

---

# La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE

## [ Autores ]

Néboa Zozaya, Santiago Pérez-Camarero,  
Lucía Martínez-Galdeano, Bleric Alcalá,  
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](mailto:alexandra.ivanova@weber.org.es)

ISBN:978-84-947703-0-2  
D.L.: M-31298-2017

Madrid, Octubre de 2017

# [ ÍNDICE ]

---

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. CARACTERIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES</b> .....	<b>5</b>
2.1 Definiciones.....	5
2.2 Características diferenciales con respecto a los genéricos .....	7
2.3 Biosimilares comercializados en la UE y cuotas de utilización .....	8
<b>3. MARCO LEGISLATIVO DE LOS BIOSIMILARES EN LA OCDE</b> .....	<b>11</b>
3.1 La regulación de los biosimilares en la Unión Europea .....	12
3.2 El marco regulatorio de los biosimilares en otros países de la OCDE.....	16
<b>4. POLÍTICAS DE EVALUACIÓN, FINANCIACIÓN Y FOMENTO DE LOS BIOSIMILARES EN LOS PAÍSES DE LA OCDE</b> .....	<b>20</b>
4.1 Evaluación, financiación y acceso a los biosimilares .....	20
4.2 Intercambiabilidad y sustitución de biosimilares .....	22
4.3 Políticas de fomento de los biosimilares.....	23
4.4 Políticas sobre biosimilares implementadas en diez países de la OCDE.....	24
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>35</b>

---

**D**urante las últimas décadas, la salud poblacional de los países desarrollados ha experimentado una mejora sin precedentes, y cada vez vivimos más años y con una mejor calidad de vida. Los avances se han producido en gran medida gracias a las innovaciones biofarmacéuticas, que han revolucionado el manejo de las enfermedades más difíciles de tratar. Sin embargo, estos productos biofarmacéuticos son relativamente costosos, redundando en desafíos financieros para el sistema sanitario.

Los biosimilares son medicamentos biológicos similares a otros de origen biológico que ya han sido autorizados por los reguladores y cuya patente ha caducado, por lo que su precio es inferior a los biológicos de referencia<sup>1</sup>. En este sentido, los medicamentos 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, permitiendo al mismo tiempo que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de los tratamientos biológicos.



**El objetivo de este informe es describir de una manera sintética el marco normativo de los biosimilares en el entorno de la OCDE, así como las políticas de evaluación, financiación y fomento que se están aplicando actualmente en los principales países desarrollados.**



En el segundo capítulo del informe se caracteriza lo que se entiende por un medicamento biosimilar, precisando los términos y significados esenciales, detallando por qué son diferentes a los medicamentos genéricos, cuántos se han comercializado hasta la fecha y qué cuotas de mercado han alcanzado.

Dedicamos el tercer capítulo a describir cual es el actual encaje regulatorio de los biosimilares en la OCDE, y cuál ha sido su evolución a lo largo de los últimos años. Revisaremos cómo la UE fue pionera en elaborar el primer marco regulatorio para el desarrollo de los biosimilares en el mundo, que posteriormente ha servido como ejemplo tanto a la Organización Mundial de la Salud como a las agencias reguladoras de otros países desarrollados, tales como Estados Unidos, Canadá, Japón y Australia.

En el cuarto capítulo del informe nos centraremos en el tipo de evaluación y proceso de precio y reembolso al que someten los reguladores nacionales a los biosimilares. Analizaremos además en qué medida la intercambiabilidad y sustitución de biológicos están siendo reguladas, y qué políticas de fomento de los biosimilares se están aplicando en los principales países de la OCDE.

La información presentada se recabó a partir de una revisión de literatura, tanto de artículos publicados en revistas científicas como de informes, libros, páginas web de organismos oficiales y material periodístico. Los países de la OCDE analizados fueron España, el Reino Unido, Alemania, Portugal, Francia, Italia, Dinamarca, Estados Unidos, Australia y Japón.

# CARACTERIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

## 2.1 DEFINICIONES

Un biosimilar (o medicamento biológico similar) es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia. Así, un medicamento biosimilar es aquel que contiene una versión de la sustancia activa biológica (derivada de células vivas, como fluidos, tejidos humanos o animales, microorganismos, etc.) contenida en un medicamento original autorizado.

Dado que los medicamentos biosimilares son ante todo medicamentos biológicos, debemos empezar explicando qué son estos. Los medicamentos biológicos (también llamados “biofarmacéuticos”) se componen de proteínas tales como hormonas (hormonas de crecimiento, insulinas, eritropoyetinas), enzimas producidas de forma natural por el cuerpo humano o anticuerpos monoclonales, pero también de productos sanguíneos, medicamentos inmunológicos (como sueros y vacunas), alérgenos y productos tecnológicos avanzados (como productos de terapia génica y celular). Como todos los medicamentos, los biológicos funcionan interactuando con el cuerpo para producir un resultado terapéutico, si bien los mecanismos que utilizan varían en función del producto y de las indicaciones.

La definición precisa de estos medicamentos biológicos que nos proporciona la Directiva 2001/83/CE<sup>2</sup> (revisada por la de 2003/63/CE<sup>3</sup>) es la siguiente: “Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control”.

No existe una denominación única para referirse a los biosimilares. Si en la UE reciben el nombre de “biosimilares” o “similar biological medicinal products”, en Estados Unidos se les conoce como “follow-on biologics o follow-on protein products”, en la OMS se les denomina “similar biotherapeutic products”, en Canadá se conocen como “subsequent entry biologics”, en Australia como “biosimilar medicines” y en Japón se les da el nombre de “biotechnological drug products”. Las diferentes denominaciones de los diferentes países que han afrontado la regulación de estos medicamentos han venido acompañadas de diversas definiciones de los biosimilares en cada una de sus normativas (Tabla 1).

»»» Tabla 1. Comparación de definiciones de biosimilares en el mundo

Nomenclatura	Regulador	Definición
<b>Similar biological medicinal products</b>	UE / EMA (2006)	Medicamentos biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico existente. Cuando se aprueba, se ha demostrado que su variabilidad y las diferencias entre este y su medicamento de referencia no afectan la seguridad o eficiencia.
<b>Similar biotherapeutic products</b>	WHO (2009)	Producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.
<b>Biotechnological drug products</b>	Japón / PMDA (2009)	Producto farmacológico biotecnológico, desarrollado por una empresa diferente, que es comparable a un producto derivado de la biotecnología de una empresa innovadora (producto de referencia).
<b>Subsequent entry products</b>	Health Canada (2010)	Es un fármaco biológico que entra en el mercado después de una versión previamente autorizada en Canadá y con similitud demostrada a un fármaco biológico de referencia.
<b>Follow-on products</b>	EEUU / FDA (2012)	Producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia con autorización de EE.UU., independientemente de las diferencias menores entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y concentración del producto.
<b>Biosimilar medicines</b>	Australia / TGA (2013)	Un medicamento biosimilar es una versión de una medicina biológica y registrada (el medicamento de referencia). Tanto el biosimilar como su medicamento de referencia tendrán las siguientes características similares (demostradas mediante estudios de comparabilidad completos): Físico-químicas, biológicas, inmunológicas, eficacia y seguridad.

FDA: Food and Drug Administration; TGA: Therapeutic Goods Administration; PMDA: Pharmaceutical and Medical Devices Agency.

Fuente: Directrices de Agencias Regulatorias<sup>4-7</sup>.

Dado que los medicamentos biosimilares son biológicos, se recogen en la definición legal de medicamentos biológicos de la UE. En consecuencia, deben adherirse a las directrices científicas generales relativas a medicamentos biológicos, y someterse a la misma evaluación regulatoria rigurosa por parte de las autoridades reguladoras competentes, como sucede con todos los demás productos biofarmacéuticos. Durante una década su regulación se ha desarrollado al abrigo de los medicamentos biológicos de los que forman parte y han sido oficialmente denominados como productos biológicos similares e incluso como productos biológicos de imitación. Solo una década después se produce el reconocimiento legal de la denominación de medicamentos biosimilares.

Efectivamente, no es hasta 2011 cuando, en una de sus guías sobre procedimientos para usuarios (EMA/940451)<sup>8</sup> la EMA incluyó una definición del término “biosimilar”. En dicho documento se especifica que: “Un medicamento biológico similar, conocido como ‘Biosimilar’, es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado, llamado medicamento de referencia. El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar a la del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones”.

### »»» Tabla 2. Características específicas de los medicamentos biosimilares

<b>Alta similitud con el medicamento de referencia</b>	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares a las del medicamento de referencia. Puede haber diferencias menores, siempre que no sean clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad.
<b>Sin diferencias clínicamente relevantes frente al medicamento de referencia</b>	No se esperan diferencias en el resultado clínico. Los ensayos clínicos que apoyan la aprobación del biosimilar confirman que las diferencias no tienen efectos sobre la eficacia y seguridad.
<b>Limitada variabilidad permitida al biosimilar</b>	Solo se permite una pequeña variabilidad cuando la evidencia científica demuestra que no existen efectos sobre la seguridad y eficacia del biosimilar. El rango de variabilidad permitida al biosimilar es el mismo que el permitido entre los lotes del producto de referencia.
<b>Mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia</b>	Los biosimilares son aprobados siguiendo los mismos estrictos requisitos de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a cualquier otro medicamento.

Fuente: European Commission (2016)<sup>9</sup>

Esta presunción de que ambos medicamentos biológicos, original y similar, tienen el mismo perfil de eficacia y seguridad nos introduce en dos cuestiones esenciales para la comprensión de los procesos de autorización de los medicamentos biosimilares; se trata de las nociones de comparabilidad e intercambiabilidad. La comparabilidad (el carácter de comparables que deben tener ambos productos), constituye el eje que vertebra la mayoría de las directrices, ya que sustenta precisamente su cualidad de similar frente al medicamento original e innovador. El hecho de que el proceso de autorización de los biosimilares se sustente sobre la comparabilidad exime a estos medicamentos de probar el beneficio para el paciente, ya que este ya ha sido probado y demostrado en el medicamento original, pero le carga con la prueba de dicha comparabilidad en todos los aspectos relativos a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, de cuyo resultado positivo depende precisamente la calificación de bioequivalencia o biosimilitud.

En cuanto a la intercambiabilidad, hay que recordar que el medicamento de referencia, al que se refiere la solicitud de autorización de comercialización del biosimilar, “es un medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización por parte de un Estado miembro o de la Comisión Europea basándose en el expediente completo”. Es decir, previa presentación de los datos preclínicos, clínicos y de seguridad, conforme a las disposiciones aplicables a los medicamentos originales. Se podría pensar que los medicamentos biosimilares, una vez superada con éxito la prueba de la comparabilidad, pueden sustituir

sin más a los de referencia, como lo hacen los genéricos con los medicamentos químicos de referencia. Sin embargo, la EMA aclara que tal decisión de intercambiabilidad queda fuera de su competencia y deja la misma al criterio que establezcan los diferentes estados miembros: “Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades competentes de cada país y están fuera del ámbito de la EMA y del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (European Medicines Agency). Para poder fundamentar sus decisiones, los Estados miembros disponen de acceso a la evaluación científica realizada por el CHMP y a la totalidad de la información presentada”<sup>8</sup>. En el capítulo cuarto del informe veremos cuáles son las políticas que toman los distintos países desarrollados en este sentido.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CON RESPECTO A LOS GENÉRICOS

Un medicamento biosimilar no es un genérico. Éste último es un producto químicamente sintetizado (molécula pequeña) y mucho menos complejo estructuralmente. Dado que se sintetiza por procedimientos químicos, se pueden hacer copias exactas, mientras que un producto biosimilar hace referencia a un producto sintetizado mediante la utilización de organismos vivos, y que por tanto son similares, pero no idénticos, al original. Hay autores que lo ejemplifican aludiendo a que los biosimilares son “como un hermano gemelo, pero no un clon” del biológico de referencia<sup>10</sup>.

Así, a diferencia de los genéricos, por su composición y gran peso molecular, los biosimilares tienen el potencial de inducir reacciones inmunes no deseadas (inmunogenicidad), que pueden ser el resultado de una combinación de numerosos factores tales como el estado de la enfermedad, factores relativos al fármaco (relacionados con el producto y el proceso), factores relativos al paciente (edad, sexo, antecedentes genéticos, etc.) o factores relativos al tratamiento (medicación concomitante, vía de administración, etc.). Así, los medicamentos biosimilares cuentan con unas características diferenciales respecto a los genéricos, que implica que sean más difíciles de fabricar y que deban someterse a unos requerimientos normativos más exigentes en cuanto a su aprobación y seguimiento post-autorización (Tabla 3)<sup>11</sup>.

»»» **Tabla 3. Principales diferencias entre los medicamentos biosimilares y los medicamentos genéricos con respecto a sus productos de referencia**

		MEDICAMENTOS BIOSIMILARES	MEDICAMENTOS GENÉRICOS
Producto	Obtención	Organismos vivos, fuente biológica	Síntesis química
	Estructura molecular	Compleja, similar al de su producto de referencia, pero con pequeñas diferencias. Difícil de reproducir. Con capacidad inmunogenética.	Sencilla, e idéntica a su producto de referencia. Fácilmente reproducible. No provocan inmunogenicidad.
Desarrollo	Complejidad	Alta, conlleva varias etapas de purificación, producción y validación del producto final	Relativamente simple
	Impacto de un cambio en el proceso de fabricación	Pequeños cambios podrían alterar la estructura final y función de la proteína	Desdeñable, dado que el producto final será casi idéntico al original
	Tiempo	7-8 años	2-3 años
	Inversión	100-250 millones de dólares	1-4 millones de dólares
Regulación	Autorización	Centralizada (EMA)	Nacional o centralizada (EMA)
	Aprobación	Biosimilitud	Bioequivalencia
	Necesidad de ensayos clínicos	Sí	Sólo de bioequivalencia
Farmacovigilancia		Seguimiento adicional, con un plan detallado de gestión de riesgos	Seguimiento habitual

Fuente: Elaboración propia a partir de Nowicki (2007)<sup>12</sup>, Zelenetz (2011)<sup>13</sup>, Blackstone (2013)<sup>14</sup>

Mientras que para aprobar un genérico basta con presentar un estudio de bioequivalencia, los biosimilares deben demostrar su biosimilitud con el medicamento de referencia a través de un análisis exhaustivo y completo (a través de un dossier clínico completo) de su comparabilidad con el original, empleando los tests fisicoquímicos e in vitro que sean relevantes, así como estudios clínicos y no clínicos, con referencias cruzadas al original<sup>4</sup>. La sustancia activa debe ser similar a la del biológico de referencia en términos moleculares y biológicos, y la forma farmacéutica debe ser la misma.

Además, a diferencia de los medicamentos tradicionales, los biológicos (biosimilares y de referencia) deben prescribirse por marca y ser identificados por lote para asegurar la adecuada trazabilidad y notificación del medicamento en caso de aparición de reacciones adversas. Asimismo, generalmente los reguladores no permiten la sustitución automática entre un biológico y un biosimilar.

Los biosimilares y los genéricos tampoco son comparables en términos de tiempo, coste y riesgo de su proceso de desarrollo. En general, desarrollar un medicamento biológico es inherentemente más largo y costoso que uno químico o tradicional, con un coste promedio de hasta 2.500 millones de dólares frente a los 200-400 millones de los medicamentos tradicionales<sup>15,16</sup>. Pero esta diferencia en costes es mucho mayor si se compara el coste de desarrollo de un biosimilar (30-250 millones de dólares) con respecto al de un genérico (1-5 millones de dólares)<sup>14,17-23</sup>. Por su parte, desarrollar un biosimilar supone un proceso de entre 5 y 9 años, más del doble del periodo de desarrollo promedio de un genérico (2-3 años)<sup>14,19,21</sup>. Asimismo, se estima que la probabilidad de desarrollar con éxito un biosimilar es del 50-75%, frente al 90% asociado a los medicamentos genéricos<sup>24</sup>.

Así, dadas sus características diferenciales, los biosimilares requieren un marco específico de regulación, tal y como revisaremos en el capítulo 3 de este informe. Mientras que los fármacos tradicionales pueden ser regulados tanto de manera centralizada como por parte de los reguladores nacionales, en la UE los biosimilares solo pueden recibir la autorización centralizada de comercialización.

## **2.3 BIOSIMILARES COMERCIALIZADOS EN LA UE Y CUOTAS DE UTILIZACIÓN**

Como veremos en detalle en el capítulo siguiente, la UE fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares, lo cual se refleja en el número de biosimilares que se han autorizado en la región. Actualmente, la UE sigue siendo la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados (34 desde 2006, correspondientes a doce principios activos) (Tabla 4)<sup>25</sup>. En los primeros siete meses de 2017, la EMA ha autorizado la comercialización de doce nuevos biosimilares. Esto contrasta con la situación en Estados Unidos, donde hasta la fecha sólo se han comercializado 6 biosimilares, el primero de ellos en 2015.

Sin embargo, el ritmo de penetración de los biosimilares en los mercados nacionales difiere de país a país, ya que se ve influido por distintos factores. En general, se observa que en la UE se ha producido una evolución favorable en la difusión de los biosimilares, que ha sido especialmente notable en países como Alemania o Italia<sup>26,27</sup>.

Dentro de Europa, las cuotas de mercado no solo difieren entre países, sino también por tipo de moléculas (Figura 1 y Figura 2). Por ejemplo, según datos de IMS, en los países nórdicos, los biosimilares de la epoetina suponen la mayor parte de la cuota de mercado de los biológicos, mientras que en el Reino Unido no llega al 10% y en Francia, Italia y España se mantiene en el 40-60%. En el ámbito del G-CSF y de la hormona del crecimiento, las diferencias entre países son menos notables, con la salvedad de Dinamarca (Figura 1)<sup>28</sup>.

También existen diferencias entre países en cuanto a la cuota de los biosimilares con respecto a su mercado total (incluyendo biológicos y no biológicos), especialmente en el caso del G-CSF, donde España se sitúa como el país con mayor penetración de biosimilares, con el 63% frente al 26% promedio de la UE (Figura 2).



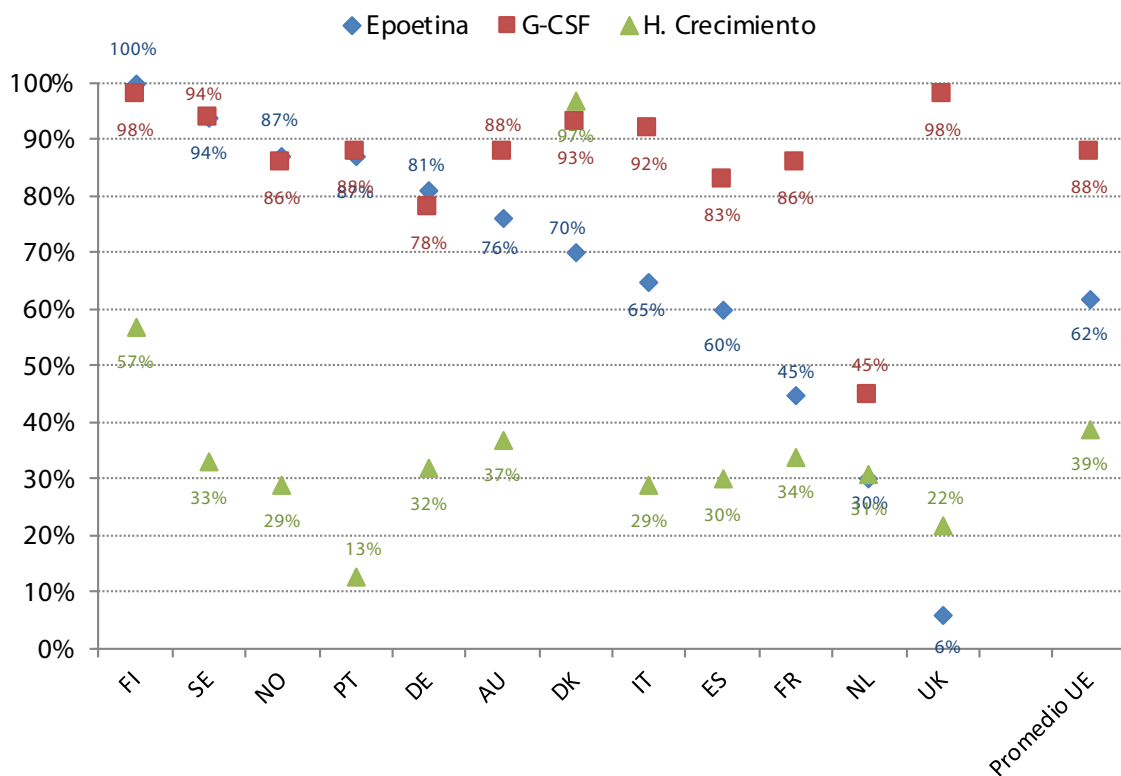
»»» **Tabla 4. Biosimilares autorizados por la EMA, por indicación y año de autorización**

Nombre comercial	Principio activo	Fecha de autorización	Indicación
Abseamed	epoetina alfa	2007	Anemia
Binocrit*	epoetina alfa	2007	
Epoetin Alfa Hexal	epoetina alfa	2009	
Retacrit*	epoetina zeta	2007	
Silapo	epoetina zeta	2007	
Inflectra*	infiximab	2013	Artritis Reumatoide
Remsima*	infiximab	2013	
Flixabi*	infiximab	2016	
Benepali*	etanercept	2016	
Erelzi	etanercept	2017	
Abasaglar*	insulina glarg.	2014	Diabetes mellitus
Lusduna	insulina glarg.	2017	
Amgevita	adalimumab	2017	Enfermedades inflamatorias
Solymbic	adalimumab	2017	
Omnitrope*	somatropina	2006	Trastorno del crecimiento
Inhixa	enoxaparina sód.	2016	Trombosis
Thorinane	enoxaparina sód.	2016	
Ratiograstim*	filgrastim	2008	Neutropenia
Tevagrastim	filgrastim	2008	
Filgrastim Hexal	filgrastim	2009	
Zarzio*	filgrastim	2009	
Nivestim*	filgrastim	2010	
Grastofil	filgrastim	2013	
Accofil*	filgrastim	2014	
Movymia	teriparatida	2017	Osteoporosis
Terrosa	teriparatida	2017	
Truxima*	rituximab	2017	Linfoma
Rixathon	rituximab	2017	
Riximyo	rituximab	2017	
Blitzima	rituximab	2017	
Ritemvia	rituximab	2017	
Rituzena	rituximab	2017	
Ovaleap*	follitropina alfa	2013	Fertilidad
Bemfola*	follitropina alfa	2014	

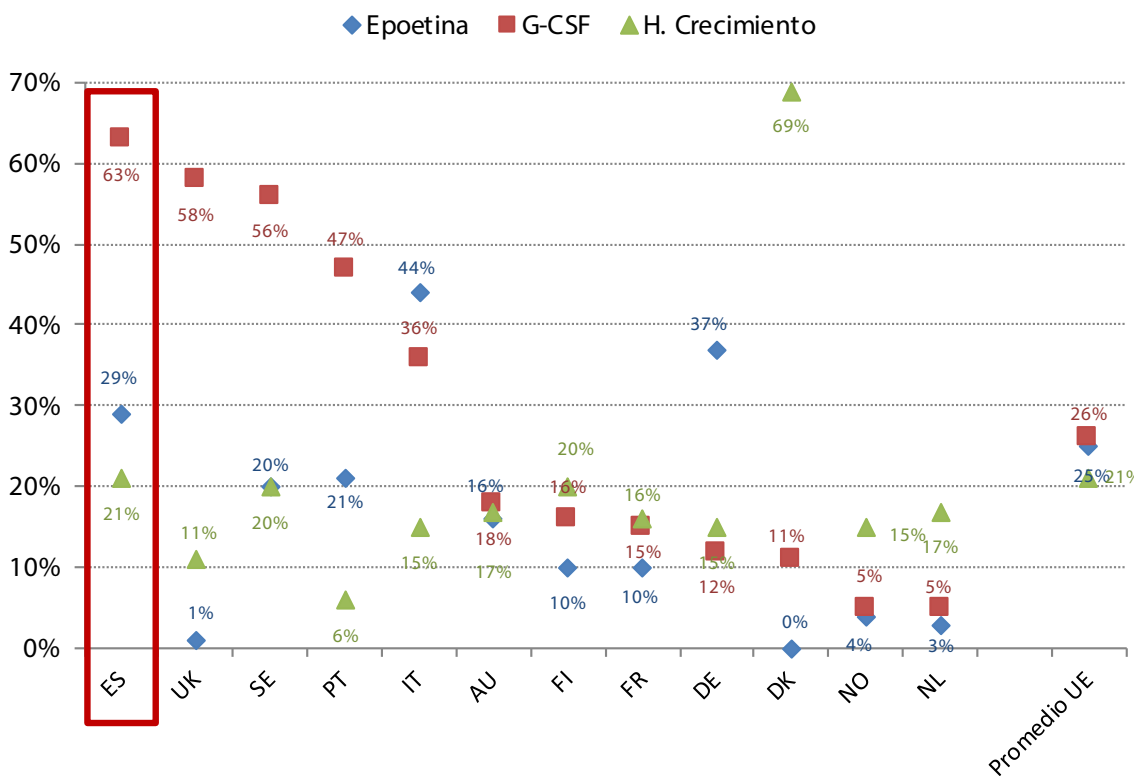
Nota: biosimilares autorizados por la EMA hasta el 1 de agosto de 2017. \* Biosimilar comercializado en España.

Fuente: EMA<sup>25</sup>

»»» Figura 1. Cuotas de mercado de los biosimilares frente a sus biológicos de referencia, por tipo de molécula. UE 2015



»»» Figura 2. Cuotas de mercado de los biosimilares con respecto a su mercado total, por tipo de molécula. UE 2015



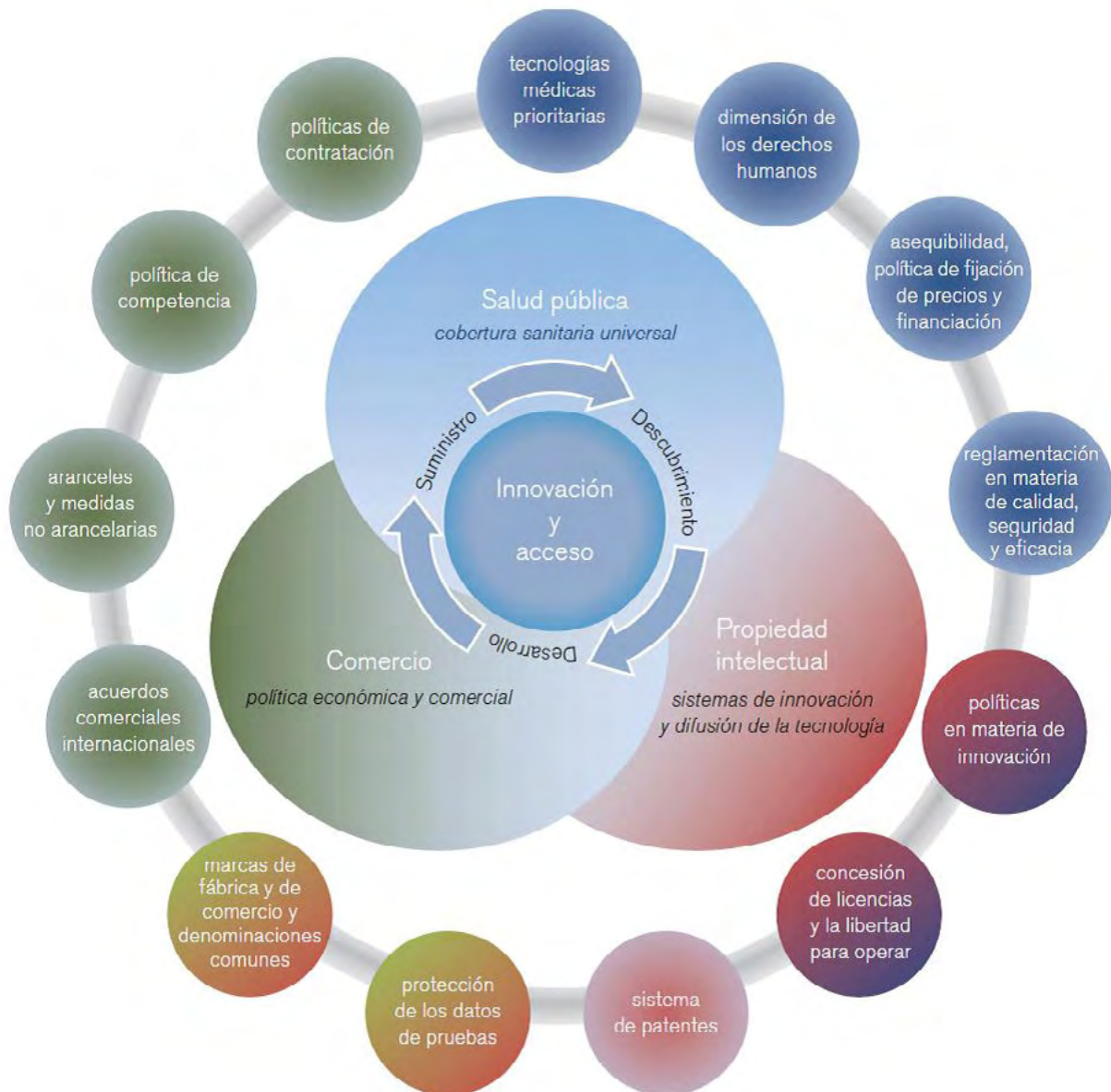
G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

Fuente: IMS (2017)<sup>29</sup>

## MARCO LEGISLATIVO DE LOS BIOSIMILARES EN LA OCDE

Para entender correctamente la regulación de los biosimilares conviene hacer un breve recordatorio de algunas cuestiones de propiedad intelectual e industrial. A lo largo de las últimas dos décadas del siglo XX y en el marco de la Organización Mundial de Comercio (OMC) se realizaron importantes avances en materia de propiedad intelectual y protección de patentes que afectaron a los productos farmacéuticos. Desde el inicio del siglo XXI, La OMS, la OMPI (Organización Mundial de Propiedad Intelectual) y la OMC, con orientaciones diferentes, pero complementarias, vienen trabajando conjuntamente en cuestiones relativas a la salud pública, la innovación, la propiedad intelectual, y el comercio (Figura 3).

»»» Figura 3. Esquema de las intersecciones entre la legislación y las políticas que resultan fundamentales para la innovación y el acceso



Fuente: Organización Mundial del Comercio. 2016

El Acuerdo 1994 de la OMC sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC)<sup>30</sup> tuvo importantes repercusiones en la aplicación de la propiedad intelectual a las tecnologías médicas, sobre todo gracias a la aplicación de las nuevas normas internacionales que estipulan que las patentes deben poderse obtener para invenciones de cualquier ámbito de la tecnología, en particular los productos farmacéuticos, y que los datos de ensayos clínicos deben protegerse del uso comercial desleal. Las negociaciones del Acuerdo sobre los ADPIC y su ulterior aplicación se han venido centrando en cuestiones de propiedad intelectual y de salud y, en especial, en la naturaleza y repercusión de las obligaciones establecidas con respecto a las patentes farmacéuticas y la protección de los datos de pruebas y ensayos clínicos.

La lógica protección que proporcionaba el sistema internacional de patentes a los productos originales innovadores ha tenido, sin embargo, su lado negativo en la parcial desincentivación de la investigación biomédica que redundaba no solo en un freno a la innovación terapéutica, sino también en dificultades de acceso a muchos medicamentos para una parte importante de la población mundial. El progresivo vencimiento de muchas de estas patentes ha ido abriendo paulatinamente las puertas primero a los medicamentos genéricos y, más recientemente, a los medicamentos biosimilares.

### **3.1 LA REGULACIÓN DE LOS BIOSIMILARES EN LA UNIÓN EUROPEA**

La Unión Europea ha sido pionera en el desarrollo de un marco regulatorio para los medicamentos biosimilares. La entrada de los biosimilares en la normativa europea se produce a través de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. El artículo 10.4 de dicha norma señala que “cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones”<sup>2</sup>.

La misma Directiva, en el apartado de “Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos” recoge exigencias aún más específicas y rigurosas para los “Medicamentos Biológicos Similares”. En dicho apartado se establece que, en el caso de los medicamentos biológicos, si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.(...) La información que habrá de facilitarse no se limitará a los datos farmacéuticos, químicos y biológicos y habrá de ser complementada con datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinentes”.

En la UE, la ley exige que todas las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos derivados de métodos biotecnológicos (incluidos los medicamentos biosimilares) sean evaluadas de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La Comisión Europea expide las autorizaciones de estos medicamentos basándose en las opiniones científicas de la EMA. Así, la autorización de comercialización resultante será válida en todos los Estados miembros de la UE.

En el marco de las diferentes Directivas, vinculantes para todos los Estados miembro, emanadas de los órganos legislativos de la UE, la EMA ha ido desarrollando guías y directrices científicas, generales o específicas por clase de producto, para los medicamentos biosimilares, proporcionando un marco normativo sólido en el que poder conceder de forma centralizada las autorizaciones de comercialización a los medicamentos biosimilares. Después de la primera ola de medicamentos sin patentes, la EMA fue la primera en crear directrices para biosimilares en 2005, y la primera aprobación de un biosimilar se produjo en 2006. Aunque, en general, las directrices reguladoras no tienen fuerza legal y carácter vinculante, en el caso de los medicamentos biosimilares la legislación hace referencia específica al cumplimiento obligado de estas directrices. Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, la EMA cuenta actualmente con la lista más larga de biosimilares aprobados.

Muchas de estas directrices tienen carácter general para todos los medicamentos biosimilares y afectan al proceso de fabricación, y a la calidad, eficacia y seguridad de los mismos y a otros aspectos

de carácter clínico y no clínico. La guía general más reciente desarrollada por la EMA fue presentada en noviembre de 2014 y es obligatoria desde abril de 2015 "Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev. 1" (Tabla 5). Entre las medidas más importantes que adopta, destaca la posibilidad de utilizar un comparador autorizado fuera del Espacio Económico Europeo durante la investigación clínica del biosimilar. Sin embargo, sólo se podrán usar estos comparadores si han sido aprobados en Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Noruega, así como en cualquier país de la UE. La razón principal para esta medida es aumentar la celeridad en la entrada en el mercado de los biosimilares, a fin de tratar de controlar el gasto de las innovaciones biológicas.

»»» Tabla 5. Directrices generales para medicamentos biosimilares de la EMA

Directrices Generales	Referencia	Primera versión	Última versión	Aplicable
Similar biological medicinal products	CHM P/437/04 Rev. 1	2005	2014	2015-Presente
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: nonclinical and clinical issues	EMA/CHM P/BMWP/42832/2005 Rev.1	2006	2015	2015-Presente
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	CHM P/BWP/247713/2012	2006	2014	2014-Presente

Fuente: EMA<sup>126</sup> y Elaboración propia.

Asimismo, la EMA, junto con el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) y el apoyo de los Grupos de Trabajo sobre Biotecnología y Medicamentos Biosimilares, emite directrices específicas para abordar todos los aspectos del desarrollo, producción y realización de pruebas de los diferentes medicamentos biosimilares. Esta labor se lleva a cabo con la participación de todos los interesados en el proceso, entre los que se cuentan los organismos regulatorios nacionales, grupos de asesoramiento científico, la industria, médicos y grupos de pacientes. La EMA ha publicado guías específicas para el desarrollo de medicamentos biosimilares, como lo son: eritropoyetinas, factores estimulantes de colonias insulinas, hormona de crecimiento, interferón-alfa, interferón-beta, folitropina, heparinas de bajo peso molecular y anticuerpos monoclonales (Tabla 6).

»»» Tabla 6. Directrices específicas para medicamentos biosimilares de la EMA

Directrices Específicas	Referencia	Primera versión	Última versión	Aplicable
Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005	2006	2015	2006- Presente
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	EMA/CHMP/BMWP/118264/2007	2009	2016	2017
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1	2006	2015	20015- Presente
Similar biological medicinal products containing interferon beta	CHM P/BMWP/671292/2010	2010	2013	2013- Presente
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010	2009	2012	2012- Presente
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins.	EMA/CHMP/BMWP/301636/08	2006	2010	2012- Presente
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone	CHM P/BMWP/671292/2010	2010	2013	2013- Presente
Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005	2006	2006	2006- Presente

Fuente: EMA<sup>126</sup> y Elaboración propia.

También se facilitan una serie de directrices científicas relevantes para todos los medicamentos biosimilares, tales como las directrices de inmunogenicidad y de comparabilidad. Estas directrices son revisadas de forma regular para recoger y reflejar la experiencia adquirida en materia de solicitudes y aprobaciones de biosimilares, así como para incorporar los distintos avances científicos y tecnológicos (Tabla 7).

»»» **Tabla 7. Otras directrices relevantes para medicamentos biosimilares de la EMA**

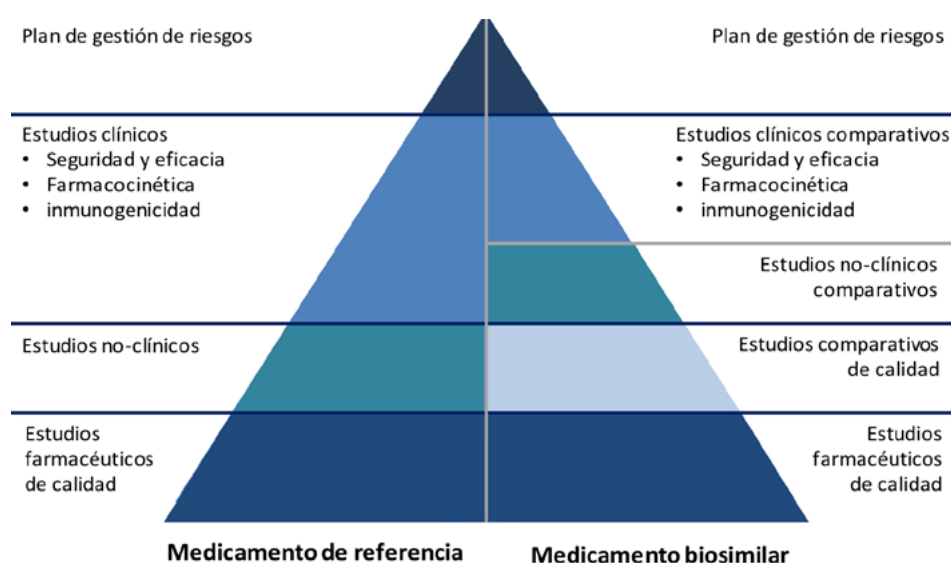
Otras directrices relevantes	Referencia	Primera versión	Última versión	Aplicable
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process-non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006	2006	2007	2007- Presente
ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products	CPMP/ICH/5721/03	2005	2005	2005- Presente
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006	2006	2015	2006- Presente
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BMWP/86289/2010	2010	2012	2012- Presente

Fuente: EMA<sup>126</sup> y Elaboración propia.

Como ya se ha comentado, la comparabilidad (biosimilitud o biosimilaridad entre un producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia) es el eje argumental del proceso de autorización de un medicamento biosimilar, por lo que las guías de comparabilidad son la base para las guías reguladoras utilizadas en la evaluación de biosimilares.

La autorización de comercialización de un medicamento biosimilar se basa en la evaluación regulatoria de que el solicitante haya demostrado la similitud del producto con el medicamento de referencia por medio de los métodos establecidos por CHMP y de las directrices científicas sobre medicamentos biosimilares específicas de la EMA. Así, para su aprobación, un biosimilar debe aportar estudios clínicos de comparabilidad con respecto al medicamento de referencia en términos de eficacia/seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad, así como estudios de comparabilidad no clínicos (Figura 4).

»»» **Figura 4. Comparativa de los requerimientos exigidos para la aprobación de un biosimilar versus su medicamento biológico de referencia**



Fuente: European Commission (2016)<sup>9</sup>

Un laboratorio farmacéutico que quiera desarrollar un nuevo producto biológico como “similar” a un medicamento de referencia con autorización de comercialización en la UE, deberá solicitar la autorización en base a un dossier de registro completo según lo previsto en la ya citada Directiva 2001/83/CE y enmiendas posteriores. Para realizar este proceso se requieren estudios comparativos que demuestren la similitud en lo que se refiere a calidad, seguridad y eficacia entre el nuevo medicamento biológico y el medicamento de referencia ya autorizado en la UE.

Complementariamente y además de los informes de inmunogenicidad contenidos en los datos clínicos, las solicitudes de autorización deben aportar un Plan de Gestión de Riesgos que contemple todos los requerimientos relativos a farmacovigilancia, que permita detectar, evaluar y comunicar cualquier reacción o efectos adverso relacionado con el medicamento. El Plan debe ser actualizado a lo largo de la vida del medicamento mediante informes periódicos, con objeto de detectar cualquier cambio en el balance de riesgos y beneficios del mismo. El objetivo de estos estudios posautorización de seguridad es poder identificar, caracterizar o cuantificar el riesgo para confirmar el perfil de seguridad del medicamento y medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos durante su vida útil.

Asimismo, y para garantizar la prescripción y dispensación seguras, así como la vigilancia del uso seguro durante todo el ciclo de vida del producto, cada medicamento biosimilar deberá ser claramente identificable por su nombre exclusivo que deberá ser aceptado formalmente por la EMA como parte del proceso de aprobación. Esto afecta tanto a la denominación comercial (marca) e internacional (DCI)<sup>2</sup> del medicamento, como a su etiquetado, numeración de lotes y envasado.

Las directrices europeas no permiten la extrapolación automática de indicaciones en los biosimilares como una regla automática, sino que ésta debe evaluarse caso a caso y se debe basar en criterios científicos y en los datos disponibles, tanto clínicos como no clínicos. Así, la extrapolación a otras indicaciones del original podría ser aceptada cuando se ha demostrado la comparabilidad en seguridad y eficacia a través de análisis físico-químicos estructurales y pruebas in vitro complementadas con datos clínicos en una indicación terapéutica. La legislación señala sin embargo aquéllos casos en los que se requieren datos adicionales para lograr la extrapolación a otras indicaciones<sup>31</sup>.

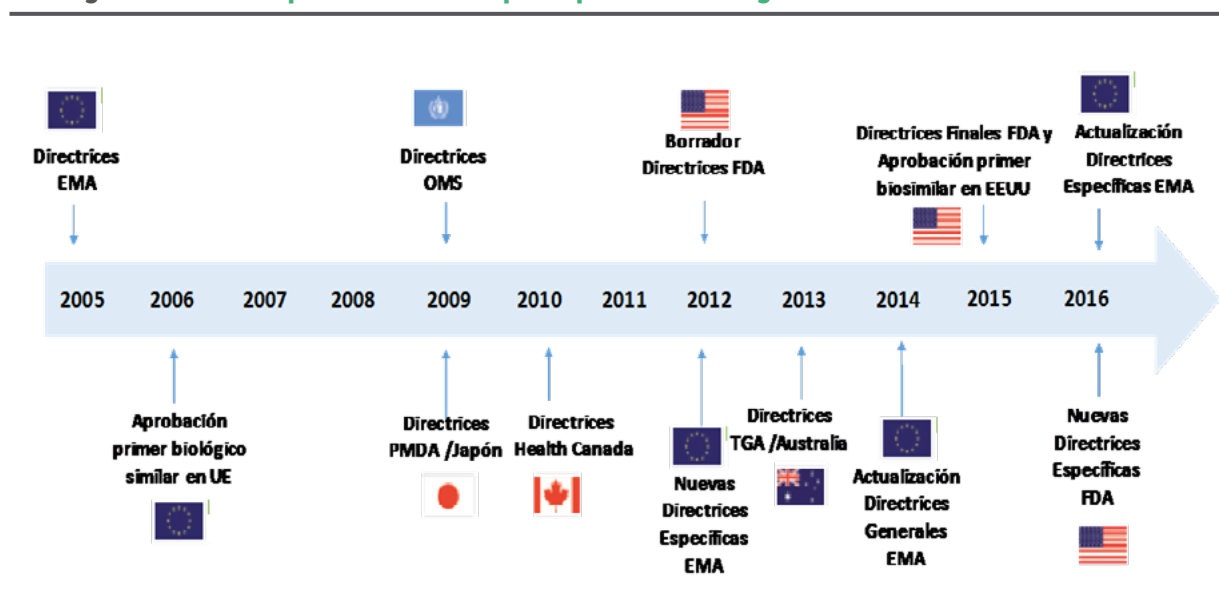
<sup>2</sup> La denominación común internacional (DCI) permite identificar los principios activos o ingredientes farmacéuticos activos. Cada DCI es un nombre único reconocido mundialmente y de propiedad pública.

### 3.2 EL MARCO REGULATORIO DE LOS BIOSIMILARES EN OTROS PAÍSES DE LA OCDE

Dado que los primeros medicamentos biológicos se aprobaron en la década de los 80, muchos de ellos ya han visto expirar sus derechos de exclusividad, y otros muchos lo harán a lo largo de la próxima década. Coincidiendo con la expiración de estos derechos de exclusividad, el desarrollo regulatorio de medicamentos biosimilares iniciado primeramente en Europa se ha extendido ya a otros países del mundo.

La EMA fue la primera agencia regulatoria en crear unas directrices específicas para los medicamentos biosimilares, convirtiéndose, junto con la OMS, en un marco de referencia para otros muchos países, que comenzaron a publicar sus propias directrices sobre biosimilares a partir de 2009 (Figura 5). Así, países como Estados Unidos, Australia, Canadá, Japón, Suiza, Turquía, Croacia, Malasia, Corea del Sur e Israel han seguido los principios de la EMA en el desarrollo de su marco regulatorio. Otros, como Brasil, Cuba y diversos países africanos, eligieron las directrices de la OMS. Actualmente están en desarrollo regulaciones en otros países de Asia, Medio Oriente y América Latina.

»»» Figura 5. Hitos importantes de los principales entes reguladores de biosimilares



Fuente: Directrices Agencias Regulatorias y elaboración propia.

La **Organización Mundial de la Salud** publicó en 2009 sus directrices sobre evaluación de productos bioterapéuticos similares, inspirándose en las directrices de la EMA para el desarrollo de la definición de sus principios básicos. Progresivamente ha ido elaborando otros documentos orientados a la actualización e implementación de las regulaciones (Tabla 8).

»»» Tabla 8. Directrices e informes sobre medicamentos biosimilares de la OMS

Directrices	Referencia	AÑO
Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs)	Technical Report Series N°. 977	2009
<b>Informes</b>		
WHO Informal Consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic, Biologicals Medicinal Products	Meeting Report	2007
WHO/ KFDA Joint Workshop on Implementing WHO Guidelines on Evaluating Similar Biotherapeutic Products, Seoul, Republic of Korea	Meeting Report	2010
Fist WHO implementation workshop on regulatory evaluation of biotherapeutics including biosimilars in the African region	Meeting Report	2015

Fuente: Directrices OMS<sup>32</sup> y elaboración propia.



Las directrices de la OMS se orientan principalmente a proporcionar un conjunto de principios básicos aceptados mundialmente para aprobar medicamentos biosimilares que aseguren la calidad, seguridad y eficacia (producto de referencia, calidad, datos clínicos, estudios clínicos y farmacovigilancia)<sup>9</sup>.

Estas directrices no tienen una especificación geográfica, sino que constituyen una plantilla de referencia para otras muchas agencias reguladoras nacionales, convirtiéndose en un instrumento cada vez más importante para lograr la convergencia reglamentaria y garantizar normativas armonizadas en la mayoría de países del mundo. Además, las directrices han contribuido a aumentar la concienciación sobre las complejas cuestiones científicas relacionadas con la concesión de licencias de biosimilares.

La OMS trata de fomentar la colaboración entre los agentes implicados (reguladores, fabricantes, investigadores, clínicos, proveedores, asociaciones de pacientes) y de desarrollar iniciativas nacionales para mejorar el acceso a productos bioterapéuticos, incluidos los biosimilares, en referencia tanto a cuestiones sobre los derechos de propiedad intelectual e industrial como a otras cuestiones, como la intercambiabilidad o la sustituibilidad.

**Estados Unidos** entró de forma tardía a la ruta reguladora de los biosimilares, pero desde el año 2010 cuenta con una legislación específica (The Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA), contenida en la reforma sanitaria emprendida por el Presidente Obama (sección 351(k) de la Patient Protection and Affordable Care Act)<sup>33</sup>.

El BPCIA establece un sistema de autorización abreviado de los biosimilares (aBLA), que aporta una mayor agilidad y otras ventajas frente a los biológicos de referencia en términos de tamaño muestral requerido, intercambiabilidad y extrapolación de indicaciones, si bien no podrán acogerse a derechos de patente, como si ocurre bajo la regulación genérica de biológicos (BLA) (Tabla 9)<sup>14</sup>. La regulación concede 1 año de exclusividad (1,5 si es de uso pediátrico) al primer biosimilar que demuestre la intercambiabilidad, tiempo durante el cual su intercambiabilidad con otro biosimilar estaría protegida<sup>34</sup>.

### »»» Tabla 9. Autorización estándar de biológicos vs la abreviada de biosimilares en EEUU

Parámetro	Autorización de biológicos (BLA)	Autorización abreviada de biosimilares (aBLA)
Intercambiabilidad	No posible	Posible
Patentes	Posible	No posible
Tamaño muestral	Mayor	Menor
Propiedad de los datos	Confidencial	Revelada si son requeridos
Indicaciones	Sólo para las que se aprobó	Todas las del fármaco de referencia

Fuente: Blackstone (2013)<sup>14</sup>

Según la normativa vigente, en este país los biosimilares sólo deben establecer la similitud de sus moléculas con el fármaco aprobado, apoyado en estudios de bioequivalencia, y pueden basarse en gran medida en los datos de seguridad del fabricante de referencia, mientras solicitan su aprobación. La norma define el requisito básico de biosimilitud si puede demostrar que el biosimilar es muy parecido ("highly similar") al producto de referencia, a pesar de que existan diferencias en los componentes sin actividad clínica, y siempre y cuando el producto de referencia y el biosimilar no muestren diferencias clínicas significativas en relación a la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Para asegurar que los productos son intercambiables, el patrocinador debe demostrar que se espera que el biosimilar produzca el mismo efecto clínico y terapéutico que el producto de referencia en cualquier paciente y, si el producto biológico se administra más de una vez, el riesgo de alternar o cambiar el tratamiento (biosimilar y producto de referencia) es el mismo que tiene el paciente que se trata con el producto de referencia. Esto asegura la intercambiabilidad automática de los biosimilares con el producto original de referencia, sin necesidad de criterio del clínico. Una vez aprobado o autorizado para la comercialización,

el clínico no tendrá que intervenir con respecto al intercambio de estos medicamentos. La segunda consecuencia, es que además de ser intercambiables, los profesionales farmacéuticos podrían sustituir el producto de referencia por otro producto biológico intercambiable sin que tenga que intervenir el prescriptor del medicamento, a menos que éste indique lo contrario.

Dado el entorno de gran resistencia de los fabricantes de medicamentos biológicos innovadores, la aludida norma también proporcionó períodos de exclusividad para los productos biológicos de referencia (12 años de exclusividad comercial y 4 años de exclusividad de datos a partir de la aprobación comercial del biológico por parte de la FDA) y para algunos productos biológicos similares ya aprobados. También se definió un complejo marco que aborda el procedimiento para resolver disputas sobre patentes entre el innovador biológico y el promotor del medicamento biosimilar.

A partir de 2015, la FDA publicó una serie de directrices finales sobre biosimilaridad y procedimientos<sup>35</sup>. La orientación sobre las consideraciones de calidad se centra más en las necesidades de caracterización fisicoquímica y en la elaboración del medicamento biosimilar. La FDA considera de forma especial ciertos factores subyacentes importantes al evaluar las solicitudes,<sup>36</sup> entre ellos, la consistencia del proceso de fabricación, la similitud estructural, los ensayos de eficacia relevantes para el mecanismo de acción y la inmunogenicidad. La historia comercial y la experiencia del patrocinador también pueden considerarse puntos importantes. Las directrices de la FDA no tienen carácter normativo y están orientadas a su uso por parte de la industria, por lo que no establecen responsabilidades legalmente exigibles, sino sugerencias y recomendaciones para orientar adecuadamente los expedientes de solicitud de medicamentos biosimilares.

**Japón**, al igual que Australia y Canadá, cuenta con una exigente normativa en materia de autorización de biosimilares, también inspirada en la de la EMA. El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, a través de la Agencia de Productos Farmacéuticos y de Dispositivos Médicos (PMDA) estableció en marzo de 2009 una serie de directrices para los medicamentos biosimilares, que abarcan el proceso de fabricación, la caracterización de los atributos de calidad y los estudios clínicos y no clínicos (Tabla 10).

»»» **Tabla 10. Directrices para medicamentos biosimilares en Japón**

DIRECTRICES	REFERENCIA	AÑO
"Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics"	Yakushokushinsahatu0304007	2009
"Nonproprietary Name and Brand Name of Follow-on Biologics"	Yakushokushinsahatu0304011	2009
"Revision of Marketing Approval Application"	Yakushokushinsahatu0331015	2009

Fuente: PMDA y elaboración propia.<sup>6,37,38</sup>

La regulación japonesa está alineada con la europea en términos de requerimiento de datos comparativos. Asimismo, el biológico original o de referencia también debe estar ya aprobado en el propio país. Sin embargo, también existen algunas diferencias en cuanto a los estudios de toxicidad y estabilidad exigidos. En Japón no siempre es necesario presentar estudios comparativos de estabilidad del biosimilar frente al biológico de referencia<sup>39</sup>. Asimismo, no se requiere evaluar la seguridad de las impurezas del biosimilar a través de estudios no-clínicos. Por otro lado, algunos compuestos como las heparinas de bajo peso molecular y los péptidos sintéticos quedan fuera del ámbito de las directrices japonesas, ya que no es necesaria una caracterización extensiva para las moléculas simples sin una estructura de orden superior<sup>40</sup>.

En conclusión, la mayor parte de los países desarrollados han ido adoptando paulatinamente un marco legislativo específico para los biosimilares, inspirados en los principios básicos de la OMS y en el ejemplo pionero de la UE, si bien cada país cuenta con sus propias especificidades. Un ejemplo de ello es la diferencia en el periodo de exclusividad de comercialización que conceden las distintas regulaciones a los fármacos en general y a los biológicos en particular (Tabla 11)<sup>41</sup>.

»» **Tabla 11. Periodo de exclusividad comercial de los fármacos en distintos países de la OCDE**

País	Periodo de exclusividad (años)	
	Fármacos en general	Biológicos
Unión Europea	10	10
Estados Unidos	5	12
Japón	8	8
Canadá	8	8
Australia	5	5

Fuente: Bas (2016)41

# POLÍTICAS DE EVALUACIÓN, FINANCIACIÓN Y FOMENTO DE LOS BIOSIMILARES EN LOS PAÍSES DE LA OCDE

## 4.1 EVALUACIÓN, FINANCIACIÓN Y ACCESO A LOS BIOSIMILARES

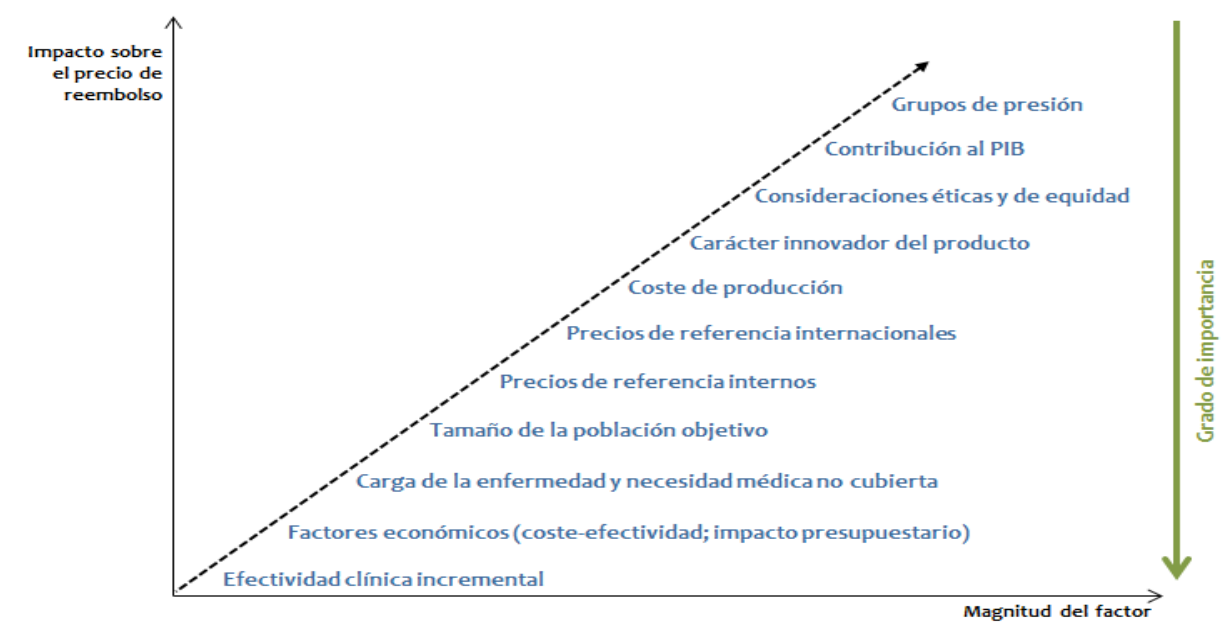
En la UE, los biosimilares son autorizados de manera centralizada por la EMA. Posteriormente, los aspectos prestacionales y económicos corresponden a los distintos legisladores nacionales. Así, los estados miembros son quienes se encargan de decidir su proceso de financiación (fijación de precio y reembolso público), así como las políticas de fomento de estos productos biofarmacéuticos, que pueden producirse a nivel nacional, pero también regional o incluso local.

En general, la decisión de financiación pública de los medicamentos va de la mano de una evaluación de los mismos. En este sentido, los biosimilares no son una excepción, y normalmente se enfrentan a las mismas pautas de evaluación económica que el resto de productos biológicos. Es decir, en aquellos países donde se evalúan económicamente los medicamentos, también a los biosimilares se les somete al proceso, aunque sea en una versión simplificada.

En este sentido, hay unos países con mayor tradición en evaluación económica que otros. El Reino Unido, Suecia y Australia emplean sistemáticamente, y desde hace muchos años, la evaluación farmacoeconómica en su proceso de reembolso de los nuevos medicamentos<sup>42</sup>. Otros muchos países, como Francia, Italia, Dinamarca, Portugal, Bélgica, Noruega o Japón, también realizan, en alguna medida, evaluación económica de los nuevos medicamentos<sup>43</sup>.

Respecto a la financiación de los medicamentos, hay múltiples factores que pueden influir en la determinación de su precio por parte de las autoridades nacionales, tal y como recoge la literatura (Figura 6). Estos factores también son en cierta medida aplicables a los biosimilares, si bien su referenciación al precio de los biológicos de referencia es un elemento principal, a través de los sistemas de precio de referencia.

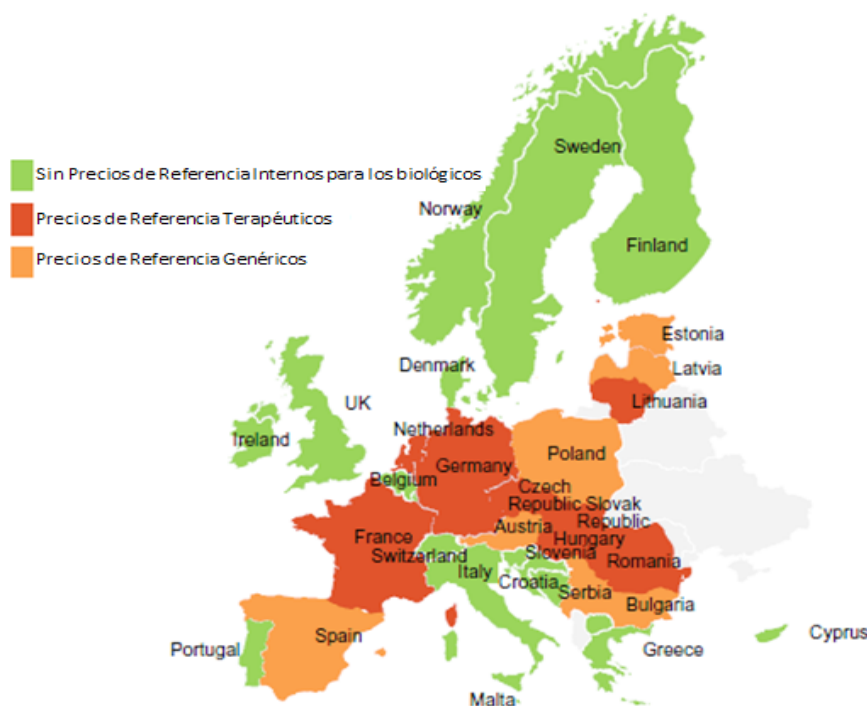
### »»» Figura 6. Factores que pueden influir en la determinación del precio del nuevo medicamento



Fuente: Elaboración propia a partir de Jorgensen (2015)<sup>44</sup> y Espín (2007)<sup>45</sup>

En la mitad de los países europeos (15 de 31), los biológicos son incluidos en los sistemas de precios de referencia internos (Figura 7). Algunos países, como Francia o Alemania, aplican los sistemas de referencia terapéutica (donde se compara entre grupos terapéuticos ATC 4), mientras que, en otros, como España, lo que prima es el sistema de precios de referencia genéricos (que compara por sustancia activa o ATC 5). Asimismo, otros países como UK, Dinamarca o Portugal no aplican sistemas de referencia interna<sup>43</sup>.

»»» **Figura 7. Sistemas nacionales de precios de referencia para los biológicos, Europa**



Fuente: European Biopharmaceutical Enterprises (2015)<sup>43</sup>

Los biosimilares permiten ahorrar recursos, en tanto que su precio suele ser inferior al de los biológicos de referencia. Se estima que en Europa los biosimilares se están financiando a unos precios promedio entre un 25% y un 30% por debajo de los productos de referencia, aunque pueden llegar al 50% o más en algunos casos, en contraste con la reducción de precio del 80% que alcanzan los genéricos frente a sus comparadores<sup>46</sup>. En la mayor parte de los casos también se les aplican descuentos sobre las compras, que en países como Dinamarca pueden llegar hasta el 70%. Además, los precios por tratamiento diario se han reducido en todos los segmentos (entre un 8% y un 81%), debido al mayor grado de competencia que introducen los biosimilares<sup>28</sup>.

Por otro lado, la política de acceso a los biosimilares difiere de país a país, en función básicamente de los procesos de entrada fijados y de las normas dictadas sobre sustitución y/o intercambiabilidad.

En la mayor parte de los países europeos, los biológicos acceden al mercado a través de concursos públicos. En países como España, Francia o Italia, éstos se realizan a nivel hospitalario, mientras que en UK y Dinamarca se realizan tanto a nivel hospitalario como extra-hospitalario. En cambio, en Alemania se introducen tanto a través de licitaciones públicas como de contratos privados con hospitales<sup>43</sup>.

La evidencia sugiere que basar la compra de biosimilares en concursos públicos podría, en función del número de participantes, reducir precios y generar ahorros<sup>47</sup>. Sin embargo, también podría suponer una barrera que desincentive la entrada al mercado, especialmente si en el concurso el ganador se lo lleva todo. Asimismo, en estos casos se corre el riesgo de un posible desabastecimiento del mercado.

## 4.2 INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE BIOSIMILARES

Las recomendaciones sobre intercambiabilidad y sustitución están fuera del ámbito de actuación de la EMA y, por tanto, al ser de competencia nacional, no se incluyen en las guías sobre biosimilares. Los Estados miembro son quienes tienen potestad para decidir cómo afrontar la potencial intercambiabilidad y sustitución de los biológicos de referencia por los biosimilares, y quienes definen si es el médico (intercambio terapéutico) o el farmacéutico (sustitución) quien debe decidirlo, o cómo involucrar a los pacientes en el proceso de toma de decisiones.

La intercambiabilidad se define como “la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera el mismo efecto clínico, en un paciente con una condición clínica concreta, por iniciativa o, con acuerdo, del prescriptor”. En la mayor parte de los países desarrollados suele estar permitida, aunque debe realizarse bajo la responsabilidad del facultativo tratante o siguiendo la política establecida en el centro asistencial, y siempre procurando mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas. En países como Italia, Dinamarca o Portugal la sustitución del biológico de referencia por el biosimilar está incluso recomendada para pacientes que comienzan el tratamiento.

Por su parte, la sustitución se define como “la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiabile a nivel de la farmacia y sin consultar al prescriptor”<sup>48</sup>. A diferencia de los medicamentos genéricos, la sustitución automática no se considera apropiada para los medicamentos biológicos y en muchos Estados miembros de la UE se han desarrollado normas específicas al respecto. Así, en la UE priman los países que prohíben explícitamente la sustitución de biológicos originales por biosimilares por parte de los farmacéuticos (20 de los 31 países cuentan con leyes o normas que así lo establecen) (Figura 8)<sup>43</sup>.

»»» **Figura 8. Normativa nacional sobre la sustitución de biológicos por biosimilares, Europa**



Fuente: European Biopharmaceutical Enterprises (2015)<sup>43</sup>

Así, países como el Reino Unido, Alemania, Italia y España han impedido normativamente que los medicamentos biológicamente similares puedan ser sustituidos a nivel farmacéutico. Sin embargo, otros como Francia han sido más laxos, identificando a los pacientes naive que inician el tratamiento como una población adecuada para realizar una potencial sustitución, mientras que Portugal carece de una regulación específica al respecto. En el otro extremo, en Estonia y Polonia sí se produce una sustitución efectiva de biosimilares a nivel farmacéutico.

Fuera de Europa, Japón y Australia no permiten la sustitución automática de biosimilares, mientras que en EEUU existe una alta variabilidad entre los estados que conforman el país, con muchos de ellos que sí lo permiten, a no ser que el clínico especifique lo contrario.

#### EVIDENCIA SOBRE EL CAMBIO DE TRATAMIENTO A UN BIOSIMILAR

Recientemente, el ensayo clínico aleatorizado NOR-SWITCH ha demostrado que el cambio de infliximab original al biosimilar de infliximab (CT-P13) no es inferior a un tratamiento continuado con el medicamento original en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, y que los pacientes pueden efectuar el cambio con total seguridad<sup>49</sup>. El estudio clínico, patrocinado por el gobierno noruego, ha contado con la participación de casi 500 pacientes, que fueron sometidos a un tratamiento estable con infliximab durante al menos seis meses y, posteriormente, aproximadamente la mitad de ellos fueron cambiados al biosimilar de infliximab. Los datos desvelan que la eficacia y la seguridad fueron comparables en este grupo y en aquellos que permanecieron en el del medicamento principal, obteniendo un margen de no inferioridad del 15%.

### 4.3 POLÍTICAS DE FOMENTO DE LOS BIOSIMILARES

Los Estados miembro también tienen potestad para adoptar las políticas de impulso de los fármacos que consideren oportunas. En este sentido, desde hace algún tiempo, se están desarrollando distintas medidas de fomento del uso de los biosimilares desde el lado de la demanda, en diversos frentes (dirigidas a médicos, farmacéuticos y pacientes), que son aplicables a nivel tanto nacional como regional<sup>50</sup>.

El objetivo de estas medidas suele ser ampliar el ámbito de acceso de los pacientes, proteger a la industria o reducir los costes del sistema, y pueden abarcar medidas tanto colaborativas como coercitivas. Entre las primeras se encuentran las políticas dirigidas a mejorar la formación e información de los agentes, especialmente de los clínicos, la creación de incentivos orientados a aumentar la prescripción (a través de guías clínicas o de la fijación de cuotas específicas) o la divulgación de las ventajas logradas con los biosimilares (datos de ahorro y acceso de los pacientes)<sup>11</sup>. Por su parte, entre las medidas coercitivas se encuentran algunas como multas o sanciones por no cumplir los objetivos de prescripción fijados.

Como se detallará a lo largo de este apartado, cada vez es más común el establecimiento de cuotas específicas de prescripción de biosimilares a nivel hospitalario como una medida de ahorro de recursos. Por ejemplo, Alemania cuenta con cuotas variables entre regiones, que oscilan entre el 10% y el 50% y Portugal ha fijado recientemente una cuota mínima del 20% para cada uno de los hospitales públicos del país.

Asimismo, hay regiones que aplican incentivos en forma de premio y otras en forma de castigo. Entre los primeros se encuentran algunas regiones italianas, donde el 50% de los ahorros generados gracias a los biosimilares se destinan a aumentar el presupuesto para medicamentos innovadores. Entre los segundos destaca Alemania, donde algunas regiones emplean sanciones en función de la diferencia entre el presupuesto logrado del mercado.<sup>51</sup>

## 4.4 POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES IMPLEMENTADAS EN DIEZ PAÍSES DE LA OCDE

En este apartado se detallan las pautas de evaluación, financiación y fomento de los biosimilares que se están llevando a cabo en diez de los principales países de la OCDE, y que se resumen en la Tabla 12.



### POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN ESPAÑA

En España, los biosimilares son fundamentalmente de uso hospitalario, y su adquisición se realiza normalmente a través de compras directas y concursos públicos (por área terapéutica). Los Comités Farmacoterapéuticos son quienes deciden qué biológicos incluir en los formularios del hospital<sup>52</sup>.

Conforme a la legislación actual, la prescripción de un medicamento biológico debe ser por marca, y el médico debe incluir en la receta la denominación comercial y número de lote del medicamento. En estos casos, la ley obliga a que se respeten las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad<sup>53</sup>.

Así, en España, la intercambiabilidad es posible, pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente o siguiendo la política establecida en el centro asistencial y procurando mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas. Por su parte, está prohibida la sustitución de productos biotecnológicos por parte del farmacéutico, las comisiones de farmacia u otras instancias similares, en ningún ámbito asistencia, sin autorización expresa del facultativo prescriptor<sup>54</sup>.

En general, los biosimilares no son sometidos a evaluación económica, siendo el impacto presupuestario el elemento de valor más utilizado en la práctica real<sup>55</sup>. Ante la falta de instituciones que evalúen el grado de innovación de los nuevos medicamentos a nivel central, algunas CCAA, como Cataluña, han puesto en marcha sus propios comités de evaluación, que establecen una serie de criterios (como el análisis coste-efectividad) para la utilización de los biosimilares, con el objetivo de garantizar la equidad y accesibilidad a los nuevos tratamientos oncológicos. Desde el Ministerio de Sanidad se han realizado algunos avances en esta línea, por ejemplo a través de los informes de posicionamiento terapéutico, que permiten disponer de información sobre la eficacia y seguridad comparada de los medicamentos, aunque no incorporan ninguna información económica<sup>11</sup>.

Respecto a su precio, actualmente los medicamentos biosimilares están sometidos al régimen de precios de referencia de la Ley 29/2006 de Garantías y el RD 177/2014 de Precios de Referencia. Los biosimilares están sometidos a un descuento promedio del 30% sobre el precio del biológico de referencia<sup>52,56</sup>.

Distintas regiones españolas han ido introduciendo progresivamente políticas de apoyo a los biosimilares desde el lado de la demanda. Varias CCAA han incorporado directrices y cuotas de prescripción de biosimilares, vinculadas a algunas ventajas tales como un mayor acceso a formación o a ciertos beneficios financieros dentro de la propia organización interna<sup>50,51</sup>. La patronal de biosimilares ha publicado documentos de posición para informar al público general y a los prescriptores sobre los biosimilares<sup>57</sup>.







## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN PORTUGAL

Portugal destaca por haber aplicado durante los últimos años una profunda estrategia de fomento de los biosimilares a nivel nacional, y actualmente se sitúa como uno de los países con mayor penetración de estos productos.

En Portugal, el precio de los biosimilares se fija tomando como referencia los precios promedio de otros 3 países europeos (España, Francia y Eslovaquia). Su reembolso público sigue el mismo esquema que los biológicos de referencia, es decir, debe estar basado en acuerdos de entrada gestionada adaptados en función de los precios y las cuotas de mercado de ambos medicamentos. Desde la reforma implementada en 2015, el precio del biosimilar debe situarse al menos un 20% por debajo del precio del biológico de referencia (frente al 30% que se aplica a los genéricos), y su precio se somete a revisiones anuales<sup>58,59</sup>.

La reforma de 2015 también implicó un fortalecimiento de la evaluación a la que se someten los medicamentos en el país, incluyendo los biosimilares. Desde entonces, no sólo se evalúa el valor terapéutico y económico de los fármacos, sino también otras dimensiones del valor tecnológico, con un mayor impulso a la monitorización del uso y a los acuerdos de riesgo compartido<sup>60</sup>.

La agencia portuguesa del medicamento (Infarmed) se ha situado a favor de la intercambiabilidad de los biosimilares, abogando por su uso como primera opción, siempre que sea posible, en pacientes naive en todas las indicaciones para las que se admitan, publicando un documento al respecto con orientaciones dirigidas a profesionales sanitarios<sup>61,62</sup>. En cuanto a la intercambiabilidad en pacientes que ya hayan iniciado un tratamiento con un biológico de referencia, la agencia considera que el cambio debe cumplir con un periodo mínimo de tiempo (de al menos 6 meses) para garantizar la trazabilidad, y que debe ser consensuado con los servicios clínicos implicados, respetando el principio de precaución y de acuerdo con las indicaciones terapéuticas para cada situación concreta<sup>58,63</sup>. Por su parte, la sustitución automática de biosimilares a nivel farmacéutico no está permitida en el país, aunque no existe ninguna regulación legal específica al respecto<sup>43,58</sup>.

La agencia lusa asegura que la introducción de biosimilares ha fomentado la competencia con los productos biológicos de referencia, lo que se ha traducido en una disminución de los precios de ambos fármacos, contribuyendo a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. De hecho, un estudio estimó que la introducción de biosimilares en el país ha permitido reducir el gasto en biológicos entre un 50 y un 70%<sup>61</sup>.

En 2016, los reguladores portugueses aprobaron una estrategia nacional con todos los hospitales del país, con el objetivo de aumentar el potencial de ahorro de los biosimilares, optimizando los recursos disponibles para facilitar la financiación de nuevas innovaciones.

Una de las medidas contenidas en esta estrategia es el estableciendo de una cuota mínima de uso de biosimilares del 20% aplicable a todos los hospitales del país<sup>64</sup>. Actualmente, la tasa media de penetración de los biosimilares se sitúa alrededor del 33%, aunque existen notables diferencias entre centros, ya que 12 de los 39 hospitales públicos portugueses no superan la cuota del 20%<sup>63</sup>. Infarmed dispone de un portal web con información sobre cuotas de utilización de biosimilares desagregadas por hospital, región y principio activo, que pretende ayudar a monitorizar la utilización de los medicamentos en el medio hospitalario<sup>65</sup>.





## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN ALEMANIA

Alemania es uno de los países europeos con mayor recorrido de los medicamentos genéricos. También es uno de los entornos más favorables para los biosimilares dentro de Europa, donde representan cerca del 60% del mercado nacional de biológicos<sup>66</sup> (56% para epoetinas, 59% para G-CSF, 11% para la hormona del crecimiento en 2014)<sup>28</sup>.

En este país los biosimilares están sometidos, desde la reforma sanitaria de 2011, a un proceso regulatorio abreviado, según el cual, al no ser considerados un nuevo principio activo, el G-BA y el IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) no necesitan evaluar su beneficio clínico adicional, sino que pueden incluirlos directamente en el mismo grupo de precios de referencia de nivel 1 que su comparador.

La libre fijación de precios de los medicamentos imperante en Alemania está restringida por la aplicación del sistema de precios internos de referencia, que se fija por grupos terapéuticos. Sometidos a este sistema, los precios de los biosimilares no serán en principio muy diferentes a los de sus comparadores. Por ejemplo, para las hormonas de crecimiento, el G-BA alemán decidió que el biosimilar y su biológico de referencia eran intercambiables, y les fijó el mismo precio de referencia<sup>67</sup>.

La penetración de los biosimilares en el mercado alemán ha sido sustancial, debido a distintos factores<sup>47</sup>. Por un lado, el cálculo del precio de referencia genera precios elevados de los medicamentos, lo que posteriormente incentiva una mayor entrada al mercado cuando existen pocos competidores genéricos<sup>68,69</sup>. Por otro lado, a menudo se negocian descuentos confidenciales de precio entre los pagadores y los fabricantes, así como exenciones de copagos a los pacientes (normalmente, del 10% del precio, con topes máximos), lo que aumenta los incentivos médicos a prescribirlos<sup>70</sup>.

Las grandes aseguradoras sanitarias (hay unas 250 Krankenkassen en el país) tienen capacidad para negociar descuentos con las empresas, teniendo una notable influencia sobre las decisiones locales de prescripción y dispensación<sup>52</sup>. El Federal Healthcare Committee alemán también negocia descuentos para fomentar el uso de biosimilares. Por ejemplo, en 2007 aumentó el descuento de Binocrit desde el 15% hasta el 33%, y el biosimilar obtuvo un 30% de su cuota de mercado<sup>56</sup>.

Un elemento diferencial de Alemania es que cuenta con una sólida política de fomento del acceso a los biosimilares. Aunque también cuenta con normas contrarias a la sustitución de biosimilares (son salvedades para algunos grupos específicos<sup>50</sup>), establece cuotas específicas de prescripción a nivel local/regional (que oscilan entre el 10% y el 50%), objetivos presupuestarios en los ámbitos regionales y clínicos, control de las pautas de prescripción y multas potenciales a los médicos/centros si no se cumplen los objetivos propuestos. Por ejemplo, si un médico excede su presupuesto anual en un 125%, deberá reembolsar la diferencia entre su presupuesto final y el 115% del presupuesto objetivo, a no ser que cuente con una justificación adecuada para dicho déficit<sup>47,71,72</sup>. Las sanciones han sido aplicadas en distintas regiones<sup>72</sup>.

Asimismo, para generar una mayor confianza sobre los biosimilares, los reguladores alemanes cuentan con canales de comunicación regulares con los prescriptores, a través de foros de discusión, cartas de información señalando sus ventajas y cartas personales de concienciación sobre su uso<sup>51,73</sup>.



## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN EL REINO UNIDO

El Reino Unido cuenta con un entorno favorable para los biosimilares, una cultura sobre genéricos asentada y unos precios de lanzamiento de los fármacos relativamente elevados. Sin embargo, las cuotas de mercado de los biosimilares son inferiores a las de otros países de su entorno<sup>74,75</sup>.

En este país, referente en evaluación económica, la evaluación de los biosimilares se realiza generalmente, al igual que para el resto de biológicos, a través del Multiple Technology Appraisal Programme. Bajo este esquema, los principales criterios de decisión son la efectividad clínica y la relación coste-efectividad frente a sus productos de referencia en la indicación considerada (y, desde 2017, la magnitud del impacto presupuestario)<sup>76,77</sup>. Sin embargo, si los estudios clínicos han demostrado una equivalencia en efectividad entre el biosimilar y su comparador, se aplica el análisis de minimización de costes, y el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomienda el uso del más barato<sup>22</sup>.

El NICE no emite recomendaciones de uso entre los biosimilares y los originales, sino que únicamente recomienda la prescripción por nombre comercial, y deja la elección bajo la responsabilidad del clínico, que puede cambiar el tratamiento biológico si lo considera conveniente en cada caso particular, siempre que asegure la seguridad del paciente y su adecuada monitorización<sup>78</sup>. En cambio, no está permitida la sustitución automática de biológicos por parte de la farmacia sin consultar al prescriptor<sup>43,52</sup>.

Dado el potencial ahorro de recursos que pueden suponer los biosimilares, especialmente en enfermedades crónicas, el NICE contempla algunas excepciones para agilizar su acceso al mercado, tales como la consideración de "resúmenes de evidencia"<sup>79</sup>, utilizando la documentación aportada previamente por productos biológicos de referencia o similares<sup>80</sup>. Para asegurar la farmacovigilancia de los biosimilares, la agencia reguladora británica apoya que se utilicen registros de pacientes donde se reporten los posibles efectos adversos del tratamiento y mejoren el compromiso de clínicos, pacientes y fabricantes en el proceso<sup>76</sup>.

En el Reino Unido no se aplica el sistema de precios de referencia<sup>68</sup>. Tampoco existen unas pautas especiales de financiación y reembolso de los biosimilares, sino que éstos también están regulados por el PPRS (Pharmaceutical Price Regulation Scheme), el sistema voluntario entre el Ministerio de Sanidad y ABPI (Association of British Pharmaceutical Industry) que regula los beneficios de las empresas, fijando un precio máximo de reembolso<sup>81</sup>.

Por lo tanto, en la práctica, los biosimilares son tratados como genéricos complejos de marca, y su precio también debe ser acordado con el Ministerio de Sanidad. Sin embargo, dado que su desarrollo es más complicado y costoso que el de los genéricos, se les suele permitir un mayor margen de precio que a éstos con respecto a sus productos de referencia. Por su parte, al igual que ocurre con el resto de medicamentos, a no ser que aparezcan en la lista negativa de reembolso, los biosimilares serán reembolsados al 100% si su precio ha sido aprobado<sup>82</sup>.

Respecto a las medidas específicas de promoción de los biosimilares en UK, se han identificado distintas iniciativas, como la fijación de cuotas de prescripción para médicos de atención primaria, la monitorización de las pautas de prescripción o incentivos financieros a clínicos<sup>50</sup>. Además, se han llevado a cabo campañas de formación de información, publicándose una serie de ejemplos de casos reales de introducción de biosimilares en centros sanitarios, con el fin de servir a otros centros como referencia, ayudándoles a determinar los recursos, costes y tiempos que podría suponer la implementación del programa en su entorno<sup>52,76</sup>.





## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN FRANCIA:

Francia también cuenta con una legislación que regula expresamente la sustitución de biosimilares por parte de la farmacia hospitalaria, pero es uno de los países europeos más activos con los pacientes naive. Así, según la ley de Salud Pública aprobada en diciembre de 2013 (Artículo 47), se permite sustituir los biosimilares al inicio del tratamiento, siempre y cuando el biosimilar pertenezca al mismo grupo que el biológico prescrito y el prescriptor no haya especificado que se trata de un producto no sustituible. En cambio, no está permitido cambiar el tratamiento a pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento con un determinado biológico<sup>43</sup>.

En general, Francia cuenta con un mercado potencialmente favorable a los biosimilares, dado el elevado volumen de ventas que alcanzan los biológicos en comparación con otros países, pese a que por otro lado el país cuenta con un estricto sistema de regulación de precios y descuentos obligatorios para los biosimilares<sup>43</sup>.

En este país, los genéricos no requieren evaluación previa para ser reembolsados, ya que se presume la correspondencia de su valor terapéutico con el fármaco de referencia. Así, los medicamentos genéricos se benefician de la misma tasa de reembolso (15%, 30%, 65%) que los medicamentos de referencia. Sin embargo, esta norma no es aplicable a los biosimilares, que se consideran distintos de los medicamentos genéricos. En este caso, los biosimilares sí necesitan ser específicamente evaluados de manera individual por la Comisión de Transparencia para determinar su valor y su inclusión en la lista de medicamentos reembolsables<sup>67</sup>.

En relación a su fijación de precio, los biosimilares se someten al mismo proceso que el resto de medicamentos innovadores. Para poder ser reembolsados, deben primeramente solicitar su inclusión en la lista de fármacos reembolsados por la Seguridad Social. Posteriormente, el Comité Economique des Produits de Santé emite su decisión al respecto, basado en la opinión del Haute Autorité de Santé – HAS sobre el valor terapéutico absoluto (SMR) del producto. La tasa de reembolso se decide posteriormente en base al valor terapéutico añadido del fármaco (ASMR), la gravedad de la enfermedad<sup>67</sup>. Los biosimilares tienen la opción de acogerse a un procedimiento abreviado, bajo el cual se les asigna el mismo SMR que el original y un nivel de beneficio adicional nulo (ASMR de nivel V)<sup>83</sup>.

Con la entrada de biosimilares, se exigen recortes en el precio de los originales de al menos el 10% en el ámbito hospitalario y del 15%-20% en el ámbito comunitario. En los hospitales, el precio de los biosimilares debe ser igual o inferior al del producto de referencia, y en las farmacias debe ser entre un 25% y un 35% inferior<sup>83</sup>. En la práctica, se observa que a los biosimilares se les está aplicando un menor diferencial de precios que a los genéricos<sup>52</sup>. Así, la diferencia promedio de precios frente a sus productos de referencia es del 30%, frente al promedio del 60% observado entre los genéricos y los medicamentos de marca<sup>67</sup>.

Una de las políticas específicas de fomento de los biosimilares que más se aplican en Francia es el establecimiento de ciertos objetivos presupuestarios de gasto a nivel tanto nacional como regional, para beneficiar la introducción de biosimilares en el mercado<sup>73,83</sup>, así como los incentivos financieros a nivel de farmacia (con márgenes independientes del precio de los fármacos dispensados)<sup>50</sup>.





## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN ITALIA

Italia ha sido tradicionalmente un país con una baja penetración de genéricos, y hasta 2009 también contaba con una de las menores cuotas de biosimilares, si bien la situación cambió durante los últimos años, e Italia se está convirtiendo en un referente en biosimilares<sup>26,43,66</sup>. De hecho, la AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) los contempla como una opción terapéutica cuyo balance riesgo-beneficio es idéntico al de los originales, y defiende su importancia para ayudar a racionalizar el gasto público<sup>84</sup>. Actualmente, el país está inmerso en un proceso de reordenación y clarificación normativa de los biosimilares, con el fin de fomentar su uso.

En 2013, la AIFA publicó un primer informe conceptual sobre biosimilares, donde reconocía que la intercambiabilidad por parte de los prescriptores podía producirse tanto en pacientes naive como ya en tratamiento<sup>85</sup>, aunque recomendaba prescribirlos si existía un beneficio económico claro para el sistema sanitario<sup>86</sup>. En junio de 2016 publicó un segundo informe<sup>87</sup>, donde no hace ya ninguna referencia explícita a la intercambiabilidad en pacientes naive, y simplemente establece que este tipo de prácticas son una posibilidad que debe ser decidida por el clínico prescriptor, abriendo la posibilidad a un mayor uso de los biosimilares, también entre los pacientes ya en tratamiento<sup>88,89</sup>.

Por su parte, en la mayor parte de regiones italianas, la sustitución automática de biosimilares no está permitida<sup>90</sup>. El artículo 59<sup>11</sup> del borrador de ley presupuestaria para 2017 va más allá y precisa que no está permitida, ni entre el original-biosimilar ni entre dos biosimilares<sup>91</sup>.

Respecto a su proceso de financiación y reembolso, la Comisión Científica de la AIFA evalúa su valor clínico y define su nivel de reembolso público<sup>92</sup>. La ley establece que los biosimilares pueden situarse automáticamente en la misma clase de reembolso que su producto original sin ninguna negociación de precios sólo si el precio propuesto es conveniente de una manera obvia. En este sentido, la AIFA establece distintas categorías de innovación en función de las necesidades médicas no cubiertas, el valor terapéutico añadido y la calidad de la evidencia clínica<sup>93</sup>, las cuales se asocian a distintos porcentajes de descuento mínimo sobre el precio del original. Si se les aplican ciertos descuentos prefijados, se les puede someter a un proceso de acceso rápido al mercado<sup>94</sup> (de 60 días en vez de 180). En la práctica, a los biosimilares menudo se les aplican unos descuentos más flexibles que a los genéricos (se estima que de entre el 15% y el 22% del precio del original)<sup>52,56</sup>.

Por su parte, el acceso a los biosimilares se produce mayoritariamente a través de compras públicas, sobre las cuales la ley presupuestaria para 2017 establece nuevas reglas<sup>43</sup>. Así, se especifica que dos productos con diferentes sustancias activas pueden no estar incluidas en el mismo lote de compra, incluso aunque presenten con las mismas indicaciones terapéuticas. También se contempla que, cuando haya más de tres fármacos con la misma sustancia activa, los procedimientos de compra deben contemplar acuerdos marco con todos los fabricantes. Para racionalizar el coste, se establece que los pacientes tendrán que ser tratados con uno de los tres primeros medicamentos listados en el acuerdo, sobre la base del menor coste o mejor coste-efectividad, si bien los médicos seguirán teniendo libertad para prescribir otros fármacos no contemplados en el acuerdo para asegurar la continuidad del tratamiento. El proceso podrá reabrirse a la competencia si durante su vigencia expira la patente de uno de los fármacos contenidos en el acuerdo<sup>95</sup>.

Respecto a las políticas de fomento de los biosimilares, existen cuotas regionales y locales de uso de los biosimilares (para filgrastim, somatropin y epoetina), si bien éstas no son obligatorias. Destaca la iniciativa de algunas regiones italianas, que introdujeron un sistema donde el 50% de los ahorros generados gracias a los biosimilares se destinó a aumentar el presupuesto para medicamentos innovadores y mejorar la estructura del hospital<sup>50,51</sup>.





## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN DINAMARCA

Dinamarca cuenta con una política coherente de medicamentos genéricos, que se traduce en unas elevadas cuotas de mercado de estos productos<sup>96</sup>. El regulador (la Agencia Danesa del Medicamento) decide qué genéricos son recomendados como sustitución de los de marca, y fija el reembolso público alrededor de ellos<sup>97</sup>.

Así, se promueve la prescripción de genéricos a través del uso de guías y bases de datos de información que comparan la relación coste-efectividad de los distintos medicamentos, pero no se acompañan de incentivos o sanciones al cumplimiento de dichas guías, ni existen presupuestos de prescripción<sup>98</sup>. En este país rige la libertad de fijación de precios de los medicamentos, si bien el reembolso público puede ser automático o condicional, y existen topes anuales de reembolso público per cápita<sup>99</sup>.

Dinamarca también cuenta con una política favorable a la introducción de biosimilares, cuya adopción está siendo rápida y sostenible<sup>51,52</sup>. Estos productos se administran de manera tanto ambulatoria como hospitalaria, siendo los concursos públicos la forma de acceso más habitual a los hospitales<sup>100</sup>.

Además, se ha creado un consejo nacional de uso de medicamentos hospitalarios de alto coste (Rådet For Anvendelse Af Dyr Sygehusmedicin, RADS), formado por clínicos, farmacéuticos y farmacólogos, que planifica la introducción de los biosimilares por áreas clínicas (por ejemplo, en reumatología, gastroenterología y dermatología), emitiendo directrices o recomendaciones de uso, una planificación de los tiempos del proceso y material educativo para profesionales clínicos y pacientes<sup>101,102</sup>. En este país, las cuotas de prescripción de los biológicos son uno de los mecanismos de impulso que más se están utilizando<sup>100</sup>.

Este comité también establece que todos los pacientes son elegibles para ser tratados con el biosimilar, concluyendo que los originales y los biosimilares son intercambiables, a no ser que por la salud del paciente se decida lo contrario<sup>51,102</sup>. Este enfoque del biosimilar como primera opción de tratamiento se aplica más ampliamente a partir de 2014, para influir en la prescripción de biosimilares<sup>103</sup>. Por su parte, no se permite la sustitución directa por parte del farmacéutico, con algunas excepciones para los biológicos duplicados<sup>100</sup>. Por otro lado, Dinamarca es de los pocos países europeos donde los médicos no están obligados legalmente a prescribir por principio activo<sup>100</sup>.

Por otro lado, en 2015 los reguladores sanitarios (la Agencia del Medicamento y el Ministerio de Sanidad) daneses aprobaron un plan de acción específico para asegurar el control de los nuevos genéricos y biosimilares en el país. El plan, que se implementará conjuntamente con los agentes del sistema, contempla actividades específicas de monitorización a nivel de producto, esfuerzos de información para mejorar el entendimiento de los profesionales sanitarios y el lanzamiento de soluciones digitales en hospitales para facilitar el reporte de efectos adversos, entre otras medidas<sup>101,104</sup>.

Respecto a su financiación, el precio de los biosimilares también es establecido libremente por sus fabricantes, si bien posteriormente los reguladores les aplican unos descuentos sustanciales, sin ninguna regla especial de reembolso. De hecho, Dinamarca se caracteriza por ser uno de los países europeos que mayores descuentos de precio ha aplicado a los biosimilares (un 70% en el caso de infliximab y un 53% para filgrastim)<sup>52,74</sup>.



## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN ESTADOS UNIDOS

Aunque Estados Unidos es el mayor mercado de medicamentos biológicos y, por lo tanto, el país donde los biosimilares pueden tener un mayor impacto económico, su acceso está siendo mucho más lento que en Europa.

Hasta la fecha, sólo se han comercializado seis biosimilares: Zarxio® (filgrastim) en 2015, Inflectra® (infliximab), Erelzi® (etanercept) y Amjevita® (adalimumab) en 2016 y Renflexis® (infliximab) y Cyltezo® (adalimumab) en 2017<sup>105</sup>. No obstante, se prevé un auge de estos productos, con al menos 50 en proceso de revisión por parte de la FDA<sup>106</sup>.

En EEUU, los biosimilares o follow-on biologics se regulan bajo una legislación específica (The Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA), contenida en la reforma sanitaria (sección 351(k) de la Patient Protection and Affordable Care Act) de 2010<sup>33</sup>.

El BPCIA establece un sistema de autorización abreviado de los biosimilares, que aporta una mayor agilidad y otras ventajas a los medicamentos si éstos demuestran ser intercambiables por sus biológicos de referencia. Para ello, debe demostrarse, caso a caso, que ambos productos son muy similares en términos de componentes químicos inactivos, sin diferencias clínicamente significativas en términos de pureza, seguridad y potencia, y que el cambio entre productos no producirá ningún riesgo adicional en términos de seguridad o eficacia. En enero de 2017, la FDA (Food and Drug Administration) publicó un borrador de directrices para la industria sobre consideraciones para demostrar la intercambiabilidad de los biosimilares con sus productos de referencia<sup>107</sup>.

Una vez que la FDA determina si el biosimilar es “intercambiable” por el original, los gobiernos regionales tienen potestad para regular, en su ámbito de aplicación, la sustitución de un biológico original por un biosimilar. Hasta la fecha, más de 20 estados han aprobado ya legislación o normas administrativas para regular la sustitución de estos productos por parte de los farmacéuticos, siempre que el médico no indique lo contrario<sup>108</sup>. Asimismo, en general el farmacéutico debe informar al paciente del cambio, notificárselo por escrito al médico y mantener durante al menos un año un registro con las sustituciones realizadas.

El precio de los biosimilares se sitúa por debajo de los biológicos originales. Por ejemplo, Zarxio se introdujo en el mercado estadounidense con un descuento del 15% sobre el precio del original<sup>106</sup>. Sin embargo, los biosimilares reembolsados por Medicare (programa sanitario federal para mayores de 65 años) cuentan con la ventaja de ser reembolsados al precio del mismo más una prima del 6% del precio promedio de venta del biológico original, práctica establecida con el fin de reducir los incentivos a prescribir los biológicos más costosos<sup>109,110</sup>.

Entre las políticas de fomento de los biosimilares que realizan los estados se encuentra la recomendación de los Centers for Medicare and Medicaid Services de asesorar a médicos y farmacéuticos sobre la adecuada prescripción y dispensación de biosimilares, para maximizar su uso<sup>109</sup>.





## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN AUSTRALIA

Hasta la fecha, en Australia se han aprobado 9 medicamentos biosimilares para infliximab, epoetina, filgrastim, etanercept, folitropina e insulina glargina<sup>111</sup>.

Australia aprobó en 2008 una regulación específica sobre biosimilares, basada en los principios desarrollados anteriormente en Europa<sup>56</sup>. En 2015 se actualizaron dichas directrices, según las cuales, para todo biosimilar registrado en el país, el producto de referencia debe ser un biológico ya registrado y comercializado en Australia por un periodo sustancial y con cierto volumen de uso, para poder disponer de datos aceptables sobre su seguridad y eficacia en las indicaciones aprobadas<sup>112</sup> de la agencia.

La Therapeutic Goods Administration (TGA) es el ente que evalúa y aprueba los medicamentos en este país. En el caso de los biosimilares, evalúa la comparabilidad de sus datos clínicos y no clínicos con respecto a los productos de referencia. Una vez autorizados, se someten al Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), un sistema que reembolsa el coste de los fármacos aprobados en función de la relación coste-efectividad del fármaco y de los beneficios que suponga a los pacientes<sup>113</sup>.

En Australia, los biológicos son administrados principalmente en hospitales, aunque también se permite su uso en farmacias comunitarias. Al igual que en algunos países europeos, los hospitales australianos también realizan concursos públicos para su compra y aplican descuentos por compras al por mayor, si bien el PBS reembolsa el precio original<sup>56, 113</sup>.

Al igual que ocurre en muchos países europeos, en Australia opera un sistema de precios de referencia, según el cual los productos no innovadores deben demostrar ventajas de precio sobre los originales<sup>113</sup>. Actualmente, los biosimilares cubiertos por el PBS mantienen una reducción promedio del 16% con respecto al precio de su producto de referencia<sup>114</sup>.

Australia utiliza una denominación propia para los biosimilares, a los que aplica un prefijo (sim(a)) seguido de un código de 3 letras para cada biosimilar, con el fin de distinguirlo de los biológicos originales<sup>56</sup>. Sin embargo, el TGA ha anunciado que está revisando su política de denominación de los mismos<sup>115</sup>.

Actualmente, en Australia se permite la intercambiabilidad por parte del clínico<sup>114</sup>. No se permite la sustitución automática de los biosimilares por parte del farmacéutico si el prescriptor ha especificado una marca concreta, marcando la casilla que prohíbe la dispensación de una marca diferente de la prescrita<sup>113</sup>. En caso contrario, el farmacéutico puede sustituir el biológico prescrito, con el consentimiento del paciente, sin necesidad de contar con la autorización expresa del médico<sup>116</sup>.

Las autoridades sanitarias australianas presentaron en 2015 una iniciativa (The Biosimilar Awareness Initiative), dotada con 20 millones de dólares para apoyar durante tres años actividades de concienciación y confianza en el uso de biosimilares por parte de médicos y pacientes<sup>117</sup>. La iniciativa engloba distintas actividades educativas e informativas para mejorar el entendimiento sobre los biosimilares y potenciar su creciente papel sobre las opciones de tratamiento durante los próximos años.







## POLÍTICAS SOBRE BIOSIMILARES EN JAPÓN

Japón desarrolló en 2009 un proceso regulatorio específico para los biosimilares o follow-on biologics, alineado con los criterios fijados en la UE y en Australia<sup>118</sup>. Desde entonces, en este país se han aprobado un total de 7 medicamentos biosimilares (tres para filgrastim, uno para epoetina, infliximab, insulina y somatropina)<sup>41,119</sup>.

En Japón, el Ministerio de Sanidad es el principal órgano regulatorio encargado de la evaluación y aprobación de los medicamentos (también de los biosimilares), mientras que la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos (PMDA) es el ente que se encarga de revisar las autorizaciones de comercialización y post-autorización.

Con la nueva regulación, se creó una nueva categoría de medicamentos bajo prescripción aplicable específicamente a los biosimilares<sup>120</sup>, y que sigue las directrices del International Committee on Harmonization (Q5E sobre el proceso de fabricación y la evaluación de la comparabilidad, y Q6B sobre la comparabilidad de los estudios).

Estas directrices establecen, entre otros muchos puntos, que no siempre es obligatorio aportar estudios comparativos de estabilidad con los biológicos de referencia<sup>121</sup>. Además, el producto de referencia debe estar previamente aprobado en el país, y se exige un plan robusto de gestión de riesgos y de seguimiento post-autorización<sup>119</sup>. La dosis y ruta de administración del biosimilar deben ser los mismos que los de su producto de referencia, pero su formulación puede ser distinta.

Posteriormente, los reguladores mejoraron el proceso recortando notablemente los tiempos del proceso de aprobación, pasando de 21 a 12 meses para los productos estándar y de 12 a 9 meses para los productos prioritarios<sup>118</sup>.

Por otro lado, a los biosimilares se les aplica una fórmula especial para determinar su precio, estableciendo una prima del 10% sobre los genéricos estándar, en función de los datos cualitativos y cuantitativos obtenidos en los ensayos clínicos<sup>120</sup>. En la práctica, se observa que el precio de reembolso del biosimilar suele situarse en el 70-80% del precio del biológico de referencia<sup>56,123</sup>. Japón establece descuentos progresivos anuales sobre el precio inicial de los medicamentos, que también se aplican a los biosimilares.

En Japón no se permite la sustitución del biosimilar por su producto de referencia, y se especifica que la intercambiabilidad entre ambos debe evitarse si el paciente ya está en tratamiento<sup>56,122</sup>.

Los reguladores japoneses están desarrollando un plan para reducir los precios de los biosimilares y los genéricos, con el objetivo de aumentar la cuota de mercado de los mismos hasta el 60% a finales del año fiscal 2017<sup>124</sup>. El plan incluye esquemas de remuneración a prescriptores, hospitales y farmacias para fomentar el uso de los biosimilares, así como reducciones de precio del 30% frente a los productos de referencia.

»»» **Tabla 12. Resumen de las políticas nacionales de evaluación, financiación y fomento de los biosimilares en los países de la OCDE.**

País	Intercambiabilidad y Sustitución		Evaluación Económica de Biosimilares	Proceso de Financiación y Reembolso de Biosimilares				Políticas de Fomento de Biosimilares
	Intercambiabilidad (Por parte del prescriptor)	Sustitución (Por parte del farmacéutico)		Tipo de Proceso	SPR Biosimilares	Descuentos de precio	Aspectos clave	
<b>España</b>	Sí, bajo su conocimiento y autorización expresa.	No permitida por ley sin una autorización expresa del prescriptor.	No	Estándar	Sí	Sí (-30%)	*La reforma de 2014 del SPR incluye la creación de grupos de biosimilares. *Reducciones de precio del 30% con respecto a los biológicos de referencia.	Indicaciones de prescripción. Beneficios financieros dentro de la organización. Sesiones de formación.
<b>Italia</b>	Principio de continuación del tratamiento. Sustitución recomendada para pacientes naïve, pero se deja a criterio del médico.	No	Sí	Abreviado	Sí	Sí (al menos -20%)	*Acceso rápido al mercado (60 días) si se aplica al biosimilar un descuento preespecificado en función de sus ventas. *En caso contrario, se requieren negociaciones completas de P&R con AIFA (180 días) y, cómo los genéricos deben fijar su precio al menos un 20% por debajo del original.	El 50% de los ahorros generados por los biosimilares se destinan a aumentar el presupuesto dedicado a medicamentos innovadores.
<b>Alemania</b>	Normalmente no recomendado, excepto para algunos grupos específicos de biosimilares	No	No	Abreviado	Sí	Sí (Individuales y confidenciales)	*Los biosimilares no son sometidos a evaluación de su beneficio por parte del GBA. *Los biosimilares y sus originales pueden ser incluidos en el mismo grupo de precios de ref. de nivel 1	Cuotas variables por regiones y asociaciones locales de médicos (10-50%) Objetivos de presupuesto regional o para médicos. Monitorización de las pautas de prescripción médica. Canales de comunicación con los prescriptores. Sanciones sobre la diferencia entre el presupuesto objetivo y el logrado si se supera el 125% del objetivo.
<b>UK</b>	Sí, siempre que asegure la seguridad del paciente y su adecuada monitorización.	No	Sí	Estándar	No	Sí	*Los biosimilares son sometidos al Múltiple Technology Appraisal Programme del NICE (Inglaterra) *Se aceptan modelos de minimización de costes.	Publicación de experiencias reales en centros sanitarios que sirvan a otros como referencia.
<b>Francia</b>	Principio de continuación del tratamiento. Sustitución solo para pacientes naïve.	Se permite cierto grado de sustitución para pacientes naïve, si no hay oposición clínica, pero no una vez comenzado el tratamiento.	Sí	Estándar	Sí	Sí	*Los biosimilares son analizados individualmente por la Comisión de Transparencia, en base a su valor terapéutico añadido y gravedad de la enfermedad. *Diferencial de precio con los originales del 30%, frente al 60% de los genéricos.	Objetivos de gasto a nivel regional y nacional.

Continúa...

Viene de la página anterior

País	Intercambiabilidad y Sustitución		Evaluación Económica de Biosimilares	Proceso de Financiación y Reembolso de Biosimilares				Políticas de Fomento de Biosimilares
	Intercambiabilidad (Por parte del prescriptor)	Sustitución (Por parte del farmacéutico)		Tipo de Proceso	SPR Biosimilares	Descuentos de precio	Aspectos clave	
<b>Dinamarca</b>	Sí, ya que se definen como intercambiables. A menudo se recomienda el uso del biosimilar, a no ser que haya razones clínicas en contra.	No, salvo para biológicos duplicados.	Sí, pero no abligatoriamente	Estándar	No	Sí (hasta -70%)	*Se introducen en los hospitales a través de concursos públicos y se les aplican importantes descuentos de precio. *Grupos multidisciplinares emiten directrices de uso por patologías.	
<b>Suecia</b>	No recomendado, excepto para productos incluidos en la lista de sustitución (mismo productor). El cambio es posible bajo la responsabilidad de médicos.	No	Sí	Estándar	No	No	*El TLV evalúa todos los medicamentos sujetos a reembolso por el Pharmaceutical Benefit Scheme. *Se requiere un modelo de minimización de costes vs la marca original.	Control del presupuesto objetivo. Incentivos regionales su se alcanzan los objetivos de prescripción.
<b>EEUU</b>	Sí, si la FDA lo declara intercambiable.	Distintas normas regionales. Normalmente sí, a no ser que el clínico especifique lo contrario, informando al paciente y registrando los casos durante 1 año.	No	Abreviado	No	Sí	*Legislación específica contenida en la reforma sanitaria de 2010, con procedimiento abreviado. *Medicaid reembolsa el precio del biosimilar más el 6% del precio del original.	Políticas regionales: campañas de información a médicos y farmacéuticos, asesoramiento a través de comités terapéuticos.
<b>Australia</b>	Sí, bajo su conocimiento y autorización expresa.	No, sin la autorización expresa del prescriptor.	Sí	Estándar	Sí	Sí (por compras al por mayor)	*Regulación específica aprobada en 2008 y actualizada en 2013. *En promedio, precio del original.	
<b>Japón</b>	No. Se recomienda no cambiar el tratamiento una vez que ha comenzado.	No	Sí	Estándar	Sí	Sí	*Reforma regulatoria de 2009. *Diferencial de precio del 20-30% con respecto al biológico de referencia.	

**Fuentes:** Elaboración propia a partir de Foxon (2015)<sup>94</sup>, Dylst (2012)<sup>66</sup>, Fuhr (2015)<sup>56</sup>, Eur. Biopharmaceutical Enterprises (2015)<sup>43</sup>, IMS (2014)<sup>75</sup>, EvaluatePharma (2015)<sup>125</sup>, WHO (2016)<sup>102</sup>, IMS (2016)<sup>51</sup>, Eur. Lawyer's Conference (2016)<sup>99</sup>, Rovira (2011)<sup>52</sup>, Infarmed<sup>58</sup>, Rémuzat (2017)<sup>50</sup>



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp).
2. DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO. (2001).
3. Diario Oficial de la Unión Europea. DIRECTIVA 2003/63/CE DE LA COMISIÓN. (2003).
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP/437/04 Rev 1, 2014).
5. WHO. WHO | Similar biotherapeutic products. WHO (2016). Available at: [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar\\_biotherapeutic\\_products/en/](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/). (Accessed: 28th November 2016)
6. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japon. Guidelines for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics. (2009). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>
7. Government of Canada, H. C. Revised Guidance Document: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). (2015). Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs.html>
8. EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications.
9. European Commission. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. (2016).
10. Sekhon, B. S. & Saluja, V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 1, 1–11 (2011).
11. Alerany, C, Armellini, A, Bosó, V & Calvo, G. Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: calidad sostenible. (Fundación Gaspar Casal, 2014).
12. Nowicki, M. Basic Facts about Biosimilars. *Kidney and Blood Pressure Research* 30, 267–272 (2007).
13. Zelenetz, A, Ahmed, I, Braud, EL, Cross, J D & Davenport-Ennis, N. NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific and Patient Safety Perspectives. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 9, S1–S22 (2011).
14. Blackstone, E A & Fuhr, J P. The Economics of Biosimilars. *Am Health Drug Benefits* 6, 469–478 (2013).
15. Schacht, W. H. & Thomas, J. R. Follow-On Biologics: Intellectual Property and Innovation Issues. in (Library of Congress, Congressional Research Service, 2007).
16. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47, 20–33 (2016).
17. Almirall, M. Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares. *JANO* 1661, (2007).
18. Barei, F., Pen, C. L. & Simoens, S. From generic to biosimilar drugs: why take an innovative pace? *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 13, 21–27 (2012).
19. Grabowski, H. G., Ridley, D. B. & Schulman, K. A. Entry and competition in generic biologics. *Manage. Decis. Econ.* 28, 439–451 (2007).
20. United States Federal Trade Commission. Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition. (2009).
21. Nickisch, K. & Bode-Greuel, K. M. NPV modelling for the selection of value-creating biosimilar development candidates. *Journal of Commercial Biotechnology* 19, (2013).
22. Simoens, S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res* 3, 29–36 (2011).
23. McCamish, M. & Woollett, G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 3, 209–217 (2011).



24. Smart Pharma Consulting. Global Biosimilar Drugs Market Outlooks. Specific focus on the French market. (2015).
25. European Medicines Agency (EMA). Find a medicine. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
26. Morelli, G. Biosimilars: Evolution and trends. IMS HEALTH. Available at: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/lifetime-trends-in-biopharmaceutical-innovation>
27. Generics and Biosimilars Initiative. Use of biosimilars in Europe differs across countries. (2014). Available at: <http://www.gabionline.net/Reports/Use-of-biosimilars-in-Europe-differs-across-countries>
28. IMS Health. The Impact of Biosimilar Competition. (2015).
29. IMS Institute for Healthcare Informatics. The impact of biosimilar competition in Europe. (2017).
30. ACUERDO SOBRE LOS ASPECTOS DE LOS DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL RELACIONADOS CON EL COMERCIO. (1994).
31. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. (2014).
32. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). (2009).
33. US Food and Drug Administration. Information on Biosimilars. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>.
34. Grabowski, H., Long, G. & Mortimer, R. Implementation of the Biosimilar Pathway: Economic and Policy Issues. *Seton Hall L. Rev.* 41, 511 (2011).
35. U.S. Food & Drug Administration, C. for D. E. and. Guidances (Drugs) - Biosimilars. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm290967.htm>. (Accessed: 30th November 2016)
36. Krishnan, A., Mody, R. & Malhotra, H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars* (2015). Available at: <https://www.dovepress.com/global-regulatory-landscape-of-biosimilars-emerging-and-established-peer-reviewed-article-BS>. (Accessed: 28th November 2016)
37. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japon. Current status of Japanese Regulation and Development on Biologics. (Preview by MARS UNIVERSAL VIEWER). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000152369.pdf>
38. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japon. Revision of Marketing Approval Application. (2009). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153677.pdf>
39. Arato, T. Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges. *Br J Clin Pharmacol* 82, 30–40 (2016).
40. Wang, J. & Chow, S.-C. On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products. *Pharmaceuticals (Basel)* 5, 353–368 (2012).
41. Bas, T. G., Oliu Castillo, C., Bas, T. G. & Oliu Castillo, C. Biosimilars in Developed and Developing East and Southeast Asian Countries: Japan, South Korea, and Malaysia. Overview, Evolution, and Regulations Assessment. *BioMed Research International*, BioMed Research International 2016, (2016).
42. OECD. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. (2008).
43. European Biopharmaceutical Enterprises. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals? – Results from the EBE 2014 biological medicines policy survey. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 4, 17–24 (2015).
44. Jorgensen, J. & Kefalas, P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy* 3, (2015).
45. Espín, J & Rovira, J. Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. (2007).



46. Engelberg, A B, Kesselheim, A S & Avorn, J. Balancing Innovation, Access and Profits - Market Exclusivity for Biologics. *N Engl J Med* 361, 1917–1919 (2009).
47. Mestre-Ferrandiz, J., Towse, A. & Berdud, M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *Pharmacoeconomics* 34, 609–616 (2016).
48. European Commission (Enterprise and Industry). What you need to know about biosimilar medicinal products. A consensus information document. (2013).
49. Jørgensen, K. K. et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 389, 2304–2316 (2017).
50. Rémuzat, C. et al. Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states. *Journal of Market Access & Health Policy* 5, 1307315 (2017).
51. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. (2016).
52. Rovira, J., Espín, J., García, L. & Oly de Labry, A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andalusian Sch Pub Health* 30, 1–83 (2011).
53. 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 (2015).
54. AEMPS. Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor. (2009).
55. Paris, V & Belloni, A. Value in Pharmaceutical Pricing. (2013).
56. Fuhr, J, Amitabh, C, Romley, J & Shih, T. Product naming, pricing, and market uptake of biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 4, 64–71 (2015).
57. Asociación Española de Biosimilares. Biosim. Biosim (2017). Available at: <http://www.biosim.es>
58. Infarmed, PPRI, WHO. Portugal. Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2016. Special topic: pricing and reimbursement policies for biosimilars.
59. Infarmed. Relatório de Atividades do Sistema Nacional de Avaliação de tecnologias de Saúde (SiNATS). (2015).
60. Portuguese Association for Hospital Development. New NTA and Prices & Reimbursement system (SiNATS) in Portugal: impact on the reimbursement of oncologic medicines. (2015).
61. Infarmed. Comunicado de imprensa. Biossimilares tratam com a mesma eficácia e segurança e reduzem despesa entre 50% e 80%. (2016). Available at: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1119657/12080351.PDF/08332334-4419-4248-95c5-0b4c2ff4ef0c>
62. TempoMedicinaOnline. Infarmed recomenda substituição de medicamentos biológicos por biossimilares. (2016). Available at: <http://www.tempomedicina.com/noticias/31075>.
63. Riesgo, M. Portugal exige a los hospitales una cuota mínima para los biossimilares del 20%. *www.elglobal.net* (2016). Available at: <http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/portugal-exige-a-los-hospitales-una-cuota-minima-para-los-biossimilares-del-20-XM529356>. (Accessed: 9th January 2017)
64. Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Productos de Saúde. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>.
65. Medicamentos biossimilares - INFARMED, I.P. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/farmacia-hospitalar/medicamentos-biossimilares>. (Accessed: 9th January 2017)
66. Grabowski, H. Biosimilar Competition: Lessons from Europe and Prospects for the US. (Office of Health Economics, 2014).
67. TaylorWessing. Reimbursement of biosimilars. (2013).
68. Dylst, P. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 1, 127–131 (2012).



69. Stargardt, T., Schreyögg, J. & Busse, R. Arzneimittelfestbeträge: Gruppenbildung, Preisberechnung mittels Regressionsverfahren und Wirkungen. *Das Gesundheitswesen* 67, 468–477 (2005).
70. Herr, A & Suppliet, M. Co-payment exemptions and reference prices: an empirical study of pharmaceutical prices in germany. (University of York, 2011).
71. Generics and Biosimilars Initiative. Policies and legislation. Available at: <http://www.gabionline.net/Country-Focus/Germany/Policies-and-Legislation>.
72. Schreyögg, J., Henke, K.-D., Busse, R. & others. Managing pharmaceutical regulation in Germany: overview and economic assessment. (Citeseer, 2004).
73. Lepage-Nefkens, I, Gerkens, S, Vinck, I & Piérart, J. Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium. (KCE Report 199, 2013).
74. Biosimilars in Europe - Quintiles. Available at: <http://www.quintiles.com/microsites/biosimilars-knowledge-connect/biosimilars-by-region/europe>
75. IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. (2014).
76. NICE. Biosimilar medicines. Key therapeutic topic. (2016).
77. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Consultation on changes to technology appraisals and highly specialised technologies | NICE technology appraisal guidance | NICE guidance | Our programmes | What we do | About | NICE. (2017). Available at: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/consultation-on-changes-to-technology-appraisals-and-highly-specialised-technologies>
78. NHS England. What is a biosimilar medicine? (2015).
79. NICE. NICE's biosimilar position statement. (2015).
80. NICE. Evaluating biosimilar medicines. News and features. (2015). Available at: <https://www.nice.org.uk/news/article/evaluating-biosimilar-medicines?unlid=>
81. Department of Health & ABPI. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. (2013).
82. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilar policies in the UK. (2012).
83. Simon Kucher & Partners. Strategy & Marketing Consultants. Payer's price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market. (2016).
84. Pani, L. Sustainable Innovation: Medicines and the Challenges for the Future of our National Health Service. (Edra, 2016).
85. AIFA. AIFA Position Paper Farmaci Biosimilari. (2013). Available at: <http://www.aifa.gov.it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>
86. Casadei, G. Italy's final position paper on biosimilars and new price and reimbursement pathway. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2, 106–107 (2013).
87. IHS Markit. Italy's AIFA outlines challenge of 'sustainable innovation', proposes important pro-biosimilars change. Available at: <https://www.ihsmarkit.com/country-industry-forecasting.html?ID=10659115910>. (Accessed: 26th January 2017)
88. AIFA. Second Concept Paper" on biosimilars. Available at: <http://www.biosimilarslawblog.com/2016/06/23/aifa-publishes-second-concept-paper-on-biosimilars/>.
89. Inside EU Life Sciences. Italian Medicines Agency Publishes New Concept Paper on Biosimilars. (2016). Available at: <https://www.insideeulifesciences.com/2016/08/03/italian-medicines-agency-publishes-new-concept-paper-on-biosimilars/>
90. Casadei, G. Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo? *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2, 11–19 (2013).
91. Tasoni, L. Upcoming Changes to Italy's Biosimilar Landscape. *Inside EU Life Sciences*. Covington (2016). Available at: <https://www.insideeulifesciences.com/2016/11/30/upcoming-changes-to-italy-biosimilar-landscape/>



92. Scalzo, A. L. et al. Italy: Health System Review. (European Observatory on Health System and Policies, 2009).
93. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232. N<sup>o</sup> Det 519/2017.
94. Foxon, G, Fox, G & Craddy, P. Are EU payers adapting biosimilar pricing and reimbursement approval processes to optimize healthcare savings?
95. The pharma letter. Italian Finance Bill for 2017: Important news regarding biosimilars. Available at: <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/the-italian-finance-bill-for-2017-important-news-regarding-biosimilars-606496176.html>
96. European Generic Medicines Association. How to increase patient access to generic medicines in European healthcare systems. (2009).
97. Olejaz, M. et al. Denmark. Health system review. Health Systems in Transition 14, (2012).
98. Generics and Biosimilars Initiative. Policies and Legislation Posted 04/06/2014 Denmark. (2014). Available at: <http://www.gabionline.net/layout/set/print/Country-Focus/Denmark/Policies-and-Legislation>
99. European Lawyer's Conference on Pharmaceutical and Health Care Affairs. Pricing and Reimbursement Questions. (2016).
100. KCE. Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium.
101. Lunddahl, B. Pharmacovigilance on biologicals and biosimilars: a Danish perspective. Generics and Biosimilars Initiative Journal 5, (2016).
102. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2016. Special topic: pricing and reimbursement policies for biosimilars in Denmark. (2016).
103. AMGEN. Trends in Biosimilars Report. Our next chapter in healthcare. (2016).
104. Danish Medicines Agency. Danish Pharmacovigilance update No. 1 Vol 7. (2016).
105. Center for Drug Evaluation and Research. List of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations to Date. (2017).
106. PricewaterhouseCoopers. HRI's top ten health industry issues of 2016. Issue 9: biosimilars. PwC Available at: <http://www.pwc.com/us/en/health-industries/top-health-industry-issues/biosimilars.html>. (Accessed: 18th August 2016)
107. US Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product. Guidance for Industry. Draft Guidance. (2017).
108. United States - Biosimilars Knowledge - Quintiles. Available at: <http://www.quintiles.com/microsites/biosimilars-knowledge-connect/biosimilars-by-region/usa>. (Accessed: 30th June 2016)
109. Noronha, P, Farber, D & Shakow, J. CMS Issues Guidance on Reimbursement for Biosimilars under Medicare and Medicaid. (FDA & Life Sciences Practice Group, 2015).
110. Bhatnagar, S. Biosimilars: Unpacking Complex Issues. An Alliance for Health Reform Toolkit (2015).
111. Australian Government Department of Health. Which biosimilar medicines are available in Australia? (2017).
112. Administration, A. G. D. of H. T. G. Regulation of biosimilar medicines. Therapeutic Goods Administration (TGA) (2015). Available at: <https://www.tga.gov.au/publication/evaluation-biosimilars>. (Accessed: 3rd June 2016)
113. Power, D. Licensing and prescribing biosimilars in Australia. Generics and Biosimilars Initiative Journal 2, (2013).
114. Owen, J & Currey, R. Australian Government embarks on push for growth of Biosimilars. Bird & Bird (2016). Available at: <https://www.twobirds.com/en/news/articles/2016/australia/australian-government-embarks-on-push-for-growth-of-biosimilars>





115. Australian Government, Department of Health. How are biosimilar medicines assessed and monitored? (2017).
116. Australian Government Department of Health. Who chooses whether the biosimilar medicine or the reference biological medicine is used? (2017).
117. Australian Government Department of Health. Biosimilar Awareness Initiative. (2017).
118. Krishnan, A, Mody, R & Malhotra, H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars* 5, 19–32 (2015).
119. Kumar, R. & Sigala, S. Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. *Journal of Pharmacovigilance* 04, (2016).
120. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan. (2015).
121. Evaluation and Licensing Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics. (2009).
122. Challand, R., Gorham, H. & Constant, J. Biosimilars: Where We Were and Where We Are. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 24, 1154–1164 (2014).
123. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Japan wants to stimulate generics and biosimilars. (2010). Available at: <http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/Japan-wants-to-stimulate-generics-and-biosimilars>
124. Goodwin. Japan Announces Proposed Plan to Reduce Biosimilar and Generic Drug Prices. Goodwin Procter BioSimilar Blog (2016). Available at: <http://www.bigmoleculewatch.com/2016/02/03/japan-announces-proposed-plan-to-reduce-biosimilar-and-generic-drug-prices/>. (Accessed: 18th August 2016)
125. EvaluatePharma. Evaluate Biosimilar Analysis. (2015).
126. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar guidelines. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC-0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC-0b01ac058002958c)

La regulación y financiación de los medicamentos  
biosimilares en la OCDE