

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN EL CENTRO DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

Julio Sánchez Fierro
Vicepresidente 1º de la Asociación
Española de Derecho Sanitario

1. LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS AL FRENTE DE LA INNOVACIÓN SANITARIA

Los medicamentos biológicos son uno de los factores más potentes para la innovación sanitaria. Ofrecen a los pacientes esperanza fundada de recuperar su salud y a los médicos todo un arsenal terapéutico que permite hacer frente a enfermedades que hasta hace poco eran mortales o graves.

Pero los medicamentos biológicos no son una realidad homogénea. Por el contrario, en conjunto constituyen todo un universo, cada uno con propia identidad, con una estructura molecular compleja.

Su origen, las técnicas de elaboración y los mecanismos de acción varían considerablemente.

Una clasificación que ayuda a conocerlos mejor podría ser la siguiente:

Por su origen:

- Murinos
- Quiméricos
- Humanizados

- Humanos
- Conjugados

Por sus efectos:

- Sustitutivos de sustancias existentes en el organismo
- Los bloqueadores
- Los estimulantes
- Los generadores de respuesta inmunológica, etc.

Por su protección jurídica:

- Iniciales o de referencia
- Biosimilares (obtenidos una vez decaída la patente del medicamento biológico inicial)

En todo caso, los biológicos son medicamentos que requieren mucho tiempo de investigación, numerosos ensayos clínicos y cuantiosas inversiones. Por eso, su coste suele ser elevado.

2. A VUELTAS CON EL COSTE DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Para valorar adecuadamente el coste real de estos medicamentos es necesario ir más allá de su coste directo. Hay que considerar también, otros aspectos que son básicos a estos efectos. En especial, hay que tener en cuenta su efectividad y utilidad, sus positivos resultados en salud y su contribución a la disminución de los costes que, cuando no se utilizan estas terapias, se producen para el sistema sanitario por ingresos y reingresos de enfermos con patologías muy graves.

Alrededor de los costes de los medicamentos biológicos y de las mejores vías para abaratarlos y hacerlos más accesibles a los pacientes han venido girando ultimamente los debates.

Para conseguirlo algunos, en España y fuera de nuestro país, han pretendido extender la “doctrina” y la reducción de precios propia de los medicamentos genéricos a los fármacos biológicos similares. Tal equiparación es errónea.

La equivocación es patente, porque unos son químicos y otros de origen orgánico/biotecnológicos. Unos reproducen exactamente el original, en tanto que otros solo pueden parecerse, más o menos, al medicamento inicial.

Pero tampoco aciertan quienes han querido poner freno a los biosimilares, oponiendo a su posible ventaja en precios una supuesta falta de seguridad, calidad y eficacia, argumento este carente de sentido dados los requerimientos y el procedimiento de autorización a cargo de la EMA.

Cuestión muy distinta (a veces ignorada) es que, con independencia de no discutirse la calidad de un biosimilar, desde el punto de vista del médico, más allá de su precio, se considere o no idóneo para el tratamiento a instaurar o a cambiar en un paciente determinado.

Pues bien, las posturas de enfrentamiento entre biológicos iniciales y biosimilares parecen que se han ido suavizando y que se han ido abriendo camino planteamientos más ponderados y mejor fundados. Hay espacio para ambos.

Por eso, es preciso enterrar equívocos y no confundir por más tiempo, genéricos y biosimilares con el pretexto de reducir costos.

Hay que insistir en que los biosimilares nada tienen que ver con medicamentos genéricos. Estos últimos son de origen químico y exactamente iguales que los iniciales o de referencia, en tanto que los biosimilares son de origen orgánico/biotecnológico, cuentan con una estructura molecular mucho más compleja y nunca son idénticos a los medicamentos iniciales. Podrán ser parecidos, pero siempre son distintos.

Quienes perseveran en equiparar biosimilares y genéricos lo hacen fundamentalmente por razones de farmacoeconomía, pero sin suficiente fundamento científico ni técnico. Se mejante posicionamiento recorta la libertad de prescripción y acarrea serios riesgos para los pacientes.

Es cierto que nadie debería cuestionar el legítimo objetivo de reducir el coste de los biológicos, pero no es aceptable

hacerlo “como sea”; esto es, equiparando biosimilares a genéricos.

Ciertamente hay alternativas menos arriesgadas. Sin duda, una de las más transparentes es la competencia en precios, una vez concluida la patente del medicamento original.

De otra parte, es importante dimensionar con medida el alcance de la reducción de precios que podrán ofrecer los biosimilares. Todo apunta a que tal reducción no llegará en ningún caso a la derivada de la introducción de los genéricos (bajadas del 40%).

Incluso la misma industria que fabrica biosimilares se ha apresurado a matizar semejantes ideas. Y ello, porque los biosimilares requieren inversiones mucho más elevadas que las que precisan los genéricos.

Suele estimarse que el lanzamiento de un biosimilar oscila entre 75 y 250 millones de euros y que los ensayos clínicos requieren siete o más años. Nada que ver con los genéricos.

En suma, los biosimilares requieren un importante esfuerzo económico para la Industria fabricante y, por ello, previsiblemente, la reducción se moverá dentro de unos márgenes bastante más estrechos y en función de la competencia en precios.

3. MARCO REGULATORIO DE LOS BIOSIMILARES

Fue la Unión Europea la que dio los primeros pasos a nivel mundial para definir el régimen jurídico de los medicamentos biológicos.

Entre la Directiva inicial (la 2001/83/CE) y la más reciente (Directiva 2012/52/EU) ha ido configurándose un marco regulatorio básico, pero, la referencia normativa fundamental viene representada por las recomendaciones o directrices que viene aprobando la Agencia Europea del Medicamento (EMA), a partir, de 2006 (Ver Anexo).

A este respecto parece oportuno destacar:

- Que la normativa comunitaria ha establecido reglas específicas para los medicamentos biológicos, pero a la luz de los problemas que pudieran generar los medicamentos similares.
- Que la autorización de biosimilares está centralizada en la Agencia Europea (EMA), y
- Que la normativa europea remite a la legislación de cada uno de los Estados Miembros la regulación por la que deba regirse la intercambiabilidad y la sustitución de medicamentos biológicos.

A diferencia de los muy detallados desarrollos normativos comunitarios, la respuesta de los legisladores nacionales en los ámbitos de su competencia está siendo muy lenta, muy desigual y, en ocasiones, poco acertada.

Para tratar de impulsar una salida de este punto muerto y de introducir mayor seguridad jurídica, la Unión Europea ha promovido durante estos últimos años unas conversaciones entre todas las partes interesadas, de las que afortunadamente ha resultado un conjunto de orientaciones, plasmadas en un **documento de consenso (Abril de 2013)**.

A ese consenso se llegó gracias a la Comisión Europea, que sentó en la misma mesa a la industria innovadora, a la de biosimilares, a los representantes de médicos, a los de farmacéuticos y a los de las Asociaciones de Pacientes.

En el documento de consenso se contiene una doble afirmación, fundamental para que los Estados Miembros y los agentes sociales y profesionales se posicionen acertadamente sobre este tema:

- Cuando se cumplen los requisitos de la normativa comunitaria, ha de admitirse que los biosimilares son seguros y eficaces, y
- La sustitución entre medicamentos biológicos es algo que habrá de decidirse caso a caso.

En cuanto a la legislación española, hay que partir de que la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de los

Medicamentos y Productos Sanitarios (artículo 45) reconoce que los medicamentos biológicos son medicamentos especiales, que se rigen por reglas específicas y que fuera de esas especificidades les serán de aplicación la normativa general de los medicamentos convencionales.

Luego la Orden SCO/2874/2007, de 28 de Septiembre, estableció la regla general de no sustitubilidad de los biológicos, aunque permita excepciones siempre que sean autorizadas por el médico.

Más tarde el Real Decreto Ley 16/2012, que introdujo importantes reformas en nuestro sistema sanitario público, se centró en la financiación pública de los medicamentos y en la búsqueda de vías de ahorro para el Sistema Nacional de Salud. Ello llevó a los redactores del Real Decreto Ley a equiparar desacertadamente medicamentos genéricos y biosimilares.

Tal equiparación promovió notable incertidumbre y desorientación, dado que, como ya quedó expuesto, las diferencias entre un tipo y otro de fármacos son sustanciales.

Por eso, hay que saludar como un hecho positivo, que la Ley 10/2013 sobre farmacovigilancia, modificase la redacción que dio el Real Decreto Ley 16/2012 al artículo 86.5 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos de 2006, estableciendo párrafos distintos para genéricos y BIOSIMILARES y disponiendo que la sustitución y la intercambiabilidad de los biosimilares habrán de regirse por reglas específicas. (Ver Anexo).

A la vista de estos preceptos legales, parece evidente que la citada OM de 28 de Septiembre de 2007, al limitarse a excluir la sustitución de medicamentos biológicos, no agota ni mucho menos la regulación que es competencia del Estado español. Así, hace falta regular otros muchos aspectos, entre los que cabe citar los vinculados a la intercambiabilidad, a la continuidad en los tratamientos, a la información del paciente, a la identificación de estos fármacos, a la trazabilidad, a la farmacovigilancia, a las relaciones entre médicos y farmacéuticos, a la constancia en historia clínica, etc.

Pese a tan notorias lagunas, el Gobierno ha anunciado que sobre estas cuestiones se definirá sin prisas y con cautela.

Sin embargo, el Congreso de los Diputados en junio de 2014 pidió, por unanimidad, al Gobierno que aclare la situación y la resuelva de modo acorde con la normativa de la Unión Europea.

De otra parte, en un reciente Foro sobre biológicos (marzo 2015), organizado por Farmaindustria, pudo percibirse que, por el momento, va a persistir la misma indefinición en torno al régimen jurídico de los biosimilares y que entre las autoridades sanitarias va a seguir siendo preocupación central el coste de estos fármacos, su utilidad, su eficacia y el seguimiento postautorización.

Por su parte, las Asociaciones de Pacientes y algunas Sociedades Científicas han reiterado su preocupación por la forma en que pueda implantarse la utilización de los biosimilares. Algunas iniciativas autonómicas recientes justifican sobradamente tal preocupación.

4. OTRAS CONSIDERACIONES EN FAVOR DE REGLAS ESPECÍFICAS PARA LOS BIOSIMILARES.

Pero, más allá de costes y precios, lo fundamental, desde la perspectiva de la práctica clínica, es contar con reglas específicas que garanticen el uso correcto de los medicamentos biológicos, sean originales o biosimilares.

Hace falta un régimen jurídico que asegure al médico prescriptor y al paciente el acceso, la instauración, en su caso, la continuidad del tratamiento farmacológico más adecuado entre los disponibles.

Esto, en primer término, debería comportar que quede excluida de plano la sustitución automática de un biológico (sea inicial o similar) y que ello se deba a razones meramente económicas.

En tales casos la decisión deberá adoptarse caso por caso y corresponder al médico, en tanto que el paciente habría de estar siempre informado de cualquier alteración o cambio.

Es cierto que nuestra legislación excluye la sustitución automática y que es precisa la autorización del médico (Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre de 2007), pero es necesario insistir en este punto a la vista de situaciones derivadas de actuaciones de los comités hospitalarios en materia farmacéutica, de las subastas o de las compras centralizadas.

En LÍNEA con lo señalado anteriormente, cabe decir que entre las asignaturas pendientes de nuestro Derecho positivo figuran las siguientes:

- a) Regular los factores a contemplar para la intercambiabilidad.
- b) Elaborar Guías clínicas y protocolos en colaboración con las Sociedades Científicas.
- c) Definir qué ha de entenderse por continuidad en el tratamiento y como respetarla.
- d) Tener en cuenta la singularidad regulatoria de los anticuerpos monoclonales.
- e) Establecer el procedimiento de notificaciones entre médicos y farmacéuticos.
- f) Anotar con precisión estos tratamientos en la historia clínica digital.
- g) Informar de modo inequívoco al paciente sobre las decisiones que afecten a su tratamiento.
- h) Reforzar la farmacovigilancia y la trazabilidad.
- i) Garantizar el acceso de los pacientes a la innovación terapéutica por encima de artificiales barreras burocráticas
- j) Asegurar la equidad en el tratamiento con biológicos, con independencia del lugar en el que vivan los pacientes.

Fuera de nuestras fronteras, estas y otras cuestiones conexas están siendo ya abordadas. Así se está haciendo, por ejemplo, en Francia, que, en función de una Ley de 23 de Diciembre de 2013, ha creado un grupo de trabajo en el que participan todas las partes interesadas (médicos, farmacéuticos, industria y pacientes).

Sería conveniente que otro tanto se hiciera en España para desarrollar, con el mayor consenso posible, el artículo 86.5 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, que se refiere a la necesidad de las reglas específicas para los biosimilares, y para interpretar, sin incurrir en contradicciones, el confuso artículo 93.2 de la misma Ley, que habla de precios y que, sorprendentemente, mantiene la referencia indiferenciada a genéricos y biosimilares.

5. CONCLUSIONES

A modo de conclusiones habría que señalar lo siguiente:

PRIMERO.- Que la innovación terapéutica que comportan los medicamentos biológicos, sean iniciales o similares, abre unas posibilidades hasta hace poco insospechadas para los médicos y nuevas esperanzas para los pacientes.

SEGUNDO.- Que hay que insistir en las profundas diferencias entre genéricos y biosimilares y rechazar de plano su equiparación.

TERCERO.- Que el sistema de precios de referencia y la formación de agrupaciones homogéneas es algo que chirría con la evidencia que el original y los biosimilares tienen estructuras moleculares heterogéneas.

CUARTO.- Que la competencia es la mejor vía para favorecer la bajada de precios y para garantizar la transparencia en esta materia.

QUINTO.- Que, a día de hoy, nuestro marco regulatorio sobre medicamentos biológicos es insuficiente, porque, en la práctica se limita a excluir la sustitución automática de estos fármacos, a “anunciar” unas reglas de intercambiabilidad, que no acaban de llegar, y a poco más que, en función de lo previsto en el Real Decreto 81/2014, de asistencia sanitaria transfronteriza de 7 febrero de 2014, establecer ciertas menciones de obligatoria inclusión en las recetas (médico prescriptor y prescripción por marca).

SEXTO.- Que sería muy conveniente aclarar la situación de estos fármacos, tal y como señaló la Proposición No de Ley, aprobada por el Congreso de los Diputados en Junio de 2014, haciéndolo en línea con la normativa comunitaria.

SÉPTIMO.- Que, por todo lo expuesto, sería muy útil que el Ministerio competente promoviera la constitución de un Grupo de trabajo a fin de elaborar una propuesta de reglas específicas para los biológicos.

OCTAVO.- Que en dicho Grupo, además de las Administraciones sanitarias, podrían participar, entre otros, representantes de la Industria innovadora, de los fabricantes de biosimilares, de los profesionales sanitarios y de los pacientes.

6. ANEXOS

NORMATIVA COMUNITARIA

DIRECTRICES EUROPEAS DE RELEVANCIA PARA MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

DIRECTRICES GLOBALES PARA BIOSIMILARES

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FP): FECHA DE VIGENCIA (FV)
Medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos	Directriz adoptada CHMP/42882/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos de calidad	Directriz adoptada CHMP/459348/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Medicamento biológico similar	Directriz adoptada CHMP/437/04	FP: Sep 2005 FV: Oct 2005

Fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, EN EL CENTRO DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

DIRECTRICES PARA BIOSIMILARES ESPECÍFICAS POR PRODUCTO

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FD) FECHA DE VIGENCIA (FV)
Medicamentos biológicos similares con hormona foliculo-estimulante recombinante.	Documento conceptual EMA/CHMP/ BMWP/94599/2010	Emitido para consultas Mar 2010
Medicamentos biológicos similares con interferón beta recombinante	Documento conceptual CHMP/ BMWP/86572/10	Emitido para consultas Mar 2010
Medicamentos biológicos similares con anticuerpos monoclonales	Borrador de directriz EMA/CHMP/ BMWP/403543/2010	Emitido para consultas Nov 2010
Medicamentos biológicos similares con eritropoyetinas recombinantes	Directriz adoptada EMA/CHMP/ BMWP/301636/08	FP: Abr 2010 FV: 30 Sep 2010
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con eritropoyetinas recombinantes (Reemplazado por EMA/CHMP/ BMWP/301636/08)	Directriz adoptada CHMP/94526/05	FP: Mar 2006 FV: Jul 2006

Medicamentos biológicos similares con heparinas de bajo peso molecular	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/118264/07	FP: Abr 2009 FV: Oct 2009
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos similares con interferón alfa recombinante	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/102046/06	FP: Jun 2009 FV: Abr 2009
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante	Directriz adoptada CHMP/31329/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con somatropina	Directriz adoptada CHMP/94528/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con insulina humana recombinante.	Directriz adoptada CHMP/32775/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006

Fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (actualización 2011)
Para actualizaciones y revisiones, ver directrices científicas sobre medicamentos biosimilares en la página sobre medicamentos biosimilares de la EMA

OTRAS DIRECTRICES PERTINENTES PARA MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FD) FECHA DE VIGENCIA (FV)
Evaluación de la inmunogenicidad de anticuerpos monoclonales previstos para el uso clínico in vivo	Borrador de directriz EMA/CHMP/BMWP/86289/2010	Emitido para consultas Nov 2010
Comparabilidad de medicamentos derivados mediante biotecnología tras una modificación en el proceso de fabricación – Aspectos no clínicos y clínicos	Directriz adoptada CHMP/BMWP/101695/06	FP: Jul 2007 FV: Nov 2007
Evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas mediante biotecnología	Directriz adoptada CHMP/BMWP/14327/06	FP: Ene 2008 FV: Abr 2008
Comparabilidad de medicamentos con proteínas derivadas mediante biotecnología como principio activo – Aspectos de calidad (Reemplazada por ICH Q5E – CPMP/ICH/5721/03)	Directriz adoptada CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1, CPMP/ICH/5721/03	FP: Dic 2003 FV: Dic 2003
Comparabilidad de medicamentos con proteínas derivadas mediante biotecnología como principio activo – Aspectos no clínicos y clínicos (Reemplazada por CHMP/BMWP/101695/06)	Directriz adoptada CPMP/3097/02	FP: Dic 2003 FV: Jun 2004
Desarrollo de una directriz del CPMP sobre comparabilidad de productos derivados mediante biotecnología	Documento conceptual CPMP/BWP/1113/98	FP: Jun 1998 FV: -

fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (actualizado 2011)
 Para actualizaciones y revisiones, ver directrices identificadoras sobre medicamentos biosimilares
 en la página sobre medicamentos biosimilares de la EMA

NORMAS ESPAÑOLAS DE INTERÉS

LEY 29/2006, DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Artículo 45. Vacunas y demás medicamentos biológicos

1. Las vacunas y los productos biológicos utilizables como medicamentos estarán sujetos al régimen de estos con las particularidades previstas en esta Ley o que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características de aplicación propia.

Artículo 86.5 (modificado por Ley 10/2013, de 24 de julio)

5. Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo de

su agrupación homogénea, y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico.

En el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad.

Artículo 93.2 (modificado por Ley 10/2013, de 24 de julio)

2. Los conjuntos incluirán todas las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración, entre las que existirá incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, al menos una presentación de medicamentos genérico o biosimilar, salvo que el medicamento o su ingrediente activo principal han sido autorizados con una antelación mínima de diez años en un Estado miembro de la Unión Europea, en cuyo caso no será indispensable la existencia de un medicamento genérico o biosimilar para establecer un conjunto. Las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría, así como las correspondientes a medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, constituirán conjuntos independientes.

ORDEN SCO/2874/2007, DE 28 DE SEPTIEMBRE

Artículo único Medicamentos no sustituibles

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).