiento centralizado.

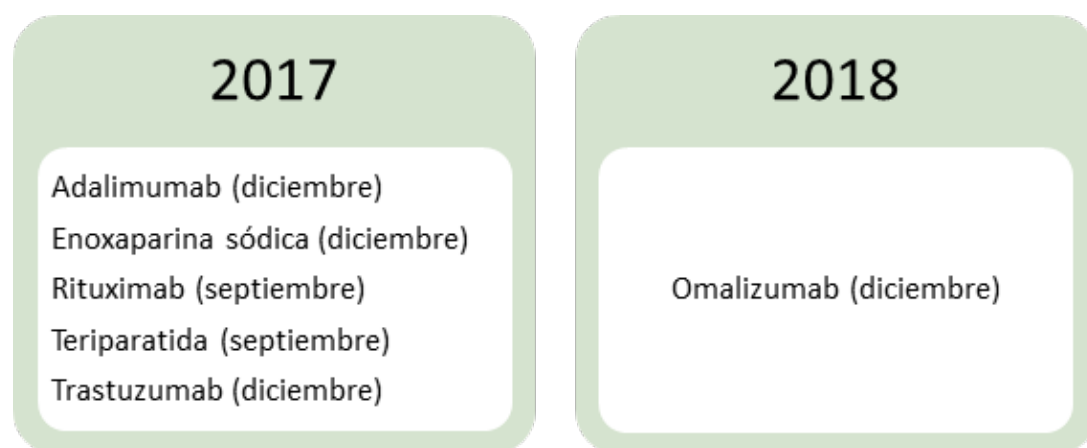
Trastuzumab: la fecha estimada de comercialización fue de 12/11/2017, por lo que se consideró que comenzaría a generar a ahorro en diciembre de 2017. Esta estimación se realizó basándose en la fecha (25/08/2016) de solicitud al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) [35]. Posteriormente se aplicó:

- » El tiempo máximo (150 días) que tarda la CHMP en dar la opinión positiva, en procedimiento acelerado [36],
- » El tiempo máximo (67 días) desde la opinión positiva hasta la aprobación de la CE [37],
- » El tiempo de autorización de la AEMPS por procedimiento centralizado [11,12] y,
- » Los tiempos medios de comercialización en España [12,29].

Omalizumab: la fecha estimada de comercialización fue de 19/11/2018, por lo que se consideró que comenzaría a generar a ahorro en diciembre de 2018. Dado que la patente de Omalizumab (Xolair®) caduca en agosto de 2017 y los biosimilares están en fase de ensayos III [38–41], se estimó que la probable fecha de solicitud al CHMP sería el 01/09/2017. Posteriormente se realizó la misma estimación que la realizada para trastuzumab.

En la Figura 3 se muestra de manera resumida la estimación de tiempos de introducción de los biosimilares para el periodo 2017-2020.

»»» Figura 3. Nuevos biosimilares introducidos en el SNS en los próximos años, por año estimado de introducción



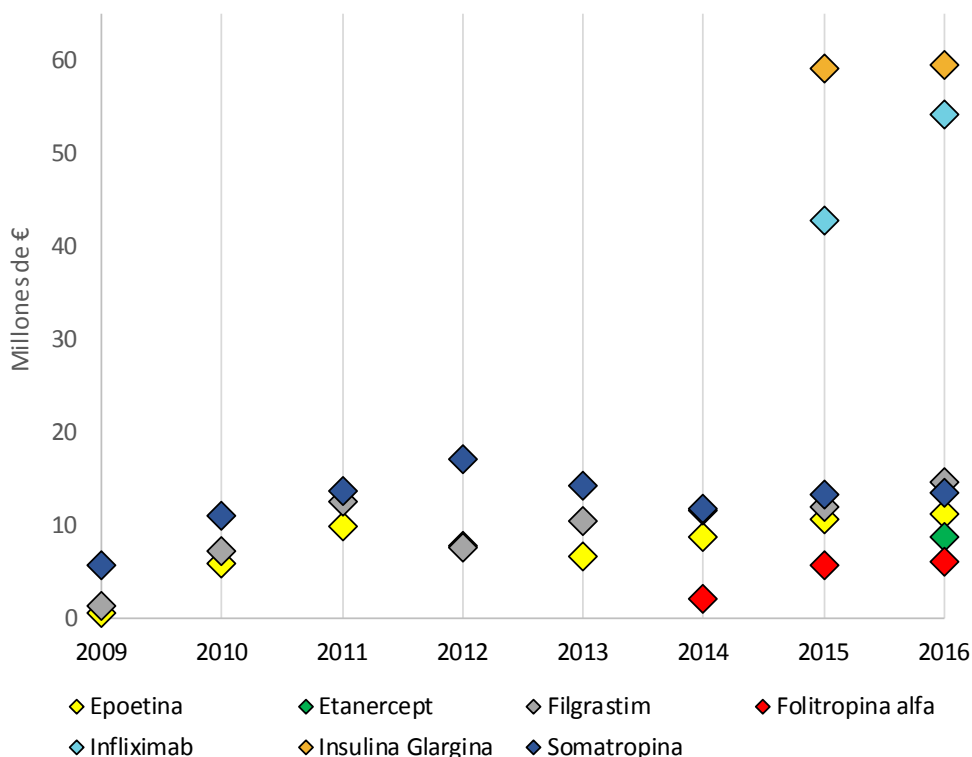
En el caso de los nuevos biosimilares, se realizó una estimación (regresión lineal simple) para los próximos años, a partir del consumo (M€) que el medicamento de referencia había producido hasta 2015 [21,25–27]. Posteriormente, se consideró el promedio de reducción de precio de los biosimilares comercializados hasta la fecha.

Respecto a los biosimilares comercializados hasta 2016, el ahorro se estimó realizando una proyección (mediante una regresión lineal simple) del ahorro calculado retrospectivamente.

3.1 ANÁLISIS RETROSPECTIVO (2009 - 2016)

El ahorro que se generó en el SNS español por la introducción de los biosimilares en el período 2009-2016 ascendió a 478,35 M€. Los resultados del análisis retrospectivo desagregados por principio activo se presentan en la Figura 4.

»»» Figura 4. Ahorro por la introducción de los biosimilares por principio activo



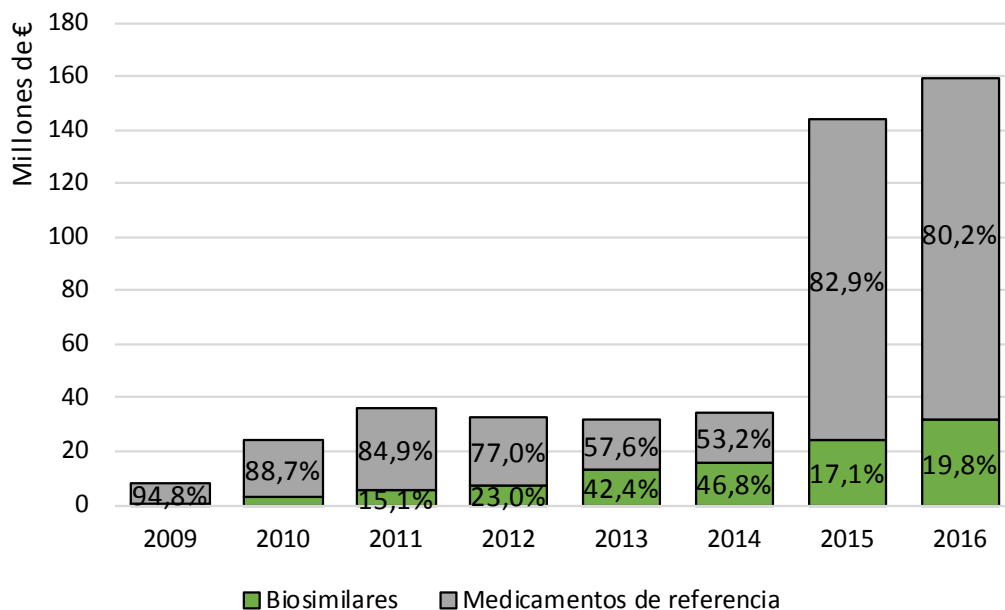
La mayor parte del ahorro total estimado en el periodo 2009-2016 se debió a la introducción del biosimilar de la insulina glargina (25 %), seguido del de somatropina (21 %), infliximab (20 %), filgrastrim (16 %) y epoetina (13 %).

La mayor parte (un 65 %) del ahorro retrospectivo total se produjo en los años 2015 y 2016, gracias a la comercialización de los biosimilares de infliximab (Inflixtra® y Remsima®, que entraron en el SNS en 2015) y la insulina glargina. El impacto económico de estos dos principios activos fue muy considerable, llegando a los 113,8 M€ en 2016, equivalentes al 68 % del ahorro estimado en dicho año.

A partir del segundo año tras su introducción y hasta el año 2016, el resto de biosimilares presentaron un ahorro sin grandes variaciones.

El 78,35 % del ahorro estimado entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los biológicos originales (367,88 M€), mientras que sólo el 21,65 % (101,67 M€) se debe a la compra directa de biosimilares. El porcentaje de ahorro de los medicamentos de referencia tiene una tendencia decreciente hasta 2014. En 2015 este porcentaje sufre un incremento sustancial, al introducirse los biosimilares de infliximab e insulina glargina (Figura 5).

»»» FIGURA 5. Distribución del ahorro en biosimilares y medicamentos de referencia



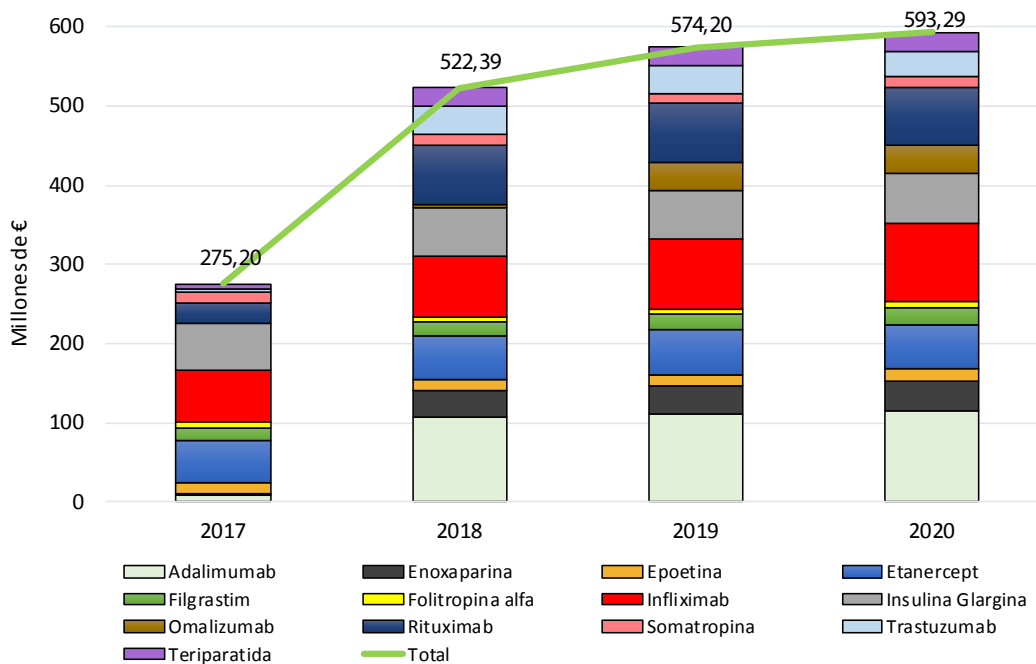
3.2 ANÁLISIS PROSPECTIVO (2017 - 2020)

El ahorro que se generará para el SNS español por la introducción de los biosimilares en el período 2017-2020 ascenderá a 1.965,07 M€ (Figura 6).

Este ahorro se produciría como consecuencia principalmente de los siguientes dos factores:

- » El elevado coste farmacológico de los anticuerpos monoclonales que se utilizan en enfermedades como la psoriasis y la artritis reumatoide y,
- » La alta prevalencia de enfermedades tales como el cáncer o la diabetes.

»»» Figura 6. La evolución del ahorro estimado tras la introducción de los biosimilares



En el año 2017 se ahorrarían 275 M€, siendo los biosimilares del infliximab y de insulina glargina los de mayor impacto económico. También etanercept comenzaría a sumar una gran parte del ahorro (54,1 M€).

En el año 2018, con la potencial introducción de cinco nuevos biosimilares a finales del año anterior y de omalizumab a finales de este, se llegaría a un ahorro de 522,39 M€, siendo la mayor contribución la de adalimumab (un 20,4 % del ahorro total anual).

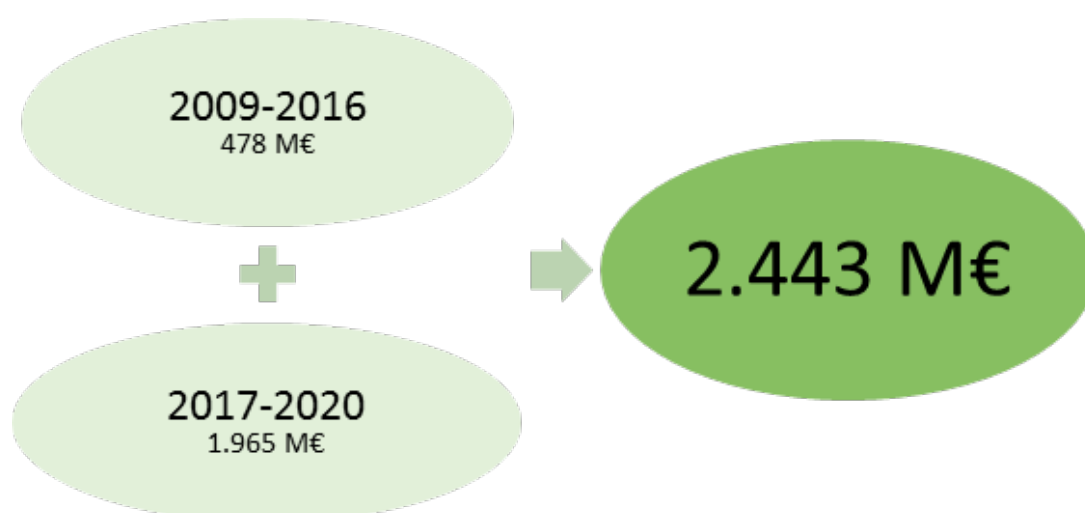
En el año 2019, el ahorro aumentaría un 9,9 % respecto al año anterior hasta alcanzar los 574 M€, fundamentalmente debido al impacto de omalizumab.

En 2020, la cifra del ahorro (593,3 M€) duplicaría la del año 2017. El 19,5 % del ahorro lo produciría adalimumab (115,65 M€), que equivale a tratar a 9.743 pacientes con adalimumab durante un año [42].

3.3 RESULTADO TOTAL

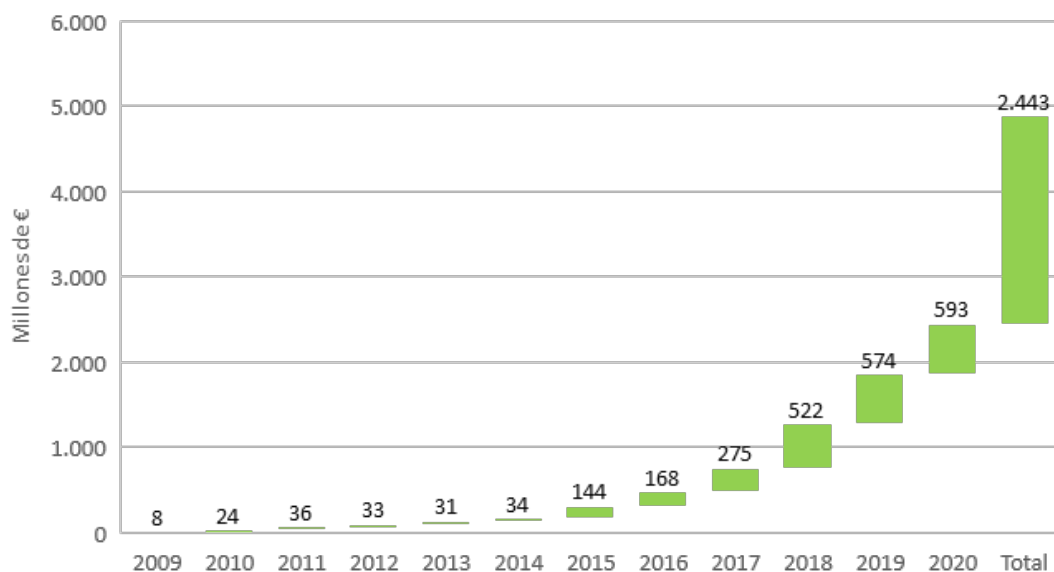
Los biosimilares ahorraron al SNS 478 M€ en los primeros ocho años desde su introducción. Se estima que este ahorro se cuadruplicaría en los próximos cuatro años (Figura 7), totalizando un ahorro de 2.443 M€ entre 2009 y 2020.

»»» **Figura 7. Ahorro estimado desde 2009 a 2020 como consecuencia de la introducción de los biosimilares.**



En la Figura 8 se muestra la evolución del ahorro total estimado desde el año 2009 hasta el año 2020.

»»» **Figura 8. Evolución del ahorro como consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS.**

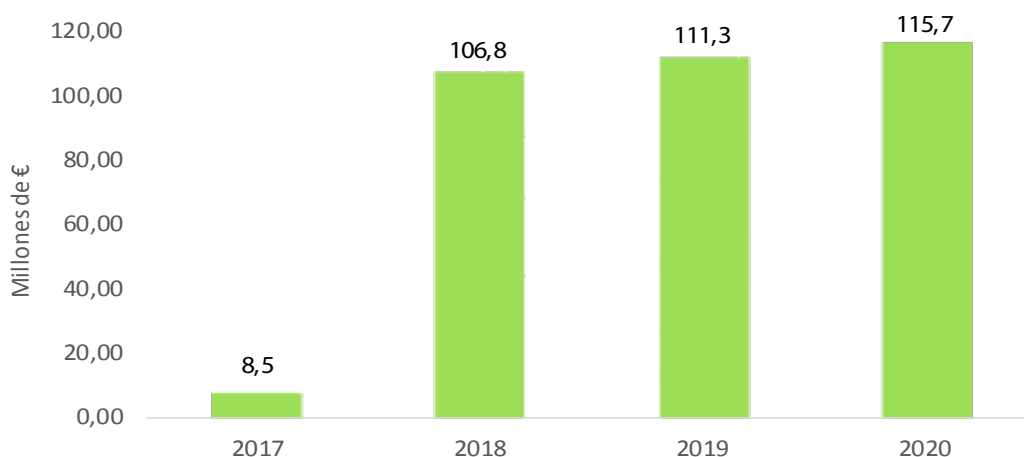


A continuación, se presentan los resultados de ahorro estimados por principio activo para todo el periodo analizado.

Adalimumab

La potencial introducción de adalimumab a finales de 2017 supondría el mayor ahorro acumulado (342 M€) de los próximos biosimilares que se comercializarán, llegando a poder generar un ahorro de casi 116 M€ en 2020 (Figura 9). La tendencia de ahorro sería levemente creciente a lo largo de los años.

»»» **Figura 9. Ahorro estimado en Adalimumab**

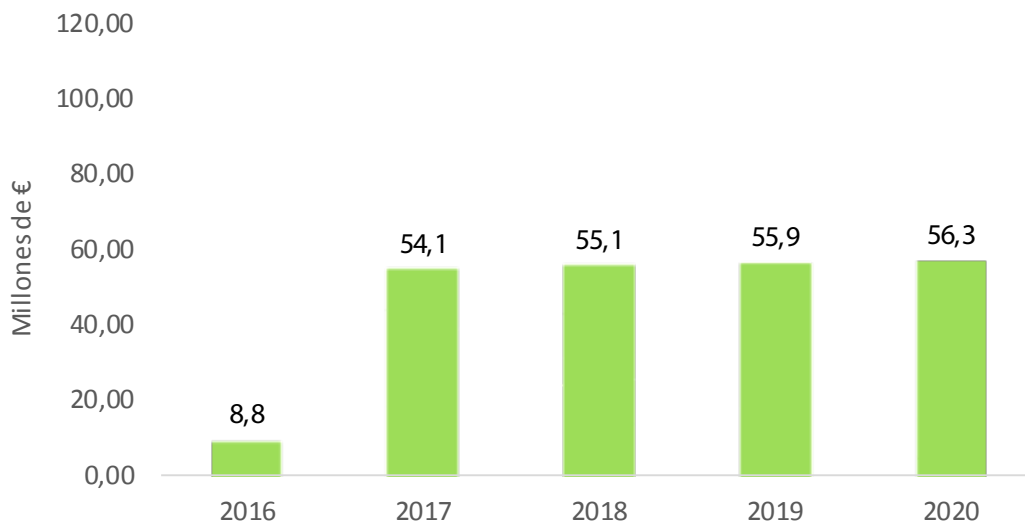


Nota: En el año 2017 se considera que el ahorro se produciría únicamente en diciembre.

Etanercept

En el caso de etanercept, se observaría un ahorro superior a los 50 M€ en cada año, exceptuando 2016 donde únicamente se consideraron los dos últimos meses del año (Figura 12). En el periodo de análisis supondría un ahorro acumulado de 230 M€, un 9,4 % del total, siendo la cuarta molécula que más ahorro supone.

»»» Figura 12. Ahorro estimado en etanercept

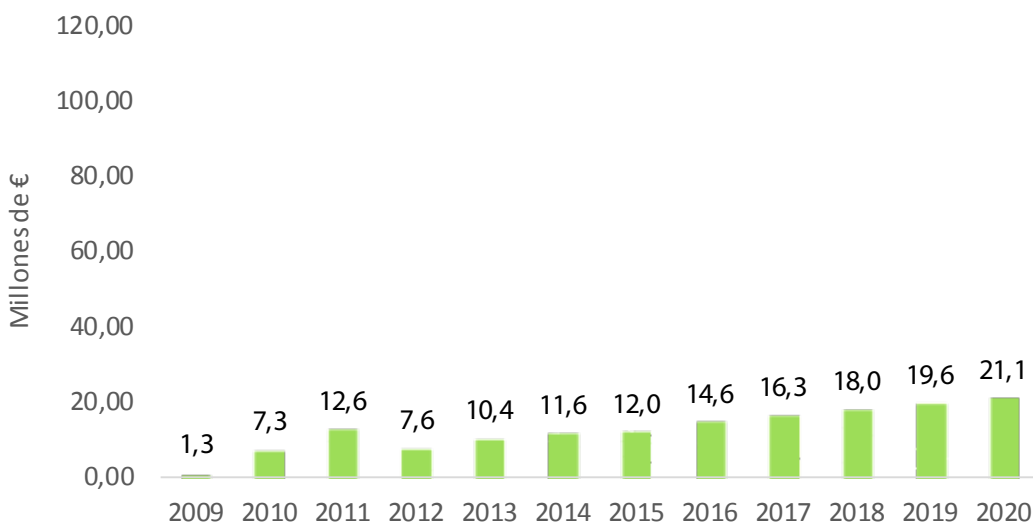


Nota: En el año 2016 se considera que el ahorro a partir del mes de noviembre.

Filgrastim

El biosimilar de filgrastim frente al medicamento de referencia sería una de las moléculas con mayor cuota de mercado en España, llegando hasta el 79 % en 2015 [20]. La introducción del biosimilar de filgrastim muestra una tendencia de crecimiento positiva a lo largo de los años, llegando a alcanzar un ahorro de 21,1 M€ en 2020 y de 152,5 M€ en todo el periodo (Figura 13). Se desconoce la causa del incremento que se produjo en 2011.

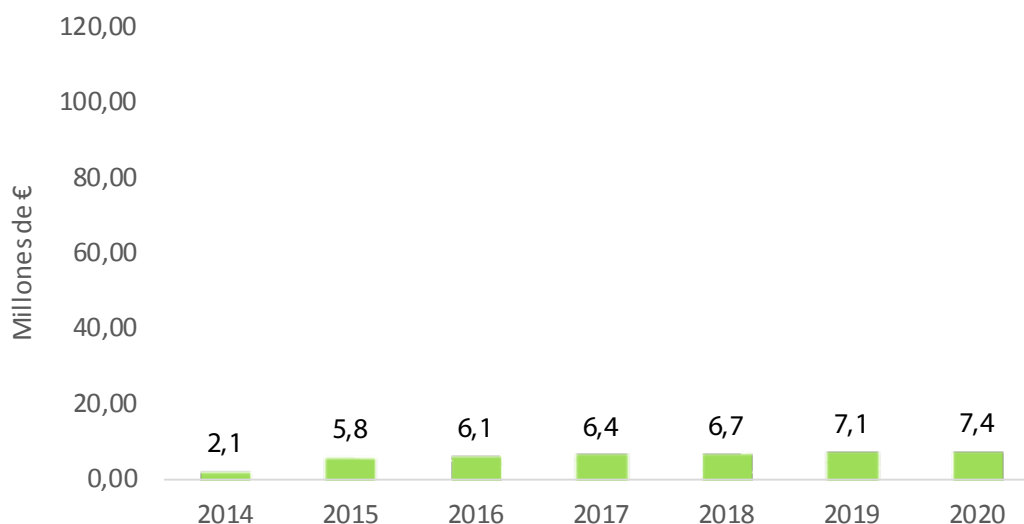
»»» Figura 13. Ahorro estimado en filgrastim



Folitropina alfa

El biosimilar de folitropina alfa, a pesar de no ser un principio activo de gran consumo en España, alcanzaría los 41,6 M€ de ahorro acumulado desde su introducción (Figura 14).

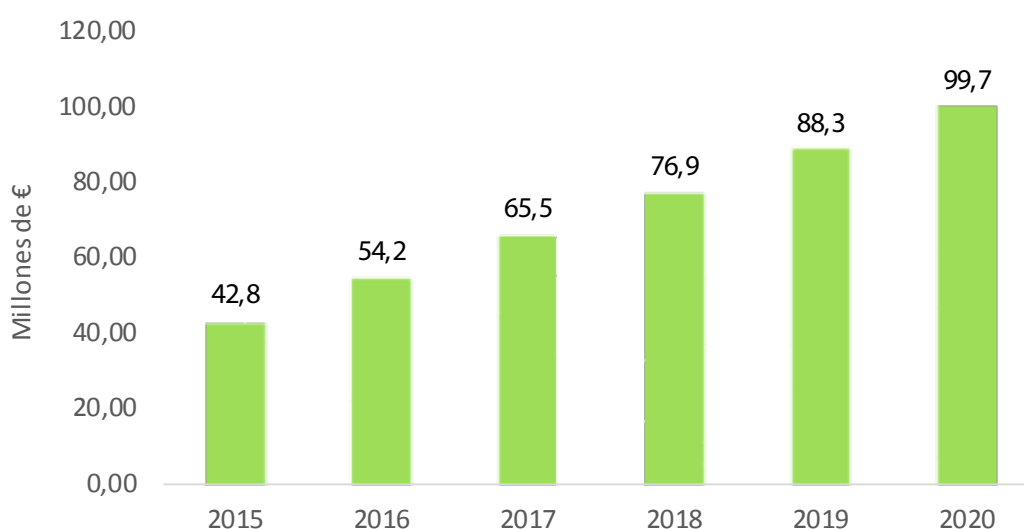
»»» Figura 14. Ahorro estimado en folitropina alfa



Viniflimab

Desde el inicio de la introducción de los biosimilares de infliximab se observa un gran ahorro económico (Figura 15), superando los 42 M€ en 2015 y llegando prácticamente a alcanzar los 100 M€ en 2020. Este principio activo es el que representa una mayor proporción del ahorro global (427 M€), alcanzando el 17,5 %. Se presume que este ahorro seguiría aumentando en los siguientes años.

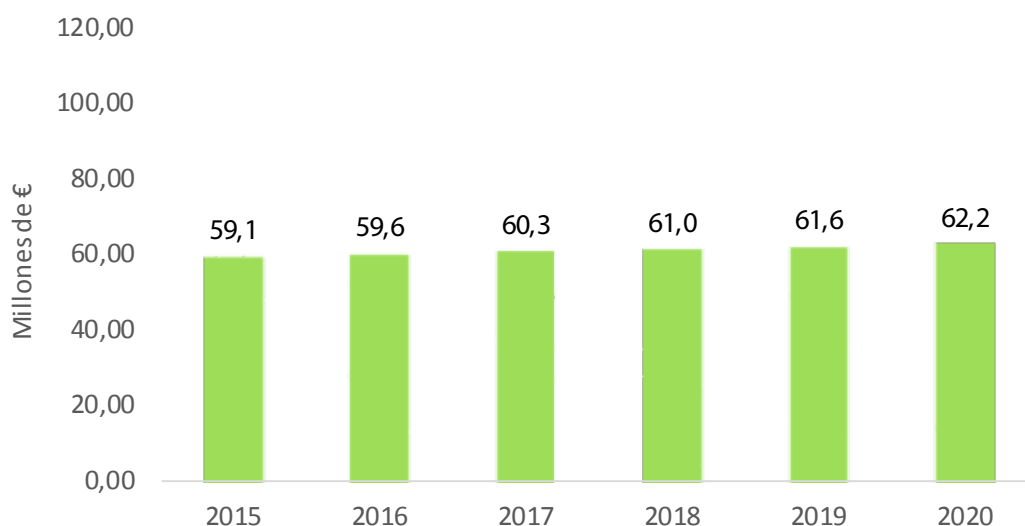
»»» Figura 15. Ahorro estimado en infliximab



Insulina glargina

El biosimilar de insulina glargina juega un papel importante en el control del gasto farmacéutico en España, puesto que desde su introducción en el año 2015 generaría un ahorro acumulado de casi 364 M€, un 14,9 % del total (Figura 16).

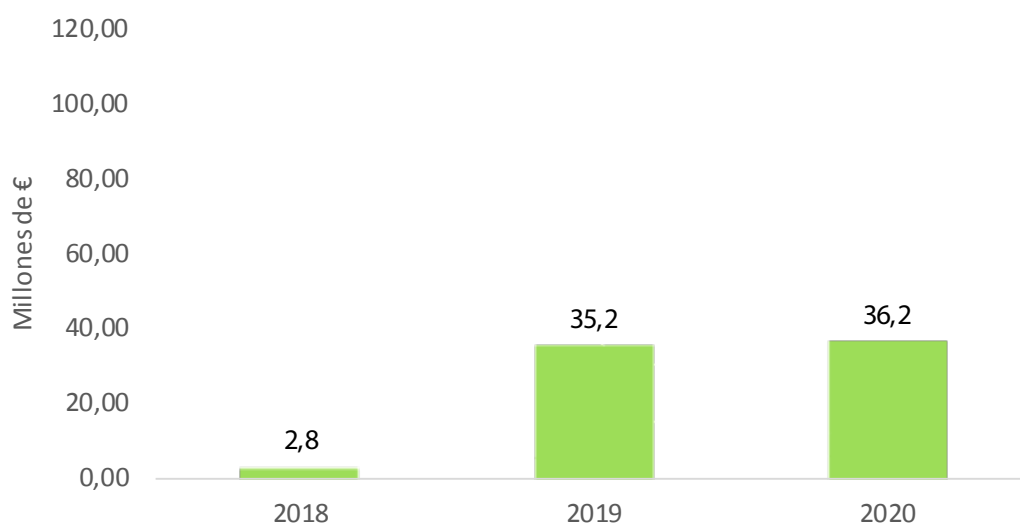
»»» Figura 16. Ahorro estimado en insulina glargina



Omalizumab

Dado que se estimó que el biosimilar de omalizumab comenzaría a tener ventas en España en diciembre del año 2018, sólo se tendrían en cuenta poco más de dos años en el cálculo del ahorro global que ascendería a 74,3 M€ (Figura 17).

»» Figura 17. Ahorro estimado en omalizumab

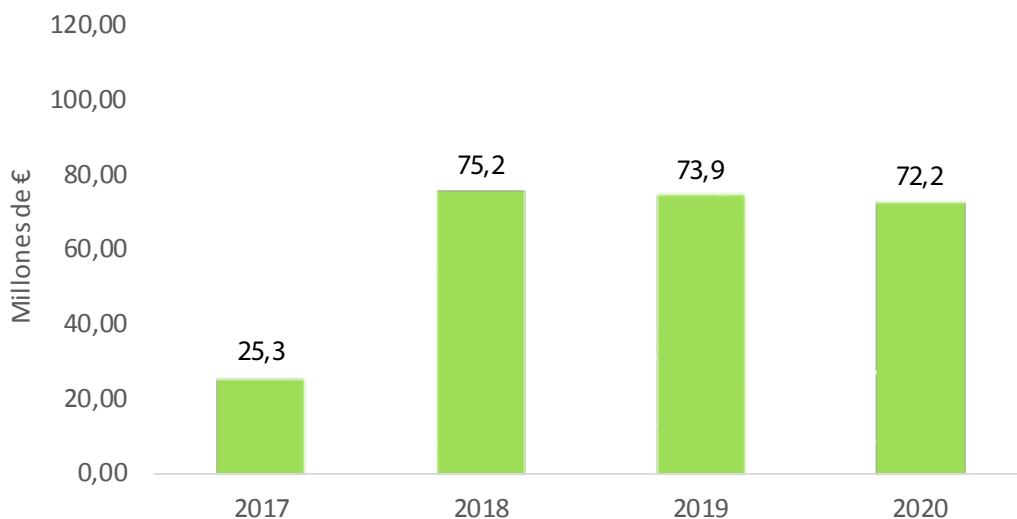


Nota: En el año 2018 se considera que el ahorro se produciría únicamente en diciembre.

Rituximab

Se estima que la introducción del biosimilar de rituximab se produciría en el SNS en el año 2017, con un ahorro estimado de 246,7 M€ hasta el año 2020 (Figura 18). La tendencia de ahorro sería ligeramente decreciente, en línea con las cuotas reales de mercado de Mabthera® de los últimos años (2011-2015), dado que los restantes fármacos del grupo terapéutico han visto aumentada su penetración en el mercado en detrimento de rituximab [43].

»» Figura 18. Ahorro estimado en rituximab

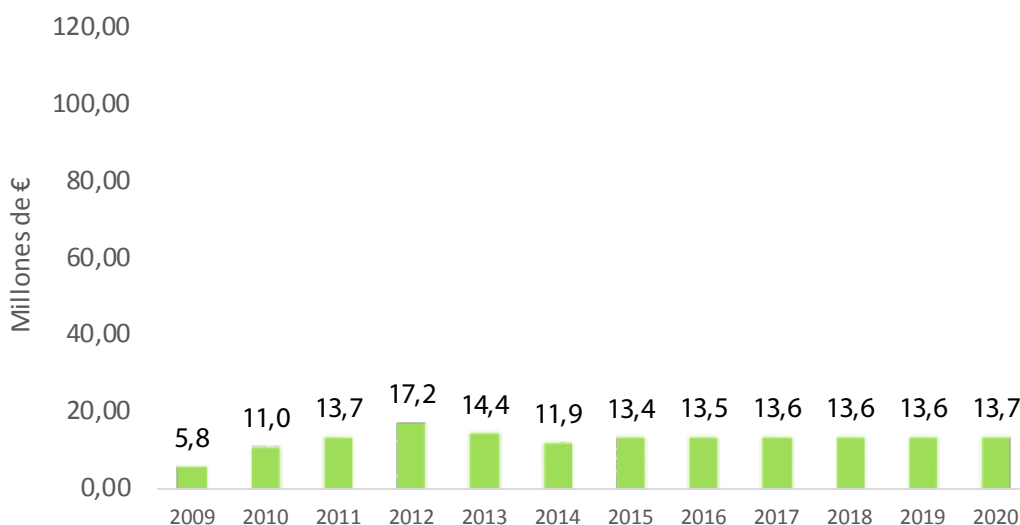


Nota: En el año 2017 se considera que el ahorro se produciría desde septiembre.

Somatropina

La introducción del biosimilar de somatropina generaría un ahorro de 155 M€ en el periodo (Figura 19). En el año 2012 se alcanzó el ahorro anual máximo con 17,2 M€. Se desconoce la causa del descenso que se produjo entre 2012 y 2014.

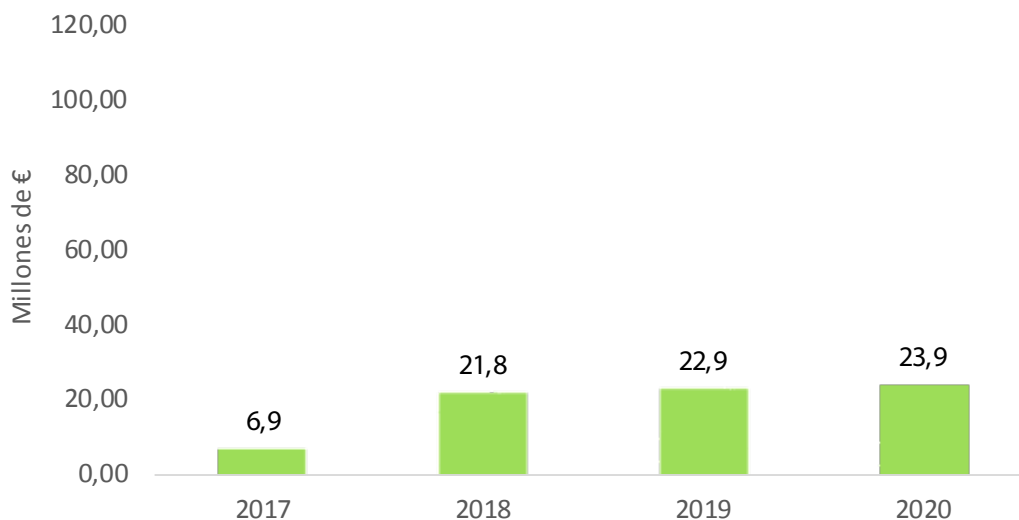
»» Figura 19. Ahorro estimado en somatropina



Teriparatida

La introducción del biosimilar de teriparatida en septiembre del 2017 supondría un ahorro acumulado hasta el año 2020 de 75,5 M€ (Figura 20).

»» **Figura 20. Ahorro estimado en teriparatida**



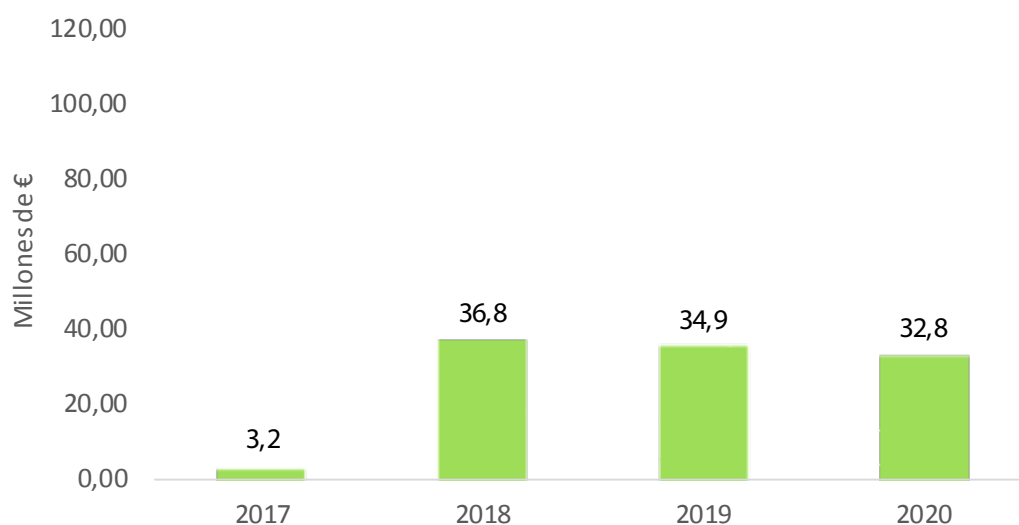
Nota: En el año 2017 se considera que el ahorro se produciría desde septiembre.

Trastuzumab

Por último, se estima que el biosimilar de trastuzumab se introduciría en diciembre de 2017, suponiendo un ahorro estimado que superaría los 107,7 M€ hasta 2020 (Figura 21).

Se espera que la tendencia de ahorro sea decreciente, en línea con las cuotas de mercado de Herceptin® de los últimos años respecto a su grupo terapéutico [43].

»» **Figura 21. Ahorro estimado en trastuzumab**



Nota: En el año 2017 se considera que el ahorro se produciría únicamente en diciembre.

Según nuestros cálculos, el uso de los biosimilares supondría al SNS español un ahorro total acumulado de 2.443 M€ entre 2009 y 2020. En términos relativos, este ahorro equivaldría al 1,3 % del gasto farmacéutico total del SNS durante dicho periodo, asumiendo una evolución del gasto similar a la de los últimos cuatro años [44,45].

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

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

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que estima, específicamente para España, el impacto económico que han supuesto y supondrán en el medio plazo el conjunto de biosimilares introducidos en nuestro país. El trabajo parte de datos reales de uso, se nutre de una metodología detallada y fundamentada e incorpora todos los biosimilares que teóricamente se comercializarán en España hasta 2020. Asimismo, presenta los resultados de una manera detallada y desagregada por años y tipos de biosimilares.

Hasta la fecha, muy pocos trabajos habían tratado de cuantificar el impacto de los biosimilares en nuestro país. El más destacado es el estudio de Haustein et al (2012), que estimó el impacto de tres grupos de biosimilares en ocho países europeos, entre ellos España. Este trabajo cifró el ahorro de estos biosimilares en España en entre 300 y 2.800 M€ acumulados en el periodo 2007-2020, en función del escenario de penetración en el mercado, reducción de precios y lapso de tiempo desde la expiración de la patente [46]. La metodología y los resultados de este estudio se resumen en el Anexo 2 de este informe.

Nuestros resultados superan a las estimaciones realizadas por la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), según las cuales el potencial de ahorro de los biosimilares en España rondaría los 1.500 M€ acumulados hasta 2020 [47]. La ausencia de detalles metodológicos y resultados desagregados asociados a dicha cifra impiden una comparación más exhaustiva. Por otro lado, representantes del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad han afirmado públicamente que los biosimilares pueden contribuir a ahorrar entre 300 y 400 M€ en cinco años en España, afectando a un conjunto de productos que suponen un gasto de 1.500 M€ [48].

Otros dos trabajos internacionales también incluyeron a España en sus análisis, aunque en estos casos el ahorro se limitaba al uso del biosimilar de etanercept. El primero de ellos se ceñía a la indicación de la artritis reumatoide, para la que se estimó un ahorro potencial de entre 16 y 37 M€ en 2016-2020 en función del diferencial de precios con el biológico de referencia (10 % o 25 %)[49]. El otro estudio, del mismo autor, aplicaba la misma metodología, pero considerando todas las indicaciones de etanercept, por lo que los ahorros para España se incrementaban hasta los 28 y 65 M€ en un periodo de 5 años [50]. Nuestras estimaciones arrojan unas previsiones de ahorro muy superiores para etanercept (230 M€ entre 2016 y 2020). M\$ [60].

Algunos trabajos ponen de manifiesto cómo las incertidumbres sobre el marco regulatorio podrían reducir los ahorros esperados en el corto y medio plazo.

Por otro lado, según estimaciones retrospectivas de la empresa Sandoz, los ahorros derivados del uso de los biosimilares de filgrastim entre 2009 y 2013 ascendieron a 318 M€ en los cinco principales países de la UE y a 41 M€ en España [51]. Nuestros cálculos están muy alineados con esta cifra (39,2 M€ entre 2009-2013).

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

En Europa, distintos trabajos han tratado de aproximar el impacto presupuestario que supondrían los biosimilares en un determinado número de países (Tabla 2 del Anexo 3). El estudio de Haustein et al. (2012) destaca por ser el que recoge un mayor número de países (ocho), tipos de compuestos (eritropoyetinas, G-CSF y anticuerpos monoclonales) y escenarios (18 en función de la evolución de las cuotas de mercado, los precios y el lapso de tiempo de entrada del biosimilar) [46]. Como ya se ha comentado, según este trabajo, el potencial ahorro de los biosimilares en la UE se situaría entre los 11.800 y los 33.400 M€ acumulados en el periodo 2007-2020 en función de los distintos escenarios planteados. En este estudio, los anticuerpos monoclonales suponen un 61 % del ahorro máximo total estimado, mientras que en nuestro estudio suponen el 55 %.

Estos resultados van en la línea de un estudio reciente de IMS Health, según el cual el uso de los biosimilares en cinco países europeos implicaría un ahorro de unos 15.000 M€ entre 2015 y 2020 [16]. Cuando se añade a EEUU, el impacto se incrementaría hasta los 49.000-98.000 M€ en el periodo. Según otro trabajo, los biosimilares podrían estar generando actualmente unos ahorros de 1.800 M€ en Europa, y se espera que éstos se incrementen notablemente en el futuro. Se estima que para 2020, solo los biosimilares de los anticuerpos monoclonales permitirán ahorrar unos 8.000 M€ [52].

El resto de estudios europeos revisados arrojan unas cifras de ahorro considerablemente inferiores, en tanto que se centran en determinadas indicaciones o tipos de moléculas. Así, para etanercept el ahorro estimado se sitúa entre 165 y 728 M€ en un periodo de cinco años [49,50], y el impacto del biosimilar de infliximab se sitúa entre 26 y 77 M€ anuales o entre 96 y 434 M€ en cinco años [53,54]. Por su parte, un estudio aplicado a los tres biosimilares indicados en artritis reumatoide estima en 475 M€ el ahorro anual para Alemania, Francia y el Reino Unido [55].

Otra gran parte de la literatura está centrada en EEUU, donde el primer biosimilar se introdujo en 2015. Muchos de los estudios se publicaron varios años antes de esta fecha, y tratan de aproximar el impacto esperado de la nueva regulación sobre los biosimilares, por lo que se basan en fechas inciertas, datos hipotéticos y multitud de asunciones. Así, los resultados también son muy heterogéneos para EEUU, donde los ahorros estimados de los follow-on biologics oscilan entre los 3.600 y los 378.000 millones de dólares (M\$) (Tabla 3 del Anexo 3) [56-62].

Los estudios norteamericanos se basan en distintas asunciones. Las cuotas esperadas de mercado de los biosimilares oscilan entre el 10 % y el 60 %, con unas reducciones de precio respecto a los productos de referencia de entre el 10 % y el 40 %. La mayor parte de los trabajos revisados contemplan un periodo temporal de 10 años, aunque también se han encontrado estimaciones a 1 año y a 20 años [56-63]. Igualmente, en los análisis se emplean distintas perspectivas (gasto sanitario federal, público o total) y categorías terapéuticas.

Según la Oficina de Presupuestos del Congreso de EEUU, el impacto de los biosimilares a lo largo de la década 2009-2018 será de unos 25.000 M\$, equivalentes al 0,5 % del gasto farmacéutico nacional [58]. Para un periodo similar (2010-2019), Shapiro obtiene unas estimaciones de entre 67.000 y 108.000 M\$ para las doce principales clases de biológicos [60], mientras que The Lewin Group concluye que el ahorro fluctuará entre los 1.000 y los 44.000 M\$ para las seis principales clases de productos [57]. Otras estimaciones se

sitúan en un ahorro de gasto federal de 3.600 M\$ entre 2008 y 2017, una reducción del gasto directo en biológicos de entre 13.000 y 66.000 M\$ entre 2014 y 2024 o un ahorro de 71.000 M\$ a finales de la década contemplada [56,59,61]. La única estimación a 20 años arroja una cifra de ahorro de entre 236.000 y 378.000

Así, un retraso de 2 años en la aprobación del primer biosimilar se asocia en EEUU a una reducción del ahorro del 34 % (3.400 M\$ hasta 2019), mientras que un retraso de 5 años reduciría el ahorro generado hasta 2019 en 7.890 M\$, reduciéndose a un montante de unos 2.000 M\$ [57]. En Europa, comercializar el biosimilar dos años después de expirar la patente se asocia a una reducción de los ahorros potenciales de entre 1.900 y 8.500 M€ [46].

En Europa, la mayor parte de las estimaciones sobre el impacto de los biosimilares proceden de la industria farmacéutica, y se echan en falta más análisis independientes sobre los ahorros actuales y futuros relativos al uso de los biosimilares [64]. Asimismo, la gran mayoría de trabajos están basados en asunciones y expectativas sobre el uso de los biosimilares, más que en una información basada en los biosimilares actualmente disponibles. Otros se basan en algunos supuestos que podrían ser poco robustos, al realizar extrapolaciones de un país a otro, o corren el riesgo de estar sobreestimando los resultados finales obtenidos [64].

Según algunos autores, la competencia es el principal motor del ahorro final en costes producidos por la entrada de los biosimilares al mercado. Estos productos no sólo se introducen a precios más bajos en el mercado, sino que también inducen una bajada de precios del producto original. La reducción final de precios está asociada con el número de competidores [59]. El grado de competencia dependerá de elementos tales como los costes de entrada, los costes de fabricación, la experiencia científica, regulatoria y comercial de la empresa, la existencia de barreras de entrada o la incertidumbre regulatoria [59]. Nuestro estudio confirma la importancia de la competencia generada por los biosimilares. De hecho, el 78,3 % del ahorro estimado entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los biológicos originales, mientras que sólo el 21,7 % se debe a la compra directa de biosimilares.

Además, existen otros factores que pueden ser relevantes en la introducción de los biosimilares en el mercado, tales como la intercambialidad entre el biosimilar y el biológico original, las diferencias en descuentos aplicadas a ambos tipos de productos, las indicaciones para las que fueron aprobadas ambos productos, el grado de aceptación de los biosimilares por parte de médicos y pacientes, o los incentivos fijados por los reguladores y pagadores [63].

Sin restar validez a los resultados obtenidos, hay que señalar que este estudio no está exento de algunas limitaciones. En primer lugar, se utilizaron asunciones sobre la fecha de introducción de los próximos biosimilares en España, algunas de las cuales pueden desviarse finalmente de la realidad. En segundo lugar, el ahorro estimado no considera algunas moléculas, cuyos biosimilares podrían ser comercializados en España antes de 2020, como, por ejemplo, el pegfilgrastim o las insulinas detemir y aspart, ante la falta de información para poder determinar el ahorro, lo que implica que se estaría subestimando el ahorro. Por otro lado, no se ha podido tener en cuenta que los biosimilares también podrían robarle cuota de mercado a otros biológicos de la misma área terapéutica en pacientes naïve. Finalmente, los ahorros se calcularon considerando el precio de venta del laboratorio, pero la realidad es que a nivel hospitalario se producen ciertas rebajas -confidenciales- sobre dicho precio, por lo que los ahorros reales también podrían ser superiores a los estimados por este motivo.

En conclusión, el uso de los medicamentos biosimilares constituye una notable oportunidad de mejora de la eficiencia del SNS español. Su utilización desde 2009 hasta la fecha ya ha supuesto un ahorro de 478 M€ a nivel nacional, pero los mayores ahorros se producirían durante los próximos años. Según nuestras estimaciones, los ahorros derivados de los biosimilares entre 2017 y 2020 cuadruplicarían a los alcanzados durante los ocho años anteriores, gracias a la mayor penetración de los biosimilares, pero sobre todo debido a la expiración de las patentes en grandes nichos de mercado. Así, se estima que el uso de los biosimilares generaría unos ahorros totales superiores a los 2.400 M€ entre 2009 y 2020 en España.

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

Cabe señalar que los beneficios ligados a los biosimilares probablemente serán asimétricos entre regiones, y que dependerán, entre otros factores, de las políticas de adquisición y fomento de los biosimilares que apliquen las distintas Comunidades Autónomas [65–67]. Asimismo, la evolución del mercado de los biosimilares dependerá en buena medida del marco legal y de la resolución de las incertidumbres existentes, entre las que destacan las reglas para sustituir o intercambiar los biológicos de referencia por sus biosimilares. Finalmente, la percepción que tengan los distintos agentes acerca de los biosimilares será clave [68]. En este sentido, hay evidencia que sugiere que la percepción de los clínicos podría estar mejorando [69], y los resultados de los nuevos ensayos clínicos sobre la intercambiabilidad de los biosimilares podrían estar contribuyendo a ello [70,71].

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



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp
2. Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andal. Sch Pub Health*. 2011;30:1-83.
3. Alerany Pardo C, Pi Corrales G. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible : la garantía del acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
4. GfK Market Access on behalf of the European Biosimilars Group. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market. Final Project Report [Internet]. 2014. Available from: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/GfK_Final_Report-_Factors_Supporting_a_Sustainable_European_Biosimilar_Medicines_Market.pdf
5. Mestre-Ferrandiz J. The Economics of Innovation and Incentives for Encouraging Medical R&D [Internet]. 2014. Available from: <http://www.slideshare.net/OHENews/antibiotics-and-the-economics-of-innovation>
6. Catsalut. Medicamentos biosimilares y sostenibilidad del sistema [Internet]. Jornada DiarioFarma Biosimilares; 2016. Available from: <http://www.diariofarma.com/wp-content/uploads/2016/03/04-Toni-Gilabert-CATSALUT.pdf>
7. BOE Num 98. Real-Decreto ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones [Internet]. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
8. BOE Num 73. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-3189
9. MSSSI. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE Num 177 [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 6]; Available from: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
10. European Commission. Biotech medicines: first biosimilar drug on EU market. Press Release [Internet]. 2006. Available from: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-06-511_en.pdf
11. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. [cited 2017 Apr 26]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. [cited 2017 Apr 26]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
13. IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets [Internet]. 2014. Available from: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf



14. Ruíz-Tagle J. España abrirá sus puertas a los biosimilares en un lustro [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 7]. Available from: http://www.elglobal.net/hemeroteca/espana-abrira-sus-puertas-a-los-biosimilares-en-un-lustro-OFEG_606008
15. PhRMA. Biologics Overview. Medicines in Development. Report [Internet]. 2013. Available from: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologicsoverview2013.pdf>
16. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets [Internet]. 2016. Available from: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
17. Reinke, T. Biosimilars: The Pipeline Seams Seem To Be Bursting [Internet]. Manag. Care Mag. Online. 2017 [cited 2017 Mar 27]. Available from: <https://www.managedcaremag.com/archives/2017/3/biosimilars-pipeline-seams-seem-be-bursting>
18. Datos internos BioSim.
19. IMS Health. The impact of Biosimilar Competition. 2015.
20. IMS Health. The impact of Biosimilar Competition [Internet]. 2016. Available from: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/17325/attachments/1/translations/en/renditions/native>
21. Almarza, C. IMS Health. Mercado de medicamentos biosimilares. Previsiones de futuro e impacto sobre los sistemas nacionales de salud. 2016.
22. Almarza C. QuintilesIMS. Evolución y Tendencias del Mercado Farmacéutico Español [Internet]. 2017. Available from: <http://fedifar.net/wp-content/uploads/2016/10/Evoluci%C3%B3n-y-Tendencias-del-Mercado-Farmac%C3%A9utico-Espa%C3%B1ol.-QuintilesIMS-1.-Foro-Fedifar-1-1.pdf>
23. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Univesal I Salut Publica. 10. Política Farmacéutica [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://www.san.gva.es/documents/157385/6697728/10.+Pol%C3%ADtica+Farmac%C3%A9utica.pdf>
24. Sociedad Española de Fertilidad. Informes Registro Nacional de Actividad-Registro SEF [Internet]. [cited 2017 Mar 7]. Available from: <https://www.registrosef.com/index.aspx?ReturnUrl=%2f#Anteriores>
25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015. [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 7]. Available from: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anual_SNS_2015.1.pdf
26. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2013. [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 7]. Available from: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anual_SNS_2015.1.pdf
27. ¿Cuáles son los 20 fármacos que salen más caros a España? - elEconomista.es [Internet]. [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.economista.es/sanidad/noticias/7350871/02/16/los-20-farmacos-mas-caros-para-el-estado.html>
28. Documento BOE-A-2007-19249 [Internet]. [cited 2017 Apr 20]. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249
29. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus 2.0 - Base de Datos de Medicamentos [Internet]. 2017. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
30. European Medicines Agency. Terrosa [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003916/human_med_002060.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



31. European Medicines Agency. Amgevita [Internet]. [cited 2017 Apr 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004212/human_med_002081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
32. European Medicines Agency. Solymbic [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004373/human_med_002076.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
33. European Medicines Agency. Questions and answers on Lovenox and associated names (enoxaparin, solution for injection) [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Lovenox_30/WC500218187.pdf
34. European Medicines Agency. Truxima [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004112/human_med_002077.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
35. Mylan and Biocon Announce Regulatory Submission for Proposed Biosimilar Trastuzumab Accepted for Review by European Medicines Agency [Internet]. MediaRoom. 2016 [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://newsroom.mylan.com/2016-08-25-Mylan-and-Biocon-Announce-Regulatory-Submission-for-Proposed-Biosimilar-Trastuzumab-Accepted-for-Review-by-European-Medicines-Agency>
36. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14(9) of regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. 2006 [cited 2017 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004136.pdf
37. European Medicines Agency. Human regulatory. Marketing authorisation [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001595.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a3d#Steps%20involved%20in%20obtaining%20an%20EU%20marketing%20authorisation
38. Omalizumab biosimilar - Mabtech/Sorrento [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://adisinsight.springer.com/drugs/800043053>
39. GaBI Online-Generics and Biosimilars Initiative. Positive phase III results for omalizumab copy biological [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Positive-phase-III-results-for-omalizumab-copy-biological>
40. Novartis. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934 for the fiscal year ended December 31,2014. 2015 [cited 2017 Apr 24]; Available from: <http://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/Commons/documents/AR2015%20files/Form%2020-F-AR2015.pdf>
41. GaBI Journal Editor G. Patent expiry dates for best-selling biologicals. GaBI J. 2015;4:178–9.
42. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías. Farm. Hosp. 2013;37:192–197.
43. Quintiles. Evolución y Tendencias del Mercado Farmacéutico Español [Internet]. 2016. Available from: <http://fedifar.net/wp-content/uploads/2016/10/Evoluci%C3%B3n-y-Tendencias-del-Mercado-Farmac%C3%A9utico-Espa%C3%B1ol.-QuintilesIMS-1.-Foro-Fedifar-1-1.pdf>
44. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas [Internet]. [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.minhfp.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>
45. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Facturación de Recetas Médicas [Internet]. [cited 2017 Apr 27]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm>



46. Haustein R, de Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2012;1:120–6.
47. PHFarma. Los biosimilares generarán un ahorro en España de 1.500 millones hasta 2020 [Internet]. Available from: <http://www.pmfarma.es/noticias/18218-los-biosimilares-generaran-un-ahorro-en-espana-de-1.500-millones-hasta-2020.html>
48. Los biosimilares ahorrarán hasta 400 millones de euros en cinco años [Internet]. *Red. Médica.* [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/sanidad-preve-que-los-biosimilares-generaran-ahorros-de-hasta-500-millones-en-cinco-anos-89590>
49. Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, Gommers JW. Budget impact analysis of an etanercept biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis in Europe. *Value Health.* 2015;18:A639.
50. Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, Gommers JW. Budget Impact Analysis of An Etanercept Biosimilar for The Treatment of All Licensed Etanercept Indications for Adults In Europe. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015;18:A639.
51. Walsh, K. Global Pricing & Market Access, Sandoz. An industry view on how payers need to drive biosimilar's utilization in Europe [Internet]. Holzkirchen, Germany; 2014. Available from: http://www.gpaconferences.com/presentations/bios14/5_Ken_Walsh.pdf
52. BioPharma-Reporter.com. Biosimilar mAbs to cut Europe's healthcare bill by €20bn by 2020 [Internet]. BioPharma-Reporter.com. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Biosimilar-mAbs-to-cut-Europe-s-healthcare-bill-by-20bn-by-2020>
53. Kim J, Hong J, Kudrin A. 5-year budget impact analysis of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in UK, Italy, France and Germany. *Arthritis Rheumatol.* 2014;11:S512.
54. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv. Ther.* 2015;32:742–56.
55. Whitehouse J, Walsh K, Papandrikopoulou A, Hoad R. The cost saving potential of utilizing biosimilar medicines in biologic naive severe rheumatoid arthritis patients. *Value Health.* 2013;16:A573.
56. Ahlstrom, A. Modeling Federal Cost Savings on Follow-on Biologics [Internet]. Avalere; 2007. Available from: http://avalere.com/research/docs/Follow_on_Biologic_Modeling_Framework.pdf
57. The Lewin Group and i3 Innovus. Economic Analysis of Availability of Follow-on Protein Products [Internet]. 2009. Available from: <https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/75886/report.pdf>
58. Congressional Budget Office. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007. Congressional Budget Office Cost Estimate [Internet]. 2008. Available from: <https://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/94xx/doc9496/s1695.pdf>
59. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. *Rand Corp.* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 30]; Available from: https://130.154.3.8/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
60. Shapiro RJ. Generic Biological Treatments and the Associated Cost Savings. 2008; Available from: http://www.sonecon.com/docs/studies/0208_GenericBiologicsStudy.pdf
61. Miller, S, Houts, J. Potential Savings of Biogenerics in the United States [Internet]. *Express Scripts;* 2007. Available from: <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=11620>
62. Ryan, C. The New Frontier of Pharmaceuticals: Biosimilars [Internet]. *Am. Action Forum AAF Res.* Available from: <https://www.americanactionforum.org/research/the-new-frontier-of-pharmaceuticals-biosimilars/>



63. Milliman White Paper. Understanding biosimilars and projecting the cost savings to employers - update [Internet]. 2015. Available from: <http://us.milliman.com/uploadedFiles/insight/2015/understanding-biosimilars.pdf>
64. Farfan-Portet M-I, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur. J. Health Econ.* 2014;15:223–8.
65. Valencia quiere una cuota del 25% para los biosimilares [Internet]. [cited 2017 Jan 10]. Available from: http://www.elglobal.net/hemeroteca/valencia-quiere-una-cuota-del-25-para-los-biosimilares-NWEG_971378
66. Fòrum sobre medicaments biosimilars [Internet]. CatSalut Serv. Català Salut. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/gestio-del-coneixement/jornades-farmacia/forum-sobre-medicament-biosimilars/>
67. Diariefarma acerca los biosimilares a los parlamentarios de la Sanidad | @diariefarma [Internet]. diariefarma. 2016 [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://www.diariefarma.com/2016/03/16/diariefarma-acerca-los-biosimilares-a-los-parlamentarios-de-la-sanidad>
68. AMGEN. Trends in Biosimilars Report. Our next chapter in healthcare [Internet]. 2016. Available from: http://www.amgenbiosimilars.com/~media/amgen/full/www-amgenbiosimilars-com/downloads/2016_trends_in_biosimilars_report.ashx?la=en
69. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv. Ther.* 2017;33:2160–72.
70. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals.* 2016;44:257–66.
71. Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;9:45–52.
72. Grabowski HG, Ridley DB, Schulman KA. Entry and competition in generic biologics. *Manag. Decis. Econ.* 2007;28:439–51.
73. United States Federal Trade Commission. Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition. 2009.
74. DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Manag. Decis. Econ.* 2007;28:469–79.
75. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 2016;47:20–33.
76. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clin. Outcomes Res. CEOR.* 2011;3:29–36.
77. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs.* 2011;3:209–17.
78. Almirall, M. Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares. *JANO* [Internet]. 2007 [cited 2017 Feb 28];1661. Available from: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1661/36/36-8-LR.pdf>
79. Barei F, Pen CL, Simoens S. From generic to biosimilar drugs: why take an innovative pace? *Farneconomia Health Econ. Ther. Pathw.* 2012;13:21–7.
80. Nickisch K, Bode-Greuel KM. NPV modelling for the selection of value-creating biosimilar development candidates. *J. Commer. Biotechnol.* [Internet]. 2013;19. Available from: <http://search.proquest.com/openview/cd58f49944de92671f5ee8c39dfaf2a0/1?pq-origsite=gscholar&cbl=27141>



81. Grabowski H, Cockburn I, Long G. The Market For Follow-On Biologics: How Will It Evolve? Health Aff. (Millwood). 2006;25:1291–301.
82. Abraham I, Han L, Sun D, MacDonald K, Apro M. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries. Future Oncol. 2014;10:1599–609.
83. Brodsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. Eur. J. Health Econ. 2014;15:65–71.

ANEXOS

ANEXO 1. ¿CUÁNTO CUESTA DESARROLLAR UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

Desarrollar un medicamento biosimilar no es tan costoso como desarrollar un biológico original, pero su coste tampoco es comparable a producir un medicamento genérico. En la literatura se barajan distintas cifras de coste, en función del tipo de molécula de la que se trate y de los costes que se estén considerando. La dificultad que entrañe su fabricación y sus requerimientos clínicos también serán variables relevantes en su coste final de desarrollo [72].

Desarrollar un medicamento biológico original costaba, a mediados de la década de los 2000, unos 375 M\$, o entre 1.200 y 1.300 M\$ si se tenían cuenta los fracasos producidos y se ajustaba por la probabilidad de éxito [73,74]. Estimaciones posteriores indican que el coste podría haberse incrementado sustancialmente en los últimos años [75]. Por su parte, se ha estimado que la inversión necesaria para poner un biosimilar en el mercado oscila entre los 30 M€ y los 250 M\$ (Tabla 1), mientras que en el caso de los genéricos el coste promedio es de entre 1 y 5 M\$ [72,73,76-79].

»»» **Tabla 1. Coste de desarrollo de un medicamento biosimilar, según distintas fuentes**

COSTE DEL BIOSIMILAR	PAÍS	DESCRIPCIÓN Y COMPARACIONES	FUENTES
30-100 M€	UE	Coste de la investigación y desarrollo de un biosimilar, con un tiempo asociado de 6-7 años, frente a la inversión de 0,6 - 4 M€ que requieren los genéricos, y un tiempo de 2-3 años	Almirall (2007) [78]
40-80 M\$	UE	Coste de desarrollo, con una duración de 6-9 años, frente al coste de los genéricos, de entre 0,5 y 3 M\$ y unos 3 años de duración del proceso.	Barei (2012) [79]
2-200 M\$	EEUU	Coste de 2 M\$ si basta con bioequivalencia y se dispone de fábricas. coste de hasta 200 M\$ si se requieren ensayos clínicos en humanos y hay unos altos costes de fabricación.	Grabowski (2007) [72]
75-200 M\$	UE/EEUU	Estiman el coste de desarrollar un biosimilar en mercados altamente regulados.	McCamish (2011) [77]
100-200 M\$	EEUU	Coste de desarrollar los biológicos follow-on, en un periodo de 8-10 años. coste de desarrollo de los genéricos: 1-5M\$.	US Federal Trade commission (2009) [73]
50-250 M\$	UE/EEUU	Coste de desarrollo cercano a los 250 M\$ para los biosimilares más complejos. Tiempo de desarrollo de 7-9 años..	Nickisch (2013) [80]

El mayor coste de los biosimilares está asociado al mayor tiempo que requiere su desarrollo. Mientras que el periodo de desarrollo promedio de un genérico ronda los 3 años, tiempo necesario para demostrar su bioequivalencia, los biosimilares normalmente deben realizar ensayos clínicos, por lo que su desarrollo puede durar entre 5 y 9 años [72,76,80].

El coste total de desarrollar un medicamento debe tener en cuenta su coste de investigación, capital, fabricación y monitorización post-autorización. Algunos estudios asocian la realización de ensayos clínicos con biosimilares a un coste de 10-40 M\$, frente al coste de 1-2 M\$ de los genéricos [81]. Por su parte, el coste de capital dependerá de la ubicación geográfica de las instalaciones y del número de productos que se vayan a desarrollar allí. Se estima que construir este tipo de instalaciones puede costar en total entre

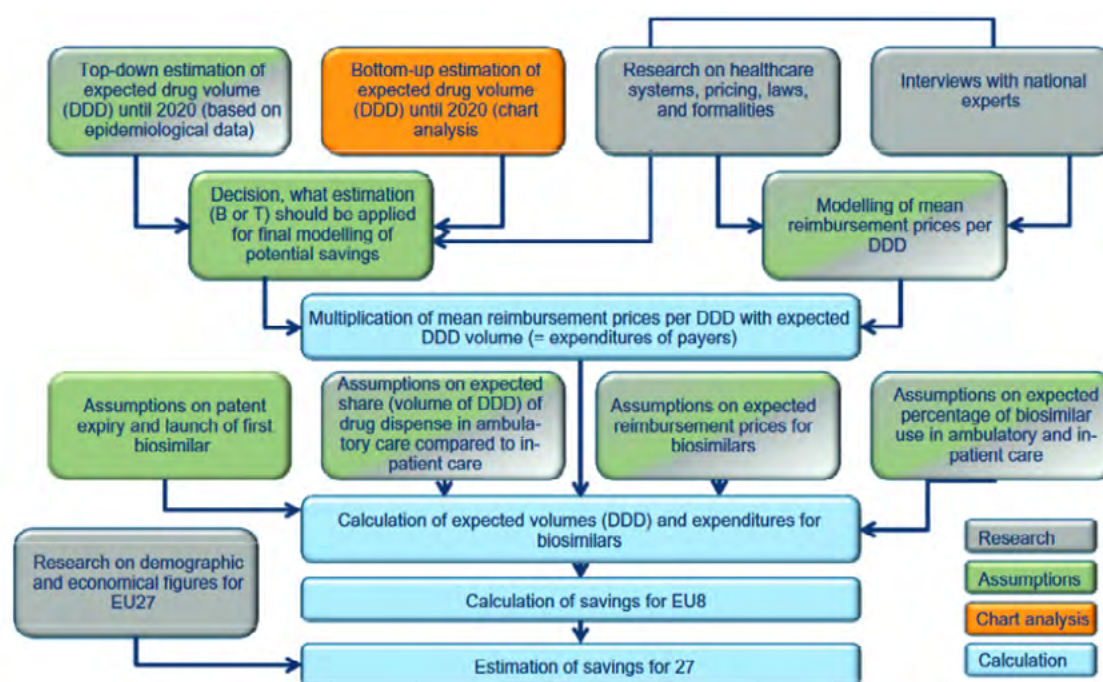
250 y 450 M\$, aunque estos costes fijos se pueden distribuir entre varios años y productos [72,81]. Otros estudios sitúan este coste en los 1.000 M\$ [73].

ANEXO 2. MODELO DE ESTIMACIÓN DE HAUSTEIN ET AL (2016) Y RESULTADOS SOBRE EL AHORRO POTENCIAL DE LOS BIOSIMILARES EN EUROPA

Este trabajo desarrolló un modelo de estimación con varios determinantes y escenarios para demostrar el potencial de ahorro de los biosimilares en 8 países europeos (Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido, Suecia, Polonia y Rumanía) durante el periodo 2007-2020 [46]. El análisis se limitó a tres clases de biológicos (G-CSF, anticuerpos monoclonales y eritropoyetinas -EPO-), con datos trimestrales de ventas, precios y cuotas procedentes de IMS Health para los años 2007-2010.

Respecto a la metodología, se aplicó un proceso multi-etapa para estimar los ahorros de costes asociados al uso de los biosimilares (Figura A). Primero se estimó la evolución del consumo futuro de cada molécula en cada país, en dosis diarias definidas, según la literatura epidemiológica existente, complementándola con opiniones de expertos. Los precios de reembolso de los biológicos se aproximaron a partir de los precios oficiales de venta del laboratorio, ajustándolos según regulaciones específicas e impuestos de cada país, así como los descuentos y negociaciones a nivel hospitalario.

»»» Figura A. Proceso de modelización de los ahorros generados por los biosimilares



El escenario base del modelo supone que no se produce la entrada de los biosimilares, y que los biológicos de referencia mantienen el precio que tenían antes de la aprobación de los biosimilares. Para estimar los ahorros producidos por los biosimilares se desarrollaron 18 distintos escenarios alternativos combinando las siguientes variables (salvo para las eritropoyetinas, EPO, donde se construyeron solo 6 escenarios):

- » **Cuotas de mercado:** i) crecimiento lento, con una cuota máxima del biosimilar del 21,5 % a los diez años de expiración de la patente; ii) crecimiento medio, con cuota máxima del 50% (escenario para las EPO); iii) crecimiento rápido, con cuota máxima del 98,3 %. Los escenarios se basan en el desarrollo de ciertos genéricos en Alemania.
- » **Precios de reembolso de los biosimilares y los productos de referencia:** i) reducción mínima; ii) reducción intermedia; iii) reducción máxima. Durante los 3 primeros años tras la expiración se aplican

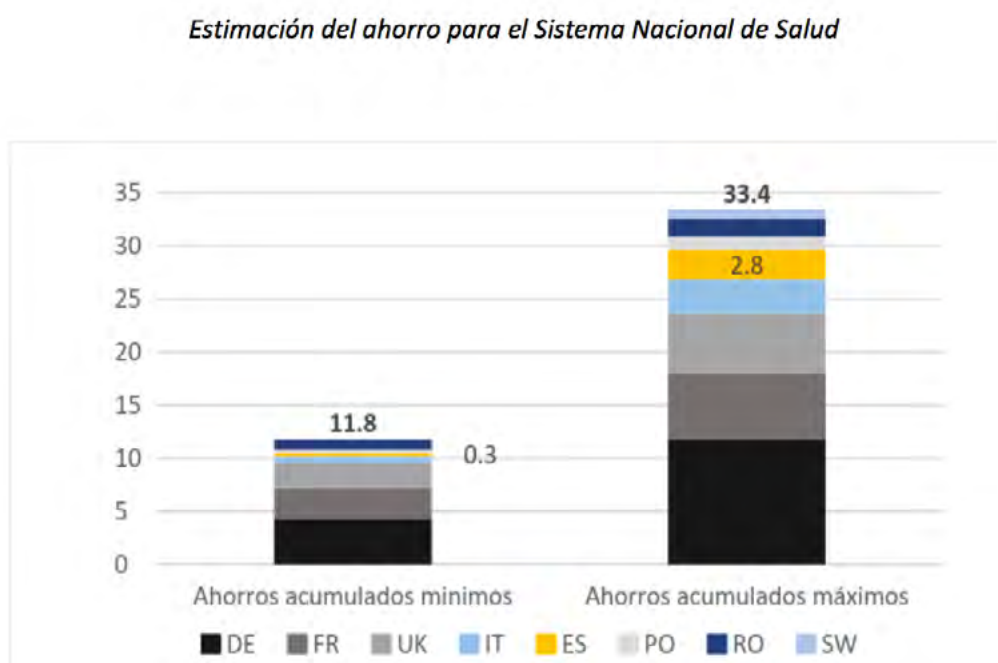
estos escenarios en base a los precios observados en cada país para las APO y filgrastrim, y a partir del cuarto año se aplican los escenarios de genéricos de la Comisión Europea.

- » **Tiempo hasta la entrada al mercado del biosimilar:** i) inmediatamente tras expirar la patente del original; ii) dos años tras la expiración. Para filgrastrim y las EPO se utilizaron datos reales.

El punto de partida es que el mercado de biológicos representa un volumen de negocio de unos 229.000 M€ entre 2007 y 2020 en los países seleccionados en ausencia de los biosimilares. A partir de aquí se estimó que los ahorros acumulados totales de los biosimilares oscilarían entre los 11.800 M€ (en el escenario de mínima reducción de precio y bajo crecimiento de las cuotas) y los 33.400 M€ (con la máxima reducción de precio y crecimiento rápido) para el conjunto de los ocho países europeos considerados. Estas cifras equivalen a entre un 5,2 % y un 14,6 % del gasto sanitario en medicamentos biológicos. En el escenario intermedio, el ahorro sería de 19.900 M€ si la entrada es inmediata y de 15.800 M€ si hay un lapso de dos años.

Alemania y Francia son los países donde se produciría un mayor ahorro, con un 35 % y 18 %-25 % del total. A España le corresponderían 300 M€ de ahorro en el escenario de mínimos y 2.800 M€ en el escenario de máximos, lo que supondría el 2,5 % y el 8,4 %, respectivamente, de los ahorros acumulados totales en los países considerados (Figura B).

»»» Figura B. Distribución por país de los ahorros mínimos y máximos estimados (miles de M€)



DE: Alemania; FR: Francia; UK: Reino Unido; IT: Italia; ES: España; PO: Polonia; RO: Rumanía SW: Suecia.

Por clases de biosimilares, los anticuerpos monoclonales representan el mayor potencial de ahorro estimado, con entre 1.800 M€ y 20.400 M€ acumulados en el periodo considerado, equivalentes a un 1 % y 11,8 % del gasto total en anticuerpos monoclonales, respectivamente. El ahorro máximo se produciría en el escenario de máxima reducción de precios, crecimiento rápido de las cuotas y una entrada inmediata al mercado tras la expiración de la patente. En el escenario de máximos, pero con un lapso de 2 años en la entrada, el ahorro se reduciría hasta los 12.300 M€.

En el caso de los G-CSF (filgrastrim y pegfilgrastrim), los ahorros acumulados se estiman en entre 700.000 euros y 1.800 M€, equivalentes a un 5,5 % y 15,3 % del volumen esperado del mercado en su ausencia. Por su parte, para las eritropoyetinas (epoetina alfa, beta y zeta; darbepoetina alfa; pegepoetina alfa), donde se aplicó una metodología diferente, usando cuotas y precios reales, dado que los biosimilares ya estaban aprobados desde 2007, la estimación arrojó unas cifras de ahorro acumulado de entre 9.400 y 11.200 M€ en el periodo en función de la evolución prevista en sus cuotas de mercado. Los ahorros equivalen al 21 % y 25,5 %, respectivamente, de los costes esperados en ausencia de los biosimilares.

ANEXO 3. RESUMEN DE LAS ESTIMACIONES DE IMPACTO DE LOS BIOSIMILARES OBTENIDAS POR DISTINTOS ESTUDIOS PARA EUROPA Y EEUU

»»» Tabla 2. Resumen de las estimaciones de impacto económico de los biosimilares obtenidas por distintos estudios para Europa

FUENTE	IMPACTO TOTAL	PAÍSES UE	PERIODO	IMPACTO ESPAÑA	INDICACIONES/ TIPOS	CUOTA MERCADO	REDUCCIÓN PRECIO	OTROS SUPUESTOS DEL MODELO
Hausten (2012) [46]	11.800 M€ 33.400 M€	8 países: FR, DE, IT, PO, RO, ES, SW, UK	2007-2020	300 M€ 2.800 M€	Biosimilares eritropoyetinas, G-CSF y anticuerpos monoclonales	Máx. 21,5 % Máx 50 % Máx. 98,3 %	Mínima Intermedia Máxima	Dos escenarios según el lapso de tiempo de entrada tras expirar la patente (0 o 2 años). En total, 18 escenarios.
IMS (2016) [16]	15.000 M€	5 países: DE, FR, IT, UK, ES	2015-2020	n.d.	Mercado de los 8 biológicos que perderán la patente hasta 2020	Sin Especificar	30 %	Para UE5 + EEUU, ahorros acumulados de 49.000 - 98.000 M€ en el periodo (74.000 M€ bajo reducción precio 30%)
Ruff (2015b) [49]	296 M€ 728 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	5 ños (2016-2020)	28 M€ 65 M€	Biosimilar etanercept en Artritis Reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquil.	5 % en 2016 hasta llegar al 40% en 2020	10 % 25 %	Se asume una reducción del precio de los anti-TFN del 5 % anual.
Whitehouse (2013) [55]	475 M€	3 países: DE, UK, FR	1 año (2017)	n.d.	Biosimilares infliximab, etacercerpt y adalimumab en Artritis Reumatoide	50% de los pacientes naive	30 %	Ahorros de 351 M€ en DE, 98 M€ en UK y 26 M€ en FR, con los podrían tratarse el 36%, 40% y 39% de los restantes pacientes naive con AR severa.
Ruff (2015a) [49]	165 M€ 412 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	5 años (2016-2020)	16 M€ 37 M€	Biosimilar etanercept en Artritis Reumatoide	5 % en 2016 hasta llegar al 40% en 2020	10 % 25 %	Se asume una reducción del precio de los anti-TFN del 5% anual.
Kim (2014) [53]	96 M€ 233 M€ 434 M€	4 países: IT, FR, DE, UK	5 años	n.d.	Biosimilar infliximab Espondilitis, Artritis psoriásica, psoriasis, Artritis Reumatoide, colitis ulcerosa, Crohn	25 % al comienzo. Escenarios con distintas tasas de crecimiento	10 % 20 % 30 %	Suponen que el coste de infliximab no cambia tras la introducción del biosimilar
Abraham (2014)[82]	110 M€ 146 M€	5 países: DE, UK, IT, FR, ES	18 semanas	n.d.	Biosimilar eritropoyetina para la anemia derivada del tratamiento para el cáncer	10 % - 50 %	n.d.	Estimaciones para dosis fijas y dosis según el peso del paciente, en una cohorte de 100.000 pacientes
Jha (2015) [54]	25,8 M€ 51,6 M€ 77,4 M€	5 países: DE, UK, IT, NL, BE	1 año	n.d.	Biosimilar infliximab Espondilitis, Artritis psoriásica, psoriasis, Artritis Reumatoide, colitis ulcerosa, Crohn	50 % entre pacientes naive y 25 % en el resto	10 % 20 % 30 %	El ahorro se produce en Crohn (46 %). Alemania es el país con mayor impacto (44 %). Estiman los pacientes potenciales que podrían tratarse adicionalmente
Brodzsky (2014)[83]	29,8 M€ 18,8 M€	6 países: BU, CZ, HU, PO, RO, SK	3 años	n.d.	Biosimilar infliximab en Artritis Reumatoide	n.d.	25 %	Intercambio permitido en el 80 % de los pacientes.

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

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

FUENTE	IMPACTO	PERIODO	INFORMACIÓN ADICIONAL	BIOSIMILARES		OTROS SUPUESTOS DEL MODELO
				Cuota	Bajada precio	
Milliman (2015) [63]	635.000 \$	2019	Ahorros producidos por el primer biosimilar aprobado en USA para un empleador de 10.000 personas. Ahorro equivalente al 0,8 % del gasto sanitario.	30%	30%	Análisis de sensibilidad con distintos escenarios en función del precio, la penetración del biosimilar y la tasa de aceptación de los pacientes
Ahlstrom (2007)[56]	3.600 M\$	2008-2017	Ahorro en el gasto federal en biológicos	60 % a los 3 años	10 %-30 %	Se asume que el primer biosimilar entra en el mercado en 2013
Ryan (2015)[62]	5.100 – 37.800 M\$	2015-2024	Escenario bajo si la FDA exige ensayos de biosimilitud que elevan los costes fijos y hay bajo entusiasmo entre médicos y pacientes.	10 %-30 %	10 %-30 %	Contemplan los 12 biológicos que perderán la exclusividad hasta 2024
The Lewin Group (2009) [57]	9.970 M\$ (1.000-44.000 M\$ en el AS)	2009-2019	4.750 M\$ corresponden al sector público y 5.300 M\$ a pagadores privados. Ahorro de hasta 44.000 M\$ si se introduce una alta competitividad en los mercados y el precio baja un 40%. 6 principales clases de biológicos.	Hasta 54 %	12 %-20 % en función del producto (12 %-40 % en el AS)	Se asume que el primer biosimilar no entra al mercado hasta 2012. Un retraso de 2 años en la entrada en cada mercado reduce el ahorro en costes hasta los 6.530 M\$.
Congressional Budget Office (2008)[58]	25.000 M\$ (de los cuales 5.900 M\$ corresponden al gobierno federal)	2009-2018	Reducción del gasto total en biológicos derivados de la aprobación de la Ley S1695 sobre biosimilares. Ahorros equivalentes al 0,5 % del gasto farmacéutico nacional	10 % el primer año, 35 % a partir del cuarto año	20-25 % el primer año, 40 % a partir del cuarto año	Se asume un crecimiento anual nominal del 7 % en el gasto realizado en biológicos potencialmente afectados por la legislación
Mulcahy (2014) [59]	44.200 M\$ (rango de 13.000 y 66.000 M\$)	2014-2024	Reducción del gasto directo en medicamentos biológicos. Equivalente al 4 % del gasto total en biológicos en el periodo. Los ant. monoclonales, anti-TFN y las insulinas suponen el 60 % del ahorro.	60%	35 %	Crecimiento anual del 10 % en el mercado del original. Cuota de ventas del original expuestas al biosimilar del 10 % en el año 1 creciente hasta el 20 % en el año 10
Shapiro (2008) [60]	67.000 - 108.000 M\$	2010-2019	12 principales clases de biológicos. Las eritropoyetinas y los anticuerpos mon. suponen la mayor parte del ahorro (40-43 % del total).	20%	25 % y 35 %	Valor presente neto asumiendo tasa de descuento del 3,9 %
	236.000 - 378.000 M\$	2010-2029				
Miller (2007) [61]	71.000 M\$ en el año 10	Periodo de 10 años	Ahorros potenciales para el sistema si se aprueba la Ley. Ahorro de 3.508 M\$ en año 1 y 71.207 M\$ en año 10 (anual, no acumulado). El mayor ahorro en eritropoyetinas (56 % del total)	49 % para los equivalentes terapéuticos	25 %	Realizado para 4 categorías terapéuticas (DM, esclerosis, anemia y problemas del crecimiento).

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

La introducción de los biosimilares en España.
Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud