



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos y biosimilares



E. Villamañán<sup>a,\*</sup>, D. González<sup>b</sup>, E. Armada<sup>c</sup>, M. Ruano<sup>a</sup>, R. Álvarez-Sala<sup>d</sup> y A. Herrero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>b</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

Recibido el 16 de junio de 2015; aceptado el 20 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Patente;  
Medicamentos  
genéricos;  
Biosimilares;  
Normativa;  
Eficiencia

**Resumen** La protección mediante patentes a los medicamentos es limitada y, al expirar estos títulos de propiedad intelectual, entran en el mercado otros medicamentos copiados que compiten con los innovadores. Inicialmente estos fueron idénticos a los originales, los llamados medicamentos genéricos, pero, en los últimos años, a raíz de la irrupción de las terapias biológicas y la expiración de muchas de sus patentes han aparecido también los medicamentos biosimilares. Aunque no son copias exactas del original, al igual que los medicamentos genéricos, los medicamentos biosimilares tienen que demostrar equivalencia en calidad seguridad y eficacia respecto a los originales.

A pesar de su importancia y su contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario, a veces hay desconocimiento sobre las diferencias entre medicamentos genéricos y medicamentos biosimilares y qué implica su utilización en términos clínicos y económicos. Con esta revisión pretendemos aclarar aspectos que a menudo se desconocen a pesar del uso cada vez mayor de estos fármacos.

© 2015 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Patent;  
Drugs generic;  
Biosimilar;  
Regulation;  
Efficiency

### The patents game. Generic and biosimilar drugs

**Abstract** The protection provided by patents on medicines has a limited duration. The expiry of patents expiration allows copies of the drugs to be released, competing with original. At first, they were identical to the original, known as generic drugs, but in recent years, due to the marketing of biological therapies and the expiry of many of their patents, biosimilar drugs have also emerged. These are not exact copies of the original, but, like generic drugs, biosimilar drugs have to demonstrate equivalence to the reference drugs in quality, safety and efficacy. Nevertheless, despite their importance and contribution to sustainability of health system, doctors are sometimes unaware of differences between them, and their impact in terms of

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evillabueno@telefonica.net](mailto:evillabueno@telefonica.net) (E. Villamañán).

clinical and economic effects. An attempt is made to review and clarify certain aspects often unknown by physicians, despite their involvement in their use.

© 2015 SECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Desde que en 1994 se firmara en Marruecos el acuerdo sobre los aspectos de los derechos de la propiedad intelectual relacionados con el comercio por la Organización Mundial de Comercio<sup>1</sup>, la aceptación y el respeto por la protección de la propiedad intelectual e industrial cambió sustancialmente. En este acuerdo se establecieron las obligaciones internacionales mínimas para la protección de productos farmacéuticos patentados. En el ámbito sanitario, las patentes permiten recuperar el esfuerzo y el dinero empleados en I+D al impedir que un competidor fabrique en poco tiempo una copia menos costosa de un medicamento.

El periodo de patente es de 20 años a partir de su registro y de un periodo de exclusividad, ello se traduce en aproximadamente 10 años el periodo medio de comercialización bajo patente. Al igual que para otras industrias, este acuerdo permitió que se aumentara, en ocasiones desproporcionadamente, el precio de sus productos, en este caso de los medicamentos. La protección que otorgan las patentes tiene una duración limitada. Al expirar estos títulos de propiedad intelectual e industrial se da vía libre a la entrada de medicamentos emulados que compiten con los denominados innovadores.

En un primer momento, estos medicamentos fueron copias idénticas de los originales, conocidos como medicamentos genéricos (MG). Desde que en 1997 se comercializaran por primera vez en nuestro país, su prescripción ha supuesto un cambio fundamental en la evolución en la prescripción de medicamentos y del gasto farmacéutico. A pesar de las reticencias iniciales, su utilización se ha ido incrementando alcanzando actualmente una cuota de mercado en unidades de medicamentos de aproximadamente un 36%<sup>2,3</sup>.

En los últimos años y en un futuro próximo por la expiración de patentes, además de la aparición de MG asistiremos a la irrupción en el mercado de terapias biológicas, es decir, fármacos obtenidos por biotecnología. La caducidad de sus patentes ha dado lugar a la comercialización de los llamados medicamentos biosimilares (MB) que, como veremos más adelante, a diferencia de los MG, no son copias exactas del original, aunque en esencia su filosofía es la misma. En los próximos años, muchos de estos fármacos que supusieron unas cifras de ingresos para las compañías farmacéuticas muy importantes se verán afectados por la expiración de sus patentes. Este año 2015 se estima que habrá un seis por ciento de reducción de ingresos del mercado mundial<sup>4</sup>. Ya en 2012 ocurrió algo similar, pero en ese año la pérdida de ingresos para las compañías farmacéuticas fue aún mayor debido a la entrada masiva en el mercado de MG que forzaron la bajada de precios. No obstante, existe una diferencia sustancial entre ambos periodos ya que en 2015 la pérdida de patentes afectará a TB, mientras que en 2012 afectó a

productos químicos. Se estima que en 2020 más de la mitad de los medicamentos más vendidos se producirán por biotecnología.

No obstante, a pesar de su importancia para el sistema sanitario, a veces existe confusión en cuanto a qué es un medicamento genérico y un biosimilar, qué diferencia a unos de otros y qué implica su utilización en términos clínicos y económicos o hasta qué punto son intercambiables. En este artículo se pretende aclarar aspectos sobre fármacos cuyas patentes han expirado y que a menudo los profesionales sanitarios desconocen a pesar de su implicación directa en su prescripción.

## Medicamentos genéricos versus biosimilares

MG y MB son medicamentos que han demostrado equivalencia a los productos originales cuyas patentes han caducado. Sin embargo, el camino que tienen que recorrer hasta demostrar equivalencia y llegar al mercado es muy diferente y mucho más largo, complejo y caro para los MB. La base de las diferencias entre ambos radica en el proceso de producción. Así, mientras los MG se obtienen mediante síntesis química, lo cual implica que se pueden fabricar copias exactas, los biosimilares se obtienen por biotecnología, lo que supone que no se pueden obtener copias idénticas. Este punto es clave y genera diferencias en aspectos que veremos más adelante como es la fabricación, intercambiabilidad, marco regulatorio, inversión o costes.

Las diferencias entre ambos tipos de medicamentos quedan reflejadas en su propia definición. Así, se conoce como MG a «todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad»<sup>5</sup>. Se trata de medicamentos con las mismas características, con la misma calidad, seguridad y eficacia respecto al comparador. Al tratarse de copias exactas, su denominación o *Internacional Nonproprietary Name* es la misma, se consideran intercambiables y son sustituibles por el farmacéutico. Mientras que MB se define como «un medicamento biosimilar es un medicamento similar a otro de origen biológico que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia) y cuya patente ha expirado». Este término fue acuñado por la Comisión Europea<sup>6</sup>, actualmente es el más comúnmente aceptado y ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud<sup>7</sup>. El medicamento biosimilar y el de referencia se utilizan generalmente a las mismas dosis y por la misma vía para tratar la misma enfermedad y han de haber evidenciado similitud con el producto de referencia en calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación<sup>8</sup>. Un MB es un producto

muy parecido estructuralmente al biotecnológico innovador con una actividad funcional equiparable al que se le suele identificar con la misma Denominación Común Internacional que al original, con la misma vía de administración y a la misma dosis para las mismas indicaciones que las del producto de referencia<sup>1</sup>. Pero, a diferencia de los MG, no son sustituibles por el farmacéutico, esta corre a cargo del médico prescriptor o, en su caso, y dado que su uso es mayoritariamente hospitalario, de la decisión de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de cada centro.

## Desarrollo y proceso de fabricación

Una vez concluido el periodo de exclusividad de un medicamento por un laboratorio investigador otras compañías farmacéuticas pueden producirlo. Como se ha mencionado anteriormente el proceso de fabricación es el punto clave donde radican las diferencias tanto entre MG y MB como entre sus fármacos referentes. Los primeros son moléculas pequeñas que se obtienen por síntesis química. El hecho de poder producir en el laboratorio una copia exacta de una molécula permite una producción sencilla y una intercambiabilidad inmediata y segura. En cambio, los MB son fármacos de estructura compleja muy diferentes de los MG en cuanto a su tamaño, estructura, y síntesis. El proceso de producción es mucho más complicado por lo que son difíciles de replicar, de hecho, no se pueden conseguir copias iguales como ocurre con los MG. Por este motivo, a los MB se les exige demostrar calidad, eficacia y seguridad similares al comparador, un requisito que conlleva un proceso hasta su comercialización mucho más caro y largo.

Estas diferencias hacen que los procesos de desarrollo y fabricación de MG y MB sean muy distintos. Así, para la producción de MG, la secuencia de procesos hasta la caracterización completa de su estructura es relativamente sencilla. Hasta 1984 para su comercialización se requería a los nuevos fabricantes la demostración de que el MG hubiera probado previamente similar eficacia y seguridad que el original. A partir de ese año, con la publicación del *Hatch-waxman Act*<sup>9</sup>, la FDA tomó la iniciativa en el establecimiento de normas de fabricación y requisitos previos que debían reunir un MG previamente a su salida al mercado. Según este documento y basándose en los procesos de fabricación de productos en serie, la comercialización de un MG solo requiere haber demostrado bioequivalencia respecto al original. Así, a partir de ese momento se consideró que dos medicamentos son bioequivalentes cuando producen concentraciones plasmáticas del principio activo tan similares que se puede esperar que sus efectos clínicos sean los mismos. Además de probar la bioequivalencia farmacocinética se prueba su identidad estructural mediante estudios analíticos con los mismos estándares de calidad. Una vez superada esta fase, se asume que existirá también equivalencia en eficacia y seguridad sin necesidad de desarrollar nuevos estudios con el consiguiente ahorro económico.

Sin embargo, la complejidad de los medicamentos biológicos y la imposibilidad de lograr copias exactas hace que el Acta *Hatch-Waxman* no sea aplicable. Caracterizar la identidad estructural y su similitud con el innovador es difícil; de hecho se consideran fármacos independientes. Se trata de moléculas grandes, complejas estructural

y funcionalmente, inestables y muy sensibles a los cambios atmosféricos durante su fabricación, distribución y conservación. Un medicamento que se obtiene por biotecnología supone una alta variabilidad resultante. Se suele decir que, en biotecnología «el proceso es el producto», es decir, cada fase en la elaboración de estos fármacos puede afectar a su conformación y dar lugar a cambios en cuanto a su eficacia o su seguridad<sup>10</sup>. De este modo, cuando un laboratorio quiere manufacturar un MB conoce la cadena aminoacídica del innovador pero no dispone de información detallada sobre el proceso de fabricación del medicamento de referencia ni tiene acceso a las líneas celulares que los generan ni a los equipos empleados. Ello le impide replicar con exactitud la estructura molecular de original o predecir las implicaciones clínicas que tendrán posibles pequeños cambios estructurales. Tampoco es posible predecir cómo la variabilidad existente entre estos productos puede afectar a su perfil de seguridad. Hay ejemplos de cómo ligeros cambios pueden afectar a la seguridad del fármaco biológico: en 2002 varios pacientes con enfermedad renal crónica tratados con una eritropoyetina recombinante original cuyo proceso de producción cambió, desarrollaron aplasia pura de células rojas con anemia severa refractaria al tratamiento con eritropoyetina y requirieron transfusión. A partir de este suceso, la *European Medicines Agency* (EMA) requiere una rigurosa farmacovigilancia poscomercialización de los medicamentos biológicos como veremos más adelante<sup>11,12</sup>.

Como hemos mencionado anteriormente, la demostración de equivalencia es mucho más compleja en el caso de los MB dadas sus características. Esta se lleva a cabo en tres etapas, primero se valora la comparabilidad en cuanto a calidad es decir, fisicoquímica y biológica, después comparabilidad no clínica y finalmente comparabilidad clínica con estudios comparativos con el producto de referencia. En ellas se debe probar que cualquiera de las diferencias observadas no afectan a la seguridad o eficacia del MB respecto al original.

## Marco regulatorio para la comercialización y fabricación de medicamentos genéricos y biosimilares

La normativa vigente para la fabricación de MG y MB obliga a los fabricantes e importadores de medicamentos aprobados en la UE a disponer de una autorización de fabricación e importación y de un certificado de normas de correcta fabricación (*Good Manufacturing Practices*)<sup>13</sup>. La legislación sobre normas de correcta fabricación exige a los fabricantes de cualquier medicamento (innovador, MG o MB) que el centro de fabricación o importación cumpla con las directrices establecidas. El laboratorio debe demostrar que dispone de los equipos e instalaciones apropiadas y que sigue los procedimientos aprobados para todas las fases de manufacturación desde la obtención o elaboración de materias primas hasta su entrega. Esta normativa incluye además disposiciones específicas para MB<sup>14</sup>. El cumplimiento de las normas de correcta fabricación se verifica por medio de auditorías externas e internas y a través de inspecciones oficiales llevadas a cabo por las autoridades reguladoras periódicamente. Estas se encargan de auditar también a

**Tabla 1** Aspectos diferenciales de los medicamentos genéricos y biosimilares

	Genérico	Biosimilar
Definición	Medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamentos de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad	Medicamento que contiene una versión del principio activo de un producto original autorizado. Un biosimilar ha de haber evidenciado similaridad con el producto de referencia en calidad, en actividad biológica, en seguridad y en eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación Biológico de segunda generación (Biobetter): medicamento biológico modificado estructural y funcionalmente con mejoras en la actividad biológica Biológico me-too (biológico no-innovador): medicamento biológico desarrollado con el mismo antígeno diana, pero no ha demostrado comparabilidad con el medicamento de referencia
Fabricación	Síntesis química	Biotecnología
Farmacovigilancia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plan de Gestión de Riesgos</li> </ul> Todos los medicamentos autorizados, incluidos los genéricos, a partir de la publicación del RD 577/2013 de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano dispondrán de un Plan de Gestión de Riesgos Para medicamentos ya autorizados, la AEMPS podrá exigirlo en caso de que aparezcan nuevos riesgos que afecten a la relación beneficio/riesgo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informes Periódicos de Seguridad</li> </ul> Los genéricos quedan exentos, ya que el Informe Periódico de Seguridad es presentado por el innovador <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos</li> </ul> En la tarjeta amarilla deberá figurar el nombre comercial del medicamento y el número de lote	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plan de Gestión de Riesgos</li> <li>• Informes Periódicos de Seguridad</li> </ul> Se presentarán con periodicidad establecida para actualizar y evaluar de forma continuada la relación beneficio/riesgo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos</li> </ul> En la tarjeta amarilla deberá figurar el nombre comercial del medicamento y el número de lote
Identificación	Siglas EFG en el envase	Los biosimilares mantienen la misma denominación o International Nonproprietary Name que su medicamento de referencia
Coste I + D	0,6-4 mill de euros	30-100 mill de euros

los fabricantes extracomunitarios de los que se importan materias primas<sup>13</sup>.

En el caso de los MG, para recibir autorización deben haber demostrado bioequivalencia y, a partir de ese momento, se consideran intercambiables con el producto de referencia. Los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos controlados, habitualmente de diseño cruzado, en los que las diferencias en parámetros farmacocinéticos deben estar dentro de unos límites universalmente aceptados, que aseguren que carecen de relevancia clínica. Se asume que los datos de eficacia y seguridad del medicamento original serán los mismos si se ha demostrado bioequivalencia<sup>15-18</sup>. Esta metodología es ampliamente utilizada en los países desarrollados y se basa en que los efectos sistémicos de ambos (MG y original) serán los mismos si se administran en la misma dosis ya que generan una curva de niveles plasmáticos equiparables.

Sin embargo, los MB, a pesar de su similitud con los biológicos originales, por sus características, se consideran fármacos independientes. De tal modo que las agencias reguladoras han desarrollado directivas y guías específicas de recomendación para la armonización práctica entre los distintos países en la forma de aplicar los requisitos para demostrar calidad, eficacia y seguridad. En este sentido, la UE ha liderado el desarrollo regulatorio con los requerimientos para la autorización de MB<sup>19-22</sup>. La primera directriz científica donde se recogen los principios generales a seguir entró en vigor en octubre de 2005<sup>23</sup>. En la UE, según la normativa vigente, para que un medicamento sea

comercializado como biosimilar debe haber sido comparado previamente con el original y haber demostrado equivalencia en cuanto a calidad, eficacia y seguridad. La EMA además exige la realización de estudios de farmacocinética y farmacodinamia de MB respecto al de referencia, estudios de eficacia doble ciego frente al original así como de seguridad e inmunogenicidad.

En otros países menos desarrollados como China, India, o Brasil donde la normativa legal no es tan rigurosa como en Europa, está proliferando la fabricación de medicamentos biológicos no innovadores que no pueden considerarse biosimilares como tal. En Rusia, por ejemplo, los MB siguen la misma normativa que los MG<sup>24</sup>. No es el caso europeo donde los biosimilares son analizados por los mismos expertos y con las mismas reglas que se aplicaron para el original. En este sentido, la OMS, con el ánimo de armonizar internacionalmente la producción de estos fármacos, ha editado unas guías de evaluación de MB<sup>25</sup>.

### Extrapolación de las indicaciones

El MG cuando recibe la autorización para su comercialización, la recibe para todas sus indicaciones, no ocurre así siempre para los MB. Para estos, una vez probada su equivalencia para una de sus indicaciones autorizadas, la decisión de extrapolar o no los datos de eficacia y seguridad a otras para las que también esté indicado el producto de referencia se toma de manera individualizada por parte del comité de medicamentos de uso humano de la EMA.

**Tabla 2** Diferencias en la regulación de los medicamentos genéricos y biosimilares

	Genérico	Biosimilar
Procedimiento de autorización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralizado (plazo máximo 210 días): autorización por la EMA válida para todos los países del Espacio Económico Europeo. Obligatorio para determinados medicamentos. El resto pueden decidir el procedimiento al cual acogerse</li> <li>• Reconocimiento mutuo (plazo 90 días): evaluación por un Estado Miembro de Referencia que será reconocida por el resto</li> <li>• Nacional (plazo máximo 210 días): exclusiva comercialización en el Estado en el que se solicita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralizado (plazo máximo 210 días): autorización por la EMA válida para todos los países del Espacio Económico Europeo obligatorio para medicamentos biológicos</li> </ul>
Requisitos de autorización	Ensayos clínicos de bioequivalencia en voluntarios sanos	Ensayos preclínicos y clínicos en pacientes
Patente y exclusividad de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La duración de la patente del medicamento innovador es de 20 años desde la fecha de solicitud de la misma</li> <li>• A los 8 años de la fecha de autorización de comercialización del innovador, ya se puede presentar el registro de un genérico pero no se podrá comercializar hasta los 10 años. Si durante los 10 años de vida del innovador han añadido una nueva indicación terapéutica a la ficha técnica se impedirá la comercialización del genérico hasta los 11 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos toxicológicos</li> <li>• La duración de la patente del medicamento innovador es de 20 años desde la fecha de solicitud de la misma</li> <li>• No se podrá presentar el registro de un biosimilar hasta que no concluyan 10 años desde la autorización del innovador u 11 si ha añadido una nueva indicación</li> </ul>

## Farmacovigilancia y estudios postautorización

Los requerimientos posteriores a la comercialización también difieren dependiendo de si se trata de un MG o un MB. Mientras que para MG el perfil riesgo-beneficio se considera igual al del medicamento original, y no son necesarios programas específicos de farmacovigilancia poscomercialización, estos sí lo son para los MB, para los que la vigilancia posterior constituye un requisito específico. Hasta tal punto se da importancia al seguimiento postautorización que, cuando se solicita la autorización de un MB, el laboratorio fabricante debe presentar un plan de gestión de riesgos junto con la solicitud de autorización<sup>1</sup>, especificando claramente los métodos de identificación de reacciones adversas, estudios de seguridad postautorización y seguimiento de inmunogenicidad.

Por otro lado, para una adecuada farmacovigilancia es imprescindible el correcto registro de la prescripción y la administración del MB que garantice su trazabilidad. Por ello, la legislación europea obliga a que toda notificación de reacción adversa vaya acompañada del nombre del medicamento y número de lote. En las [tablas 1 y 2](#) se muestran aspectos diferenciales de ambos tipos de fármacos.

## Impacto económico

Los MG y MB están contribuyendo de manera muy importante a la sostenibilidad del sistema sanitario. La introducción de competencia en el mercado y la consiguiente reducción de precios han tenido un impacto muy favorable en el gasto farmacéutico para las administraciones públicas. Se estima que de aquí a 2020 están en juego 193.000 millones de euros procedentes de las ventas de fármacos cuya patente caducará en los próximos cinco años<sup>4</sup>.

Según la Asociación Española de Medicamentos Genéricos, desde la aparición de los MG en España en 1997 hasta el día de hoy, el Sistema Nacional de Salud ha ahorrado alrededor de 10.500 millones de euros<sup>26</sup>. Con ellos se reduce de forma significativa el coste de los medicamentos alcanzando entre un 30 y 50% del medicamento original, con un ahorro en la UE en torno a los 35.000 millones de euros al año. En nuestro país, el consumo en estos medicamentos alcanzó un 23,8% en 2009<sup>2</sup>, siendo omeprazol, paracetamol y simvastatina los de mayor consumo en 2013<sup>27</sup>.

No obstante, según datos del IMS, en 2015 se prevé una desaceleración del crecimiento que pasará del 30% a un crecimiento estable del 4%. De acuerdo con esta previsión el ahorro derivado de la utilización de MG tradicionales no será suficiente para modular el ritmo de crecimiento del gasto farmacéutico<sup>1,28</sup>. En otros países el consumo en MG es mayor. Así, la media europea se sitúa en un 35% y en países escandinavos o EE. UU. alcanza hasta un 60% del consumo total de medicamentos<sup>2</sup>.

Respecto a los MB, su precio no logra alcanzar la tasa de descuento que se ha llegado a alcanzar con los MG y su prescripción es todavía escasa debido a que su introducción en el mercado farmacéutico es mucho más reciente. Actualmente en España hay 19 MB disponibles, siendo el biosimilar de hormona de crecimiento Omatrope®, comercializado en abril de 2006, el primero en salir al mercado<sup>29</sup>. En nuestro país, en 2011, el consumo de fármacos obtenidos

por biotecnología representó aproximadamente el 30% del gasto global en medicamentos y el 46% del mercado hospitalario<sup>30</sup>. En Europa, la sustitución de los medicamentos biológicos innovadores por MB ha supuesto un ahorro del 35%<sup>1</sup>. Se estima que se podría generar un ahorro de 1.500 millones de euros entre 2014 y 2020 si se lanzasen e incorporaran biosimilares de todos aquellos medicamentos biológicos cuya patente expire<sup>31</sup>.

## Conclusión

Durante muchos años los MG y en los últimos años los MB han supuesto un cambio fundamental en el uso de medicamentos. En el mundo occidental estos fármacos no originales están sometidos a estrictas normas de control que garantizan calidad, seguridad y eficacia comparables a los de referencia. Además, están contribuyendo de manera muy importante a la sostenibilidad del sistema sanitario, jugando un papel fundamental en la contención del gasto farmacéutico. El conocimiento de los MG y los MB por parte de los profesionales sanitarios, es esencial para un uso eficiente de la farmacoterapia.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L, et al. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. La garantía del acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
2. Cuesta MT. Medicamentos genéricos: una visión global. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010;3435–40.
3. Informe anual sobre la evolución de los medicamentos en España [consultado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.engenerico.com/informe-anual-sobre-la-evolucion-de-los-medicamentos-genericos-en-espana>
4. [42015:] El segundo abismo de las patentes. [consultado 7 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.rmedica.es/edicion/196/2015-el-segundo-abismo-de-las-patentes>
5. Ley 29/2006 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n°178, de 27 de julio de 2006.
6. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of The Council of 31 March 2004. [consultado 20 Jul 2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf)
7. Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Food and Drug Administration. [consultado 21 Jul 2015] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
8. EMA. Guideline on similar biological medicinal products (borrador). CHMP/437/04 Rev1, 2013 [consultado 10 Jun 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf)
9. Warren JB. Generics, chemosimilars and biosimilars: is clinical testing fit for purpose? See comment in PubMed Commons

- below. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:7–14, 10.1111/j.1365-2125.2012.04323.x.
10. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:322–8.
  11. EMA guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London UK; 2006 repirt No.: EMEA/CHMP/BMW/42832/2005., European Comission.
  12. Guidelines on pharmacovigilance for medical products for human use. Volume 9<sup>a</sup> of the rules governing medicinal products in the European Union, 2008 September. [consultado 4 Mar 2015]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf>
  13. Principios y directivas de Good Manufacturing Practices (GMP): directiva 2003/94/EC. [consultado 6 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>
  14. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 2: Manufacture of biological active substances and medicinal products for human. [consultado 5 Mar 2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2\\_2012-06.en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06.en.pdf)
  15. Díez Rodrigálvarez MM. Genéricos, claves para su conocimiento y comprensión. Editores Madrid: Médicos EDIMSA, 1999.
  16. Moreno A, Cuellar S, Díez M, García M, Portolés A, Vargas E, et al. Genéricos 100 preguntas más frecuentes Madrid: Moreno González A, Editores médicos SA EDIMSA, 2000.
  17. EMA. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (draft). December, 1998. [consultado 1 Mar 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)
  18. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guía para la industria. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente, consideraciones generales [consultado 21 May 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
  19. Reichert JM, Beck A, Iyer H. European Medicines Agency workshop on biosimilar monoclonal antibodies: July 2 2009. 1. London: MAbs; 2009. p. 394–416.
  20. Beck A, Reichert JM. Therapeutic Fc-fusion proteins and peptides as successful alternatives to antibodies. *MAbs.* 2011;3:415–6.
  21. Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin JH, Weise M, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol.* 2012;30:1179–85.
  22. Herrero A. Biosimilars regulatory status for approval. *Farm Hosp.* 2010;34:16–8.
  23. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. [consultado 5 Mar 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
  24. Registration of pharmaceutical products in Russia. [consultado 3 Mar 2015]. Disponible en: <http://pharmareg.ru/aupload/ReportAChorichFrankfurt.pdf>
  25. WHO. Expert committee on biological standardization Geneva. Guidelines on evaluation on similar biotherapeutic products (SBPs). [consultado 2 Mar 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
  26. Beneficios de los medicamentos genéricos para la Sanidad y el paciente. [consultado 2 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.aeseg.es/pdf%20aeseg%20fichas/ficha03.pdf>
  27. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2013. Situación de salud, sistema sanitario y opinión de los ciudadanos [consultado 22 May 2015]. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/Informeanual2013/Informe\\_2013\\_SNS\\_WEB.pdf](http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/Informeanual2013/Informe_2013_SNS_WEB.pdf)
  28. Puig-Junoy J. Impacto of european pharmaceutical price regulation on generic price competition. A review. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:649–63.
  29. Martos A, Martínez JE, Morales JA, Fayet A, Acosta PJ. Biosimilars, the journey has begun. *Farm Hosp.* 2015;39:114–7, <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8789>.
  30. Ruíz-Tagle J, 2012. España abrirá sus puertas a los biosimilares en un lustro [consultado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.elglobal.net/elglobal/articulo.aspx?idart=606008&idcat=782&tipo=2>
  31. Rovira J, Espín J, García L, de Labry O, 2011. The impact of biosimilars entry in the EU market [consultado 14 Abr 2015]. Disponible: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_market\\_012011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf)