

El irresistible ascenso del mercado de los biosimilares

*Néboa Zozoya González y Almudena González Domínguez.
Weber.*

Introducción

Durante las últimas décadas, los medicamentos biológicos han supuesto una revolución terapéutica que se podría comparar a la de las vacunas o los antibióticos en su momento. Los biológicos han revolucionado el tratamiento de enfermedades graves y debilitantes como la diabetes, las enfermedades autoinmunes o el cáncer, entre otras.

El número de fármacos biológicos ha aumentado exponencialmente gracias a los avances en la biotecnología, y hoy en día son una parte indispensable del arsenal terapéutico. Sin embargo, esta innovación también ha supuesto un incremento de coste para el sistema sanitario. Generalmente, un biológico es en promedio un 25% más caro que un medicamento no biológico, y además a menudo se utiliza de forma crónica (1).

En 2006, la entrada de los biosimilares al mercado europeo abrió un nuevo escenario. Una vez expiradas las patentes de los biológicos originales, los biosimilares vinieron a generar mayor competencia en el mercado, induciendo los precios a la baja, ayudando a controlar el coste y aumentando la disponibilidad de tratamientos biológicos. Sin embargo, en los últimos años, estamos asistiendo a una segunda revolución en este campo, con el lanzamiento en 2013 de los primeros biosimilares de moléculas más complejas, como son los anticuerpos monoclonales.

A lo largo de estas páginas exponemos la situación actual en torno a los biosimilares, para que el lector conozca su definición, impacto, problemática, puntos de debate y hacia donde podrían ir las tendencias futuras.

¿Qué son los biosimilares?

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) define un medicamento biosimilar como “un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original ya comercializado, llamado producto de referencia, cuya patente ha caducado”, tras al menos 10 años de comercialización (2). Podría parecer, por tanto, que los biosimilares se asemejan a los genéricos, y en cierto modo es así, pero con algunas salvedades importantes.

Para empezar, los medicamentos biológicos, a diferencia de los fármacos tradicionales obtenidos a través de síntesis química, son moléculas complejas de gran tamaño producidas o extraídas a partir de una fuente biológica, como microorganismos, fluidos o tejidos de origen vegetal, animal o humano. Su fabricación tiende por ello a ser más compleja que la de moléculas de origen químico: la mayoría de biológicos se fabrican mediante biotecnología, a menudo utilizando sofisticados sistemas celulares y tecnología de ADN recombinante. Un punto clave es que, al ser fabricados por organismos vivos, la sustancia activa de los biosimilares, al igual que ocurre con el biológico de referencia, tiene un grado inherente de variabilidad natural (2). De este modo, debido a esta variabilidad natural de la fuente biológica y al proceso de fabricación exclusivo de cada fabricante, pueden ocurrir pequeñas diferencias entre el biosimilar y el biológico de marca, al contrario de lo que sucede con los medicamentos de síntesis química. Algunos autores lo ejemplifican aludiendo a que los biosimilares son “como un hermano gemelo, pero no un clon” del biológico de referencia (3).

Así, a diferencia de los genéricos, por su composición y peso molecular, los biosimilares tienen el potencial de inducir ciertas reacciones inmunes

no deseadas (inmunogenicidad). Por ello, durante su fabricación se realizan estrictos controles para garantizar que las diferencias con el medicamento de referencia no sean clínicamente significativas en términos de seguridad o eficacia (2).

Normativa vigente

La EMA fue el primer regulador a nivel mundial en establecer una vía específica de autorización de comercialización para los biosimilares, en 2005, convirtiéndose, junto con la OMS, en un marco de referencia para otros muchos países (4). Así, Estados Unidos estableció en 2010 una legislación específica para biosimilares, allí denominados follow-on biológicos, que incorpora un proceso abreviado de autorización y otras ventajas en términos de tamaño muestral requerido, intercambiabilidad y extrapolación de indicaciones (5, 6).

Según la actual directiva europea, para que un medicamento biosimilar sea aprobado, debe testar su equivalencia con el biológico original mediante un estudio de comparabilidad, donde se demuestre que las diferencias físico-químicas entre ambos no inciden en el perfil beneficio/riesgo, lo que permite afirmar que el principio activo de ambos medicamentos es, en esencia, el mismo. Una vez demostrada su bioequivalencia o biosimilitud, y tras presentar un plan de gestión de riesgos, estos fármacos pueden beneficiarse de parte de la evidencia clínica ya generada por el biológico original, acortando el tiempo y coste de desarrollo. Una vez autorizado, el biosimilar es un medicamento biológico más.

En Europa, la autorización de los biosimilares se realiza a través de un procedimiento centralizado, mientras que la regulación de aspectos como la intercambiabilidad y/o sustitución de estos medicamentos es competencia de cada Estado miembro.

Intercambiabilidad y sustitución

La intercambiabilidad de fármacos 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. Por su parte, el concepto de sustitución se refiere a la práctica de dispensación de un medicamento diferente al prescrito por el médico por parte de la farmacia, y sin consultar al prescriptor (7).

En Europa, los Estados miembro tienen potestad para decidir cómo afrontar el potencial intercambio terapéutico y sustitución de los biológicos de referencia por sus biosimilares, y son 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. En la mayor parte de los países europeos, la intercambiabilidad por el biosimilar está permitida, bajo la responsabilidad del facultativo, y en países como Italia, Dinamarca o Portugal, está incluso recomendada para pacientes naive que comienzan el tratamiento. En España, la intercambiabilidad en pacientes bajo tratamiento es posible, pero siempre bajo el conocimiento y la autorización expresa del médico o siguiendo la política del centro asistencial, y procurando mantener siempre la trazabilidad del producto (1). Con los medicamentos tradicionales, no existe el problema de la inter-

cambiabilidad entre el medicamento de marca y el genérico porque son copias idénticas y, por lo tanto, no se espera un perfil distinto de eventos adversos. En cambio, con los biosimilares ha habido reticencias por parte de los prescriptores, alegando problemas de seguridad para el paciente, sobre todo cuando se trata de estructuras moleculares más complejas. En este sentido, distintas asociaciones médicas, como ESMO-European Society for Medical Oncology, han declarado que la decisión de cambiar de tratamiento debe ser tomada por el médico, tras un entendimiento profundo del producto, y asegurando que el paciente ha sido adecuadamente informado y monitorizado de manera continua (8).

Respecto a la sustitución automática por biosimilares por parte del farmacéutico, 9 de los 28 Estados europeos la prohíben expresamente, entre ellos el Reino Unido, Italia o España, mientras que Estonia, Letonia y Polonia la permiten (9, 10). En Francia y Alemania la sustitución se permite, pero bajo ciertas restricciones (1). En España, los medicamentos biológicos deben prescribirse por marca comercial para garantizar una correcta farmacovigilancia y trazabilidad. Por lo tanto, la sustitución automática no está permitida en ningún caso en la farmacia comunitaria, y los biosimilares no pueden sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización previa del médico prescriptor. Por su parte, el paciente tiene derecho a estar informado y a participar en la decisión sobre su tratamiento (11). Es en el ámbito hospitalario donde actualmente se está centrando la discusión, en el seno de las comisiones farmacoterapéuticas.

Los biosimilares en cifras

El gasto en biológicos a nivel mundial se ha ido incrementando año a año, desde los 46.000 millones de dólares en 2002 hasta alcanzar los 221.000 millones de dólares en 2017 (12). Así, los biológicos suponen una parte creciente del gasto en medicamentos. En Europa, se estima que actualmente los medicamentos biológicos representan el 27% del valor de las ventas totales de fármacos, debido en gran medida a los anticuerpos monoclonales (13). En España, los biológicos supusieron en 2011 un gasto de 2.800 millones de euros, lo que representó el 30% del gasto global en medicamentos del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el 46% del gasto hospitalario en fármacos (14). Se prevé una tendencia alcista en el futuro.

Europa es actualmente la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados (43 biosimilares, de 15 principios activos). Prácticamente la mitad de ellos han sido aprobados en 2017 y 2018 (15). Esta situación contrasta con la de Estados Unidos donde, hasta la fecha, sólo se han aprobado 11 medicamentos biosimilares de 8 principios activos (6 de ellos durante el último año) (16). En España, actualmente están autorizados 36 biosimilares de 13 principios activos, aunque sólo el 55% de ellos están comercializados (17). La mayor parte son de uso hospitalario.

La penetración en el mercado de los biosimilares difiere enormemente entre países. Así, las cuotas de mercado de los biosimilares de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) oscilaban en 2016 entre el 82% de Noruega y el 2% de Suiza. En países como Finlandia, Bulgaria y Polonia, los biosimilares de la eopetina alfa prácticamente han sustituido a sus biológicos de referencia, mientras que en otros como Suiza o el Bélgica no alcanzan ni una cuota del 10% (18).

La disparidad en las cuotas de mercado de los biosimilares también se produce entre áreas terapéuticas. Por ejemplo, en Europa, los biosimilares suponían en 2016 el 88% en el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el 62% en las epoetinas, el 39% en las hormonas del crecimiento humano (HCH), el 24% en los anti-TNF, el 12% en la folitropina alfa y el 5% en insulina glargina. En España, estas cuotas se

situaban en el 83%, 60%, 30%, 19%, 21% y 4%, respectivamente (18). Los biosimilares de hospital alcanzan mayores cuotas que los pocos biosimilares que se dispensan a través de oficinas de farmacia comunitaria.

Las divergencias no sólo se producen entre moléculas y países, sino también entre regiones de un mismo país. Dentro de España, en junio de 2017, la penetración del biosimilar de infliximab alcanzaba el 80% en algunas Comunidades Autónomas, mientras que en otras sólo se llegaba al 16% (19). Actualmente, la penetración global de los biosimilares ha alcanzado el 48% en la Comunidad de Madrid, el 39% en la Comunidad Valenciana y el 37% en Castilla y León (20–22). La variabilidad también se produce entre centros de una misma región. Por ejemplo, en 2014, varios hospitales de la Comunidad de Madrid no usaban biosimilares, mientras que en otros el uso se encontraba ya en torno al 60-70% (23).

Impacto económico de los biosimilares

El impacto económico de los biosimilares sobre el sistema sanitario se produce fundamentalmente a través de dos vías. Por un lado, pueden generar un ahorro directo de recursos por el hecho de venderse a un precio inferior al del biológico de referencia. El diferencial de precios concreto varía de país a país y entre moléculas, oscilando en Europa generalmente entre el 6% y el 37% (18). Además, en muchos casos a esto se une la aplicación de descuentos sobre las compras, que en países como Dinamarca pueden llegar hasta el 70% (9).

Pero, además, los biosimilares introducen competencia en el mercado, alterando la situación de privilegio previa de sus competidores, lo que a menudo acaba induciendo una bajada de los precios de estos, permitiendo al sistema racionalizar en mayor medida el gasto. De hecho, se estima que los precios por tratamiento diario se han reducido entre un 4% y un 27%, en función del área terapéutica (18).

En nuestro país, según el RD-Ley 16/2012, el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea (24) y, generalmente, a los biosimilares se les aplica un descuento promedio del 30% (25). No obstante, en los biosimilares de uso hospitalario, que son la mayoría, el precio abonado suele ser todavía menor, en función del acuerdo logrado individualmente con el centro hospitalario o a nivel de Comunidad Autónoma. Por área terapéutica, el descuento varía entre un 12% en G-CSF y un 40% en las insulinas (18). Esto contrasta con la reducción de precio del 80% que alcanzan los genéricos frente a sus comparadores (26, 27).

Distintos estudios han tratado de aproximar la magnitud de los ahorros totales producidos por los biosimilares. A nivel internacional, un trabajo estimó el impacto de tres grupos de biosimilares en ocho países europeos, entre ellos España. Según este estudio, el potencial ahorro de los biosimilares en la UE se situaría entre los 11.800 y los 33.400 millones de euros acumulados en el periodo 2007-2020; en España cifran el ahorro entre los 300 y los 2.800 millones de euros (28). Por otro lado, según un estudio de IMS Health, el uso de los biosimilares en cinco países europeos implicaría un ahorro de unos 15.000 millones de euros entre 2015 y 2020 (29). Cuando se añade a EEUU, el impacto se incrementaría hasta los 49.000-98.000 millones en el periodo.

Uno de los pocos estudios realizados hasta la fecha para España, y que contempla prácticamente todos los biosimilares que se comercializarán en nuestro país hasta 2020, estima que los biosimilares generarían un ahorro aproximado de 2.450 millones de euros entre 2009 y 2020. Este ahorro equivaldría al 1,3% del gasto farmacéutico total del SNS durante

dicho periodo. Por tipo de biosimilares, los anti-TNF representarían la mayor proporción del ahorro generado, con el 55% del total. Sólo la introducción del biosimilar de infliximab permitiría un ahorro acumulado de 427 millones de euros (un 17,5% del total). El estudio confirma la importancia de la competencia generada por los biosimilares, ya que el 78% del ahorro estimado entre 2009 y 2016 se debe a la bajada de precios de los biológicos originales (30).

Políticas de fomento de los biosimilares

Los países de nuestro entorno han fomentado el uso de biosimilares a través de distintas medidas de impulso, tanto desde el lado de la oferta como de la demanda (9, 10, 31). Desde el lado de la oferta, el foco se ha centrado en su sistema de fijación de precios, en la aplicación de reducciones de precio sobre el biológico de referencia y en sus procesos de adquisición (31). A menudo, los biológicos se introducen en el mercado a través de concursos públicos, ya sean exclusivamente de ámbito hospitalario (como ocurre en España, Francia o Italia) o también extra-hospitalario (como en UK o Dinamarca).

Sin embargo, para ser más efectivas, este tipo de políticas deben ir acompañadas de medidas específicas desde el lado de la demanda, como pueden ser la fijación de cuotas de prescripción, la monitorización de las pautas de prescripción, los incentivos financieros a prescriptores, farmacéuticos y pacientes, la inclusión en guías de práctica clínica, la prescripción por INN o acciones de formación e información, además de las ya citadas normas sobre sustitución e intercambiabilidad de biosimilares (1, 31).

Cada vez es más común el establecimiento de cuotas específicas de prescripción de biosimilares, a nivel hospitalario, ligadas a incentivos financieros. Por ejemplo, en Alemania los objetivos son variables entre regiones, oscilando entre el 10% y el 50%, y se aplican sanciones económicas en función de la diferencia entre el presupuesto logrado y el inicialmente fijado (29, 31). En otros países, los incentivos se formulan en forma de refuerzo positivo. En el Reino Unido, Francia o Noruega se han puesto en marcha acuerdos de riesgo compartido (*gain-sharing*) para incentivar el uso de los biosimilares, a través de los cuales una parte de los ahorros logrados se reinvierten en el propio hospital (32, 33). En algunas regiones italianas, hasta el 50% de los ahorros generados gracias a los biosimilares se destinan a aumentar el presupuesto para medicamentos innovadores. Por su parte, en Suecia, el Reino Unido y algunas regiones españolas, se ofrecen a los médicos prescriptores recompensas financieras si cumplen sus objetivos (31). Otras iniciativas interesantes son la fijación de incentivos financieros a nivel de farmacia en Francia o la publicación de datos reales de uso de los biosimilares en el Reino Unido, que sirven como referencia a otros centros (9).

En España, la mayor parte de las acciones de fomento de los biosimilares se producen a nivel regional, con la subsiguiente heterogeneidad en su concreción y desarrollo. Respecto a la fijación de cuotas de biosimilares, Galicia se ha marcado como objetivo alcanzar el 40%, la Comunidad Valenciana el 45% y Murcia el 50% (especificando que buscará el 100% en pacientes naive y el 10% en Atención Primaria) (34,35). Prácticamente todas las CCAA han puesto en marcha alguna iniciativa en este sentido, destacando las enfocadas a compras centralizadas y formación a profesionales. Las acciones de difusión e información sobre biosimilares suelen estar dirigidas a clínicos y a farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria, y se suelen proveer a través de boletines farmacoterapéuticos, jornadas de actualización, charlas, encuentros y material informativo. Además, son bastantes las CCAA que han declarado su voluntad de impulsar indicadores de prescripción para monitorizar e impulsar la prescripción de los biosimilares en el ámbito hospitalario.

Otros elementos de interés

Para comprender mejor la situación actual en torno a los biosimilares, es preciso considerar también los siguientes aspectos:

Barreras a la incorporación de los biosimilares. Las principales barreras que tradicionalmente han frenado el uso de los biosimilares incluyen el desconocimiento de los profesionales sobre las exigencias científicas y técnicas de estos productos, las dudas iniciales de algunas sociedades científicas sobre su posicionamiento terapéutico, la falta de experiencia en el uso, la desconfianza sobre su eficacia y seguridad, la ausencia de medidas de incentivación de su prescripción y la falta de una normativa específica (1). El riesgo de un posible desabastecimiento de mercado, al menos temporal, también ha sido una de las críticas achacadas a los biosimilares en concursos públicos de ganador único (27).

Debate sobre el cambio de biológico en pacientes bajo tratamiento. Aunque la EMA certifica que los biosimilares son tan eficaces y seguros como sus productos de referencia, tradicionalmente ha habido controversia en este punto entre los clínicos, especialmente para pacientes *switch* y entre distintos biosimilares de un mismo biológico. El creciente número de estudios publicados ha ido despejando dudas sobre los mitos y las realidades del intercambio, demostrando que el cambio de un biológico de referencia a un biosimilar no reduce la eficacia del tratamiento ni aumenta los riesgos de la terapia (36-39). Uno de los más recientes fue un metaanálisis de 90 estudios publicados entre 1993 y 2017 que involucraban a unos 14.225 pacientes tratados con siete entidades moleculares diferentes en 14 indicaciones (37). Sin embargo, siguen existiendo algunas lagunas de información que tendrían que cubrirse con más estudios de farmacovigilancia y seguimiento a largo plazo que ayuden a tomar decisiones (38). Otra cuestión que frecuentemente preocupa a los clínicos es la extrapolación de las indicaciones del medicamento de referencia en el biosimilar sin haber llevado a cabo ensayos clínicos.

Perspectivas de futuro. El mercado de los biosimilares se expandirá notablemente durante los próximos años. Alrededor de un tercio de las sustancias activas introducidas entre 1996 y 2020 serán biológicas, y en 2020, más de 90.000 millones de euros procedentes de la primera generación de *blockbusters* biológicos se abrirán a la competencia (29). Actualmente, más de 700 biosimilares se encuentran en distintas etapas de desarrollo a nivel mundial, con especial foco en el ámbito oncológico (40). El sistema sanitario debe ser consciente de esta realidad para tratar de adaptarse a ello de la mejor forma posible.

Líneas deseables de avance

El conocimiento y la actitud hacia los biosimilares resultan claves. Se ha producido un gran avance en la posición de los profesionales sanitarios acerca de los biosimilares, que en el pasado manifestaban incertidumbre, inseguridad o rechazo a su incorporación a la práctica asistencial. Aquí ha resultado fundamental la posición de distintas sociedades científicas, al explicitar que los biosimilares son medicamentos similares en calidad, seguridad y eficacia a los innovadores, aunque debe asegurarse su trazabilidad para garantizar una correcta farmacovigilancia (41, 42). Para seguir avanzando en la actitud positiva de profesionales y pacientes hacia los biosimilares, y despejar dudas y reticencias, debe profundizarse en su formación e información, identificando los aspectos que generan más incertidumbre y haciendo a estos agentes más conscientes de la oportunidad que representan los biosimilares dentro del sistema sanitario, fomentando al mismo tiempo una mayor comunicación entre ellos (1, 27). En el caso de los clínicos, ofrecerles incentivos tangibles para

fomentar la prescripción de biosimilares podría ser una buena opción. Asimismo, sería necesario contar con información puntual y precisa sobre el grado de implantación real de los biosimilares, que permita monitorizar su desarrollo e impacto.

Por otro lado, se deberían promover protocolos de utilización de los biosimilares en cada una de las áreas terapéuticas, que establezcan criterios claros de utilización, avalados por criterios legales y que eviten decisiones arbitrarias. Se debería avanzar hacia una regulación del intercambio y la sustitución entre biológicos que contemple también la extrapolación de indicaciones y el intercambio entre biosimilares. Asimismo, se debería fomentar un mayor intercambio de datos detallados de utilización entre las distintas CCAA, e identificar las mejores prácticas de cada región.

Para evitar una gran heterogeneidad regional, deberían dedicarse esfuerzos a diseñar una política de fomento de los biosimilares para todo el SNS, impulsada desde el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Asimismo, se necesita contar con una normativa nacional específica en biosimilares que aclare las cuestiones más relevantes sin dar lugar a distintas interpretaciones.

Conclusiones

Los biosimilares llevan más de 10 años en el panorama de la UE, pero todavía no han alcanzado las cuotas de mercado esperadas. La discusión sobre su uso se ha reabierto a raíz de la autorización de los primeros biosimilares de estructura molecular más compleja. El foco del debate ya no se sitúa como antaño en si están bien o mal autorizados o en su equivalencia clínica con los biológicos originales, sino que se ha trasladado a aspectos como la sustitución e intercambiabilidad, la falta de una normativa específica, o el tipo de medidas más adecuadas para fomentar su uso.

Con todo ello, los biosimilares se han convertido en objeto de deseo para muchas Administraciones, ya que pueden llegar a ser una gran oportunidad para los profesionales sanitarios, los pacientes y el sistema sanitario en su conjunto. Introducen competencia en el mercado, generando un ahorro de recursos y posibilitando la liberación de recursos para cubrir otras demandas, permitiendo, teóricamente, que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de los tratamientos más novedosos, o de una manera más temprana (43). Así, en conjunto, los biosimilares son un elemento esencial para favorecer el acceso a la innovación y racionalizar el gasto sanitario, contribuyendo en último término a la eficiencia y sostenibilidad del sistema.

Actualmente, casi todas las CCAA están fomentando medidas de impulso en el uso de los biosimilares, a pesar del actual debate sobre el modo de abordaje. Fijarnos en las buenas prácticas internacionales será sin duda de utilidad, pero no debe perderse de vista que el sistema debe contemplarse en su conjunto y con una visión a largo plazo, con un mejor entendimiento del impacto que suponen las distintas acciones, acompañándose de un marco regulatorio adecuado y robusto que vaya más allá de los vaivenes políticos o de contención temporal del gasto.

Referencias

- (1) Fundación Gaspar Casal. Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: innovación y sostenibilidad. Fundación Gaspar Casal. 2017.
- (2) European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp
- (3) Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. 2011;1(1):1-11.
- (4) 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. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
- (5) US Food and Drug Administration. Information on Biosimilars. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>
- (6) Grabowski H, Long G, Mortimer R. Implementation of the Biosimilar Pathway: Economic and Policy Issues. *Seton Hall Law Rev*. 2011;41:511.
- (7) Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017;77(6):671-7.
- (8) Taberner J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017 16;1(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419210/>
- (9) Zozaya N, Pérez-Camarero S, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Hidalgo Á. La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE. Documento de trabajo 1/2017 de la Fundación Weber; Disponible en: <http://weber.org.es/publicacion/la-regulacion-financiacion-los-medicamentos-biosimilares-la-ocde/>
- (10) Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLOS ONE*. 2017 Dec 28;12(12):e0190147.
- (11) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 239 Orden SCO/2007, 2874 p. 3.
- (12) Gasto global en fármacos biológicos 2002-2017 | Statista. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/636084/gasto-global-en-farmacos-biologicos-2002-2017/> [citado 13 jul 2018].
- (13) Rémuzat C, Dorey J, Cristeau O, Ionescu D, Radière G, Toumi M. Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. *J Mark Access Health Policy*. 2017 Jan 1;5(1):1272308.
- (14) Alerany Pardo C, Pi Corrales G. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
- (15) European Medicines Agency. European public assessment reports. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- (16) U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar Product Information. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm580432.htm>
- (17) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>
- (18) QuintilesIMS. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2017.
- (19) Sanidad y Biosim trabajan para buscar el equilibrio entre precio y cuota de mercado. El Global. 2018 Feb 23; Disponible en: <http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/sanidad-y-biosim-trabajan-para-buscar-el-equilibrio-entre-precio-y-cuota-de-mercado-XN1429541>
- (20) Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad del Servicio Madrileño de Salud. Observatorio de resultados - Portal de Salud de la Comunidad de Madrid. 2018 [citado 19 jul 2018]. Disponible en: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesFicha.aspx?ID=170>
- (21) Portal del Medicamento. Medicamentos Biosimilares: ¿a qué esperamos? Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-esperamos>
- (22) Ruiz-Tagle J. La Comunidad Valenciana alcanza una cuota de penetración de biosimilares del 38,52% en 2017. *www.elglobal.net*. Disponible en: <http://www.elglobal.net/suplementos-y-especiales/biosimilares/la-comunidad-valenciana-alcanza-una-cuota-de-penetracion-de-biosimilares-del-38-52-en-2017-CY1405253>
- (23) GaBI Journal Editor. Improvement in uptake of biosimilars in Spain. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2016 Jun 17;5(2):89-91.
- (24) BOE Num 98. Real-Decreto ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para

garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Disponible en:

<https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>

(25) Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andal Sch Pub Health*. 2011;30:1-83.

(26) Engelberg, A B, Kesselheim, A S, Avorn, J. Balancing Innovation, Access and Profits - Market Exclusivity for Biologics. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1917-9.

(27) Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *Pharmacoeconomics*. 2016;34:609-16.

(28) Hausteiner R, de Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012;1(3-4):120-6.

(29) IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. 2016. Disponible en:

<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>

(30) González A, Ivanova Y, Zozaya N, Jiménez M, Hidalgo Á. La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud. *Doc Trab* 2/2017 Fund Weber. Disponible en: <http://weber.org.es/publicacion/la-introduccion-los-biosimilares-espana-estimacion-del-ahorro-sistema-nacional-salud/>

(31) Rémuzat C, Kapušniak A, Caban A, Ionescu D, Radière G, Mendoza C, et al. Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1307315.

(32) Simon Kucher & Partners. Strategy & Marketing Consultants. Payer's price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market 2016. Disponible en:

http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication2.pdf

(33) Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):690-6.

(34) Diarofarma. Murcia impulsa los biosimilares en sus acuerdos de gestión y se olvida el EFG. [citado 17 jul 2018]. Disponible en:

<https://www.diarofarma.com/2018/03/12/murcia-impulsa-los-biosimilares-acuerdos-gestion-se-olvida-efg>

(35) Diarofarma. Galicia se plantea un 40 por ciento como objetivo en nuevos biosimilares. 2017 [citado 17 jul 2018]. Disponible en:

<https://www.diarofarma.com/2017/12/03/galicia-se-plantea-40-ciento-objetivo-nuevos-biosimilares>

(36) Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, 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*. 2017;389(10086):2304-2316.

(37) Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.

(38) McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *Biodrugs*. 2018;32(1):27-52.

(39) Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 1;41(6):389-405.

(40) Reinke, T. Biosimilars: The Pipeline Seams Seem To Be Bursting. *Managed Care Magazine Online*. 2017. Disponible en:

<https://www.managedcaremag.com/archives/2017/3/biosimilars-pipeline-seams-seem-be-bursting>

(41) SEFH. Documento de posicionamiento de la SEFH sobre los biosimilares. 2015. Disponible en:

https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_puntosclaves_Definitivo.pdf

(42) Declaración conjunta de médicos y pacientes sobre los tratamientos con medicamentos biológicos originales y biosimilares. UIMP; 2017. Disponible en:

https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/01/Declaraci%C3%B3n_conjunta_UIMP.pdf

(43) GfK Market Access on behalf of the European Biosimilars Group. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market. Final Project Report. 2014. Disponible en:

http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/GfK_Final_Report_Factors_Supporting_a_Sustainable_European_Biosimilar_Medicines_Market.pdf

GCS EN LA RED

<http://www.iiss.es/gcs/index.htm>

VISITA EL BLOG DE GCS

<http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com/es/>