



Biosimilares: INNOVACIÓN DESDE LA *Sostenibilidad*

NOVIEMBRE 2022

Informe científico encargado por



Este documento ha sido coordinado y redactado por el profesor **Fernando de Mora**, catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona. Además, a su revisión y enriquecimiento ha contribuido un grupo de expertos constituido (por orden alfabético del primer apellido) por:

- **Marie Elise Beydon.** R&D CMC Manager, mAbxience
- **Maria Dolores Canela.** Associate Director Medical Affairs, Organon
- **Rosario García de Vicuña.** Jefa de Servicio de Reumatología del Hospital Universitario La Princesa, Madrid
- **Jose Luis Guallar.** Director Médico, Sanofi
- **Rafael Martínez.** Director Médico, Sandoz
- **Fernando Méndez.** Director, Spain Policy and Public Affairs, Pfizer
- **Vicente Merino.** FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.
- **Sofía Somoza.** Directora Regulatory Affairs y Farmacovigilancia, Organon

índice

Sumario	05
Abreviaturas.....	05
Resumen Ejecutivo.....	06
Contextualización.....	10
• Valor para el Sistema Nacional de Salud.....	11
• Beneficio que trasciende el valor económico	12
Motivación y Objetivos	13
Clasificación del efecto innovador de los biosimilares	15
• <u>Innovación tecnológica</u>	16
• Innovación galénica	16
• Innovación metodológica y en ingeniería de procesos.....	17
• Innovación en equipos sanitarios y técnicas	18
• <u>Innovación terapéutica</u>	19
• Innovación terapéutica en el biosimilar	19
• Innovación terapéutica propiciada por el biosimilar	20
• Cambio en el paradigma terapéutico	20
• <u>Innovación farmacéutica</u>	23
• Reposicionamiento farmacéutico y optimización de dianas.....	23
• Evolución de medicamentos biológicos comercializados	24
Acciones para una innovación perdurable	27
Conclusión	30
Bibliografía.....	32

Sumario

Un medicamento biosimilar es una réplica de un medicamento biológico original, denominado de referencia, con el que comparte calidad, eficacia y seguridad. Los biosimilares se comercializan una vez que la patente del producto de referencia ha expirado, y su presencia en el mercado genera una competencia que resulta beneficiosa para los pacientes. Además de contribuir a la sostenibilidad de los sistemas de salud, los biosimilares aportan un valor poco conocido: potencian la innovación.

El éxito del modelo europeo en la creación de un marco regulatorio garantista para el desarrollo de biosimilares, acompañado del esfuerzo de las autoridades sanitarias por crear un entorno favorable a estos productos, ha hecho aflorar parte de ese potencial innovador. En este Informe Científico se analizan los mecanismos por los cuales el desarrollo, la fabricación, el lanzamiento o la utilización de biosimilares redunda en avances en el área de la salud. Se apoya para ello en la evidencia ya disponible, y

en el conocimiento de las dinámicas del mercado farmacéutico. Se propone la categorización de la innovación instigada por los biosimilares en Innovación Terapéutica, Innovación Tecnológica e Innovación Farmacéutica, sin que esta clasificación exima de que se produzcan adelantos en otros terrenos, como el regulatorio. Se subraya mediante ejemplos el beneficio clínico, inmediato o diferido, en el que se traducen las mejoras atribuibles total o parcialmente a los biosimilares.

El Informe se alinea con los objetivos del Pacto por la Ciencia e Innovación promovido por el Ministerio de Ciencia e Innovación al que está adherido BioSim, y se dirige a todos los colectivos del ámbito sanitario, pero tiene como principales destinatarios los médicos por su condición de facilitadores clave en la adopción de biosimilares. Estos encontrarán en ese carácter innovador nuevos argumentos para justificar un incremento de la prescripción de biosimilares, e identificarán áreas de mejora en su práctica clínica atribuibles a ese efecto innovador.

Abreviaturas (solo las utilizadas en más de una ocasión en el texto)

Anti-TNF: Fármaco dirigido contra el Factor de Necrosis Tumoral

BioSim: Asociación Española de Medicamentos Biosimilares

CE: Comisión Europea

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EULAR: European League Against Rheumatism

FDA: Food & Drug Administration

I+D: Investigación y Desarrollo

IV: Intravenosa

JAKi: Janus Kinase inhibitors

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

SC: Subcutánea

SNS: Sistema Nacional de Salud

TNF: Factor de Necrosis Tumoral



Resumen Ejecutivo



Biosimilares: una apuesta de valor



Un medicamento biosimilar es un producto biológico desarrollado bajo exigentes criterios regulatorios, con el objetivo de crear una réplica de un medicamento original, denominado de referencia. Ambos productos comparten calidad, eficacia y seguridad. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue pionera en establecer los principios científicos que deben regir en la demostración de esencial igualdad entre ellos. Por eso la experiencia europea fue la primera en hacer aflorar el valor atribuible a los biosimilares en la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud. En efecto, la competencia que se genera en el mercado farmacéutico con la llegada de los biosimilares lleva a una dinámica de reducción de precios, a igual calidad, deseable para los pacientes. Esto se ha traducido en la oportunidad de redistribuir recursos hacia necesidades sanitarias insuficientemente cubiertas; por ejemplo, en sufragar el coste del acceso de un mayor número de pacientes a tratamientos biológicos. Por eso, la infrautilización de biosimilares ocasiona un notable coste de oportunidad para los pacientes. Pero el beneficio de los biosimilares trasciende su impacto económico. Por ejemplo, estos contribuyen a mitigar el riesgo de desabastecimiento en un determinado producto y, aunque se trate de un efecto menos conocido, impulsan innovación. Existe en efecto una relación causa-efecto entre el desarrollo, la producción, la comercialización o la utilización de biosimilares, y la inducción de mejoras en práctica clínica. En línea con el espíritu del Pacto por la Ciencia e Innovación promovido por el Ministerio de Ciencia e Innovación, suscrito por BioSim, este Informe

Científico hace una reflexión, sustentada en la evidencia, sobre los ámbitos y los mecanismos por los cuales los biosimilares aportan o promueven la innovación. Si bien éste va dirigido a todos los actores del Sistema Nacional de Salud (SNS), se ha tenido particularmente en cuenta en su redacción a los profesionales de la salud.



Innovación de impacto en práctica clínica



Puede resultar paradójico por su condición de réplicas de medicamentos existentes, pero la evidencia ha demostrado que los biosimilares son fuente y/o motor de innovación, directa o indirectamente. En este informe se propone la categorización de la innovación instigada por los biosimilares en tres ámbitos: (1) Innovación Tecnológica, (2) Innovación Terapéutica e (3) Innovación Farmacéutica. A continuación, se describe cada una de estas formas de innovar y se ilustra con ejemplos cómo ésta se substancia en beneficio en práctica clínica.

01

Innovación Tecnológica



Entendemos por Innovación Tecnológica aquella que se traduce en mejoras técnicas o metodológicas propiciadas por el desarrollo, la producción, o la utilización de biosimilares. Puede introducirse *Innovación Galénica* en el propio biosimilar con el objetivo, por ejemplo, de lograr una mayor estabilidad del producto, con las consiguientes ventajas en la eficiencia de

adquisición, almacenaje o utilización de un determinado medicamento. Por otro lado, se produce la *Innovación Metodológica y en Ingeniería de Procesos* resulta de la aplicación de una tecnología actualizada en el desarrollo y producción del biosimilar que puede llegar a consolidarse en la industria biofarmacéutica y que revierte normalmente en una mayor consistencia entre lotes minimizando las derivas durante el ciclo comercial. Por último, cabe destacar la posible reinversión de recursos liberados en *Innovación en Equipos Sanitarios y Técnicas*. Las nuevas herramientas de monitorización propiciada por la llegada de los biosimilares, que ofrecen medios más objetivos de valoración clínica del resultado de switch en pacientes reumáticos, son ejemplo de esta subcategoría.

02

Innovación Terapéutica



La segunda categoría propuesta es la *Innovación Terapéutica*, que engloba las mejoras en tratamientos inducidas por la utilización

de biosimilares. Si bien puede resultar paradójico, los biosimilares pueden ser fuente directa de avances terapéuticos. Por ejemplo, existe *Innovación Terapéutica en el Biosimilar* que le dota de un valor terapéutico añadido. La creación de un nuevo dispositivo de administración para conveniencia del paciente, o cambios en la formulación para reducir el dolor de administración o el riesgo de inmunogenicidad, son legalmente posibles, y alguno de ellos se ha aplicado a biosimilares actualmente comercializados. Por *Innovación Terapéutica Propiciada por el Biosimilar* entendemos la posibilidad de afrontar la adquisición de nuevos productos lanzados, por lo general particularmente costosos, haciendo uso del remanente económico que libera la llegada de biosimilares. Existen numerosos ejemplos referenciados en países de la Unión Europea (UE), pero un ejemplo descrito en detalle es el del impacto que la utilización de biosimilares tuvo en Canadá en la penetración de los nuevos medicamentos Janus

kinase inhibitors (JAKi) para el tratamiento de la artritis reumatoide. Finalmente, cabe subrayar posibles *Cambios en el Paradigma Terapéutico* atribuibles a la incorporación de biosimilares a la práctica clínica. En efecto, la notable reducción del cociente coste/beneficio de los tratamientos y el aumento de la masa crítica de pacientes tratados, en determinados casos y bajo justificación científica, pueden acelerar la implementación de aplicaciones terapéuticas alternativas, que pueden llegar a consolidarse en guías clínicas. Como consecuencia de la entrada masiva de biosimilares, una importante asociación de reumatólogos propuso anticipar el uso de medicamentos biológicos tras un fallo en la primera línea de tratamiento. Por otro lado, la agencia británica National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propugnó el uso de fármacos dirigidos contra el Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) en formas más moderadas de enfermedades reumáticas. Conviene acompañar este incremento de la casuística terapéutica, de la creación de bases de datos obtenidos durante la actividad asistencial, quizás financiados por las administraciones con la posible colaboración de la industria.

03

Innovación Farmacéutica



Por último, la *Innovación Farmacéutica* sería aquella que resulta del emprendimiento de proyectos de desarrollo farmacéutico

incentivado por la comercialización de biosimilares. Incluimos en esta categoría la innovación disruptiva que supone el *Reposicionamiento Farmacéutico*, es decir la investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas de productos existentes. La aprobación de la versión original de adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren es posiblemente un ejemplo. La inminente llegada de biosimilares al mercado lleva a la *Optimización de Dianas* terapéuticas ya validadas. Por ejemplo, la investigación de nuevas moléculas anti-CD20 para uso en oncohematología y/o

reumatología, con el objetivo de mejorar el equilibrio beneficio/riesgo de los tratamientos. Otra forma de Innovación Farmacéutica, pero esta de naturaleza incremental, es la que se suscita como resultado de la *Evolución de Medicamentos Biológicos Comercializados*; sean estos originales o biosimilares. La presencia de biosimilares incrementa la probabilidad de que alguna de las versiones de un determinado producto se mejore en algún aspecto una vez ha alcanzado el mercado, con el objetivo de dotarles de un valor clínico añadido, a la par que diferenciador. Ejemplo de esta vía de innovación en medicamentos originales son la modificación en la formulación farmacéutica, o la reformulación de medicamentos originales cuyo fin es ofrecer una vía de administración alternativa (véase trastuzumab original de administración subcutánea). Hasta el lanzamiento de la primera versión biosimilar con infliximab, tras trece años de presencia exclusiva del original en el mercado, no se dispuso de una variante de administración subcutánea: la que resultó de la evolución del biosimilar de administración intravenosa.

valor trasciende su indudable contribución a la sostenibilidad del SNS, y se concreta además, como se ha descrito, en un notable potencial innovador incremental o disruptivo en el ámbito sanitario en varios frentes. Por lo tanto, puede hablarse de que los biosimilares promueven el círculo virtuoso sostenibilidad-innovación en beneficio de los servicios médicos, y, por lo tanto, de los pacientes. La clasificación propuesta no exime de que existan otras áreas de mejora relacionadas con la irrupción de los biosimilares en el mercado, como es la Innovación Regulatoria, que tiene también su impacto en práctica clínica, aunque no directo.



Conclusion



Como se ha señalado, la innovación Tecnológica y la innovación Farmacéutica confluyen, como la Terapéutica, en avances en los tratamientos que revierten en definitiva en una mayor calidad asistencial. Para consolidar la presencia de biosimilares en el mercado, las administraciones se han concienciado sobre la necesidad de crear un entorno sostenible para éstos, y promover su penetración y utilización. Esta acción incentivadora también favorece al mercado de los medicamentos originales, además de maximizar el valor añadido de los biosimilares. Ese



Contextualización

Valor para el Sistema Nacional de Salud

Un biosimilar es un medicamento biológico cuyo desarrollo tiene por objetivo replicar un medicamento original llamado de referencia. Así, se logra obtener un producto que comparte con el de referencia, el principio activo, la vía de administración, la dosis y las indicaciones, y al que se le exige igual calidad, eficacia y seguridad^{1,2}. Si bien biosimilar y medicamento de referencia son en esencia versiones de un mismo producto, una vez autorizado, el biosimilar podría evolucionar y diferenciarse del producto de referencia en aspectos tales como la vía de administración y/o las indicaciones.



El valor de los biosimilares para los sistemas sanitarios en Europa se ha materializado con claridad en aquellas jurisdicciones y aquellas clases terapéuticas en las que su introducción ha sido significativa.

Los biosimilares son aprobados tras una exhaustiva demostración de esencial igualdad entre ambos productos³ sobre la base de la totalidad de la evidencia científica, cuya piedra angular es un extenso ejercicio de comparabilidad analítica (calidad, estructura y función), y que incluye un programa de comparación clínica. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue pionera en establecer los principios científicos en la demostración de comparabilidad en el

desarrollo de biosimilares al crear en 2005 un marco regulatorio que recogiera los estudios que permite acreditar tal grado de solapamiento^{3,4}. La regulación de la EMA fue replicada en lo fundamental por agencias consideradas de referencia por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵, y también asumida por la propia OMS⁶.

El valor de los biosimilares para los sistemas sanitarios en Europa se ha materializado con claridad en aquellas jurisdicciones y aquellas clases terapéuticas en las que su introducción ha sido significativa. Por eso es preocupante el coste de oportunidad que supone para los pacientes una baja o moderada penetración de biosimilares en determinadas regiones o centros, sobre la base de argumentos no evidenciados. Los profesionales de la salud deben conocer la dimensión del beneficio que proporcionan los biosimilares, y por eso la propia EMA y la Comisión Europea (CE) promueven ese conocimiento⁷. De entre los diversos ámbitos en los que los biosimilares aportan valor, este documento se centra en el análisis pormenorizado de su carácter innovador, y de la implicación que este tiene en práctica clínica; es decir, en mejoras clínicas incrementales (marginales) o disruptivas (radicales) que puedan incidir con mayor o menor inmediatez en avances en el ejercicio profesional en el ámbito de la salud.



Beneficio que trasciende el valor económico

Algunos profesionales sanitarios y gestores reivindican el valor de los biosimilares casi con exclusividad como “reguladores del mercado”⁸ en alusión a su impacto en el precio de los tratamientos. Se trata de una visión reduccionista, y perjudicial, que conviene revisar. Es cierto que, al introducir competencia en el mercado, los biosimilares suelen inducir una disminución del precio de los tratamientos biológicos, lo cual es deseable para el SNS. Sin embargo, si se utilizan los biosimilares principalmente como una herramienta inductora de esa dinámica, es probable que, a igualdad de precio, los profesionales opten por la versión original, creándose un entorno insostenible para los biosimilares, y desincentivando su comercialización en un determinado territorio⁹. Conviene por lo tanto analizar con perspectiva en qué beneficios u oportunidades se traduce el desarrollo, fabricación, lanzamiento o utilización de biosimilares.

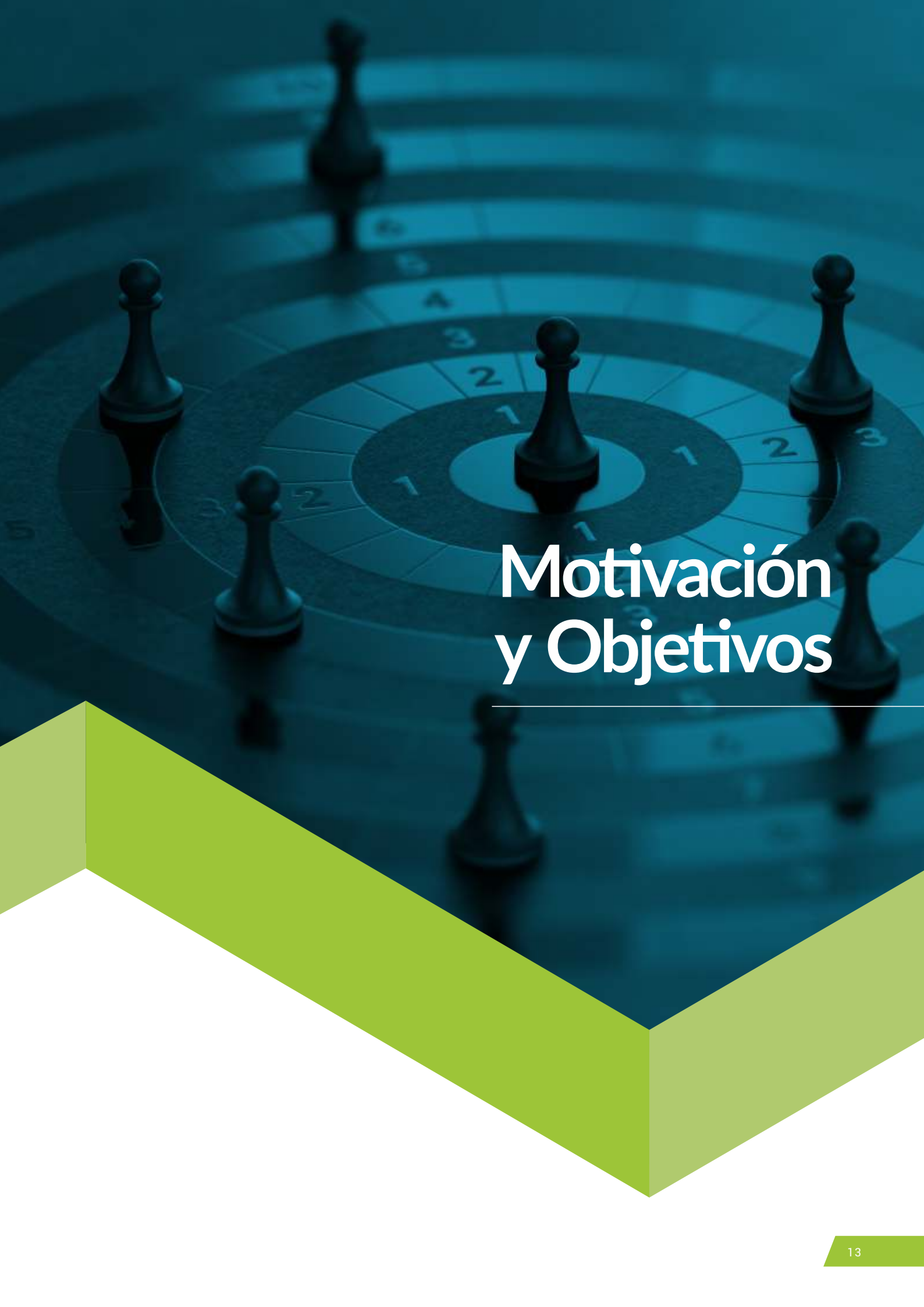
Ciertamente, la presencia de los biosimilares libera recursos que son redistribuibles hacia otras necesidades sanitarias^{9,10,11,12}. Ese valor se ha evidenciado en Europa con claridad; por ejemplo, en el acceso de un mayor número de pacientes a tratamientos biológicos y en la contratación de nuevo personal en los centros médicos. También existe un valor ajeno a la dinámica de precios, como es la mitigación del riesgo de desabastecimiento, y por lo tanto la mayor garantía de continuidad en tratamientos crónicos, e incluso el acceso a tratamientos biológicos propiciado por la ejecución de

ensayos clínicos en países con SNS menos consolidados (países de Europa de Este, por ejemplo). Todo ello justifica la conveniencia de que se consolide el mercado de los biosimilares. Pero, además, aunque por su condición de réplica de un medicamento de referencia los biosimilares a menudo no sean percibidos como fuente de innovación, existen ya datos que refrendan su impacto innovador en un ámbito, el sanitario, muy necesitado de constantes mejoras.

(...) aunque por su condición de réplica de un medicamento de referencia los biosimilares a menudo no sean percibidos como fuente de innovación, existen ya datos que refrendan su impacto innovador en un ámbito, el sanitario, muy necesitado de constantes mejoras.



Un uso más extendido de los biosimilares permitirá calibrar la dimensión real del efecto innovador en la calidad asistencial, pero los datos retrospectivos aconsejan ya detenerse a reflexionar al respecto. La mejora de productos existentes, la creación de nuevos productos y el desarrollo y adquisición de nuevas tecnologías sanitarias y/o de nuevos procedimientos, son algunas de las consecuencias de la entrada de biosimilares en los SNS. Todo ello les convierte, con mayor o menor inmediatez, en motor de avances tangibles en práctica clínica.



Motivación y Objetivos

Con la publicación en 2017 del Documento de Posicionamiento “Biosimilares: nuevas formas de innovar”¹³, la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim) fue pionera en España en analizar y compilar en un documento el potencial innovador de los biosimilares. Dicho Informe recogió la innovación impulsada por estos en los sistemas sanitarios y en el entorno farmacéutico. En él se incluyeron bajo el concepto “innovación” aspectos sujetos a una transformación deseable resultante del desarrollo, o la comercialización de biosimilares. Entre las “nuevas formas de innovar” se identificaron las oportunidades que ofrecían los biosimilares, y se desgranaron los mecanismos y las áreas en las cuales estas se plasmaban: procesos de Innovación y Desarrollo (I+D), producción, etapas regulatorias y gestión asistencial.

La llegada masiva de biosimilares de anticuerpos monoclonales desde 2014, la creciente divulgación por parte de expertos del efecto de los

biosimilares en el mercado y en los sistemas sanitarios, así como el incremento en su penetración, aconsejaban una actualización del documento, en la que se acotara el concepto “innovación” a aquellas mejoras que incidiesen en un beneficio manifiesto para los pacientes. Este nuevo Informe Científico es una apuesta clara por divulgar que, al valor que ya se atribuye a los biosimilares en muchos ámbitos, debe añadirse su condición de fuente o motor de un progreso que repercuta en mejoras en el día a día de los servicios sanitarios.

La conveniencia de actualizar en un Informe Científico la evidencia, ya anticipada en el documento de BioSim de 2017, de que el valor de los biosimilares trasciende su contribución a la reducción del coste de los tratamientos biológicos, nació de la necesidad de divulgar que la incorporación de biosimilares al SNS también es fuente de mejoras.

Por todo lo anterior, los objetivos de este Informe Científico son:

01

Categorizar la innovación

Clasificar los ámbitos en los que se materializa la innovación asociada al desarrollo, fabricación, comercialización o utilización de biosimilares, y los mecanismos que la promueven.

02

Ofrecer ejemplos de innovación

Subrayar mediante ejemplos en qué se substancia la innovación instigada por los biosimilares en práctica clínica, para que sea percibida como efectiva y útil por parte de los profesionales sanitarios.



Clasificación del efecto innovador de los biosimilares

El análisis de la relación entre biosimilares e innovación puede abordarse mediante diversos enfoques. Se propone una clasificación en la que se priorizan los ámbitos en los cuales la innovación se hace efectiva. Así, categorizamos la innovación resultante del desarrollo, producción, comercialización y/o utilización de biosimilares. en; **(1) Innovación Tecnológica**, o innovación que se traduce en mejoras técnicas, **(2) Innovación Terapéutica**, o innovación en los tratamientos e **(3) Innovación Farmacéutica**, o innovación derivada de la ejecución de nuevos proyectos de I+D. En cada caso se procura describir los mecanismos subyacentes, y se ofrecen ejemplos de cómo el efecto innovador asociado a los biosimilares redunda en avances clínicos que revierten en beneficios para los pacientes.

01

Innovación Tecnológica



Entendemos por Innovación Tecnológica las mejoras técnicas, metodológicas o en equipos propiciadas por el desarrollo, la producción, o la utilización de biosimilares. A continuación, se describen tres vías de innovación en el ámbito tecnológico, y se destaca cómo éstas contribuyen en última instancia a determinadas mejoras asistenciales.

a. Innovación galénica

El propio biosimilar puede incorporar innovación. Entre otras formas de innovar, modificaciones galénicas. Es aceptable desde el punto de vista regulatorio modificar, cualitativa o cuantitativamente, los excipientes en el biosimilar con respecto a los del producto de referencia, siempre y cuando no se vea ni alterada su eficacia, ni empeorada su seguridad¹⁴. Con ello puede lograrse, por ejemplo, una mayor estabilidad que reduzca la tendencia a la formación de agregados. Si bien dicha mejora no se traduce siempre en un cambio en el uso clínico del producto, el aumento de la estabilidad se acompaña de consecuencias deseables. Por ejemplo, en la logística de adquisición y utilización de medicamentos por parte de centros médicos, dichas mejoras permiten comprar un mayor volumen de un determinado producto y de esa forma minimizar y agilizar gestiones, o aumentar el poder negociador que esa compra masiva entraña. Las ventajas logísticas y comerciales mencionadas derivadas de las reformulaciones galénicas pueden además acompañarse de un valor añadido farmacológico. En efecto es aceptable que la reducción del riesgo de formación de agregados resultante de una reformulación incida además en el comportamiento farmacológico (referirse al apartado Innovación Terapéutica).

Es también posible legalmente modificar excipientes con otros cometidos. Por ejemplo, el de facilitar o acelerar el preparado de una solución por parte del paciente a partir de un liofilizado, aunque no se tiene constancia de que



biosimilares ya lanzados ofrezcan tal ventaja. Otro cometido puede ser el de permitir la utilización del producto remanente en un vial ya abierto. Un estudio pormenorizado de una versión biosimilar del original con bevacizumab, demostró que en condiciones extremas la estabilidad era tal, que era seguro utilizar el producto pasado un tiempo desde la apertura del vial¹⁵. En este apartado se enmarcan también los estudios de estabilidad en bolsas de perfusión que, aunque no siempre se asocian a cambios de formulación, otorgan al biosimilar ventajas a menudo no descritas en el producto original^{16,17,18}. Ejemplos de innovación galénica incremental se encuentran en biosimilares con infliximab¹⁹, trastuzumab²⁰ y folitropina alfa²¹.

b. Innovación metodológica y en ingeniería de procesos

El desarrollo y producción de medicamentos biosimilares resulta, lógicamente, de la aplicación de una tecnología por lo general más sofisticada (por actualizada) que la que se utilizó en su día en el desarrollo y producción del producto original. Ello revierte, por ejemplo, en una mayor homogeneidad (consistencia) entre lotes por mejoras en el proceso de fabricación^{22,23,24}.

Si la irrupción de esa nueva tecnología supone un hito remarcable, esas mejoras técnicas pueden consolidarse en la industria y ser motor de avances en el desarrollo y la producción de nuevos biológicos²⁵. Mejoras tecnológicas en la producción son impulsadas también sin duda por los fabricantes de medicamentos biológicos

originales, pero lo que aquí se subraya es que el desarrollo de un biosimilar ofrece un segundo punto de inflexión/mejora tecnológica a productos que ya están fuera de patente, y dota además al biosimilar de un elemento diferencial respecto del producto original. Convendrá estar vigilante para conocer en qué medida dichos avances minimizarán la deriva o cambio progresivo en los atributos fisicoquímicos (drift) inherentes a cualquier producto biológico²⁶, aunque estudiado mayoritariamente en productos originales^{27,28}. Esa deriva suele estar estrechamente monitorizada por las autoridades y la industria, y controlada por esta última.

Sin embargo se han revelado excesos en un producto de referencia que hubieran podido tener mayor trascendencia de no haber sido detectados durante el desarrollo de una versión biosimilar. En ocasiones el exhaustivo ejercicio analítico del producto de referencia que desarrolla el promotor del biosimilar para demostrar biosimilitud permite incluso la detección de variaciones en el producto original que no habían sido previamente detectadas. Un ejemplo de ello son las variaciones en el perfil de glicosilación halladas en la comparación de un biosimilar de trastuzumab y su medicamento original^{29,30}.

El desarrollo y producción de medicamentos biosimilares resulta, lógicamente, de la aplicación de una tecnología por lo general más sofisticada (por actualizada) que la que se utilizó en su día en el desarrollo y producción del producto original.



c. Innovación en equipos y técnicas sanitarias

Como se ha mencionado, la mayor eficiencia del sistema sanitario que acompaña a la llegada de los biosimilares al mercado permite, entre otras cosas, reinvertir en nuevos recursos sanitarios³¹, como han señalado eminentes reumatólogos³². La redistribución de parte del dinero liberado hacia la adquisición de medicamentos innovadores se trata en una sección posterior, pero esos recursos permiten también sufragar tecnología innovadora; por ejemplo, nuevos equipos de diagnóstico o de tratamiento. Administraciones sanitarias europeas proactivas en la incentivación del uso de biosimilares ofrecen a los centros clínicos la posibilidad de dirigir recursos disponibles como consecuencia de la utilización de biosimilares, hacia la renovación tecnológica de sus servicios mediante lo que se denomina Acuerdo de Beneficio Compartido (Gainsharing Agreement en su denominación inglesa). Son mejoras de impacto inmediato en la actividad asistencial y de las cuales los servicios médicos son beneficiarios directos.

Existen otros mecanismos que propician la innovación tecnológica. En efecto, puede también enmarcarse en este espacio el desarrollo de nuevas herramientas de monitorización de la respuesta clínica. Por ejemplo, los kits para evaluar la inmunogenicidad de infliximab³³ que no se comercializaron hasta que versiones biosimilares de infliximab que iban a ser autorizados o habían accedido al mercado, y que se han puesto al servicio de los reumatólogos en práctica clínica³⁴, o las nuevas herramientas de monitorización propiciadas por la llegada de los biosimilares³⁵, que ofrecen medios más objetivos de valoración clínica del resultado de switch en pacientes reumatológicos.



Administraciones sanitarias europeas proactivas en la incentivación del uso de biosimilares ofrecen a los centros clínicos la posibilidad de dirigir recursos disponibles como consecuencia de la utilización de biosimilares, hacia la renovación tecnológica de sus servicios mediante lo que se denomina Acuerdo de Beneficio Compartido.



02

Innovación Terapéutica



Entendemos por Innovación Terapéutica aquellas mejoras en determinados tratamientos instigadas por la utilización de biosimilares en práctica clínica. Aunque pueda resultar paradójico, porque la versión biosimilar tiene por objetivo replicar con la mayor fidelidad posible el producto original de referencia, la utilización de biosimilares en práctica clínica puede ser fuente directa de avances terapéuticos incrementales o disruptivos, inmediatos o diferidos, por muy diversas vías. Para exponer de qué manera los biosimilares promueven la Innovación Terapéutica, se ha dividido ésta en tres subcategorías.

a. Innovación terapéutica incorporada al biosimilar

En la sección de Innovación Tecnológica se ha señalado que la regulación farmacéutica admite la incorporación de innovación en la versión biosimilar, condicionada a que no altere la igualdad en calidad, eficacia y seguridad entre esta y el medicamento original de referencia. Se pueden aplicar modificaciones intencionadas con la voluntad de dotar de un valor terapéutico añadido al biosimilar. Suele tratarse de innovación incremental porque mejora sensiblemente las características del producto original. Así, los laboratorios desarrolladores de biosimilares optan a menudo por crear nuevos dispositivos de administración para conveniencia del paciente^{36,37,38}. Estos tienen por objetivo facilitar la administración o la preparación del medicamento, y en ocasiones aprovechar mejor el contenido de plumas o jeringas minimizando el volumen muerto, y por lo tanto el producto desperdiciado. Ejemplo de ello es la introducción de un nuevo autoinyector en un biosimilar con etanercept, percibido, de más fácil manejo que el dispositivo del producto de referencia³⁹.

Como ya se ha adelantado, es también posible innovar en la formulación del biosimilar con la intención de prevenir determinados riesgos clínicos. Esta reformulación puede justificarse teóricamente en la reducción del dolor en administración, e incluso en la mitigación del riesgo de inmunogenicidad extrínseca debido, por ejemplo, a una menor formación de agregados (no se permitiría que una posible menor inmunogenicidad fuese atribuible a diferencias moleculares en el propio principio activo; lo que se llama inmunogenicidad intrínseca)⁴⁰. No se tiene constancia fehaciente

(...) la regulación farmacéutica admite la incorporación de innovación en la versión biosimilar, condicionada a que no altere la igualdad en calidad, eficacia y seguridad entre esta y el medicamento original de referencia.





de una reducción significativa en el grado de inmunogenicidad de ninguna versión biosimilar, pero se ha referido que biosimilares con etanercept inducen la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en una proporción de pacientes sensiblemente menor^{41,42}. El impacto clínico en este caso parece poco relevante porque se trata de un producto escasamente inmunogénico. Las razones de esa posible menor inmunogenicidad en el biosimilar son poco claras, pero cabe destacar que la formulación del biosimilar difiere de la del producto original de referencia. Lo reseñable es que existe la posibilidad legal de introducir tales mejoras en el biosimilar y que no es descartable que los desarrolladores se acojan crecientemente a ella.

b. Innovación terapéutica propiciada por el biosimilar

Como se ha dicho, el valor que aportan los biosimilares está en gran medida relacionado con la inducción de una reducción del precio de las terapias biológicas como resultado de la competencia que estos introducen en el mercado^{10,43,44}. Esta mejora del coste-efectividad permite optimizar la distribución de recursos sin merma de la calidad asistencial. Parte de los recursos se puede reinvertir en la adquisición de medicamentos nuevos que aporten un valor terapéutico añadido. Esta mejora del acceso de pacientes a tratamientos innovadores resultante de la utilización de biosimilares constituye una innovación terapéutica disruptiva, porque redundará en una mejora substancial del tratamiento en aquellos pacientes en los que pueda estar indicado un cambio. De nuevo se establece una

correlación directa entre el uso de biosimilares y el acceso rápido a avances terapéuticos en práctica clínica. Ejemplo de ello es el impacto que la utilización de biosimilares tuvo en Canadá en la penetración de los nuevos medicamentos Janus kinase inhibitors (JAKi) para el tratamiento de la artritis reumatoide⁴⁵.

Esta mejora del acceso de pacientes a tratamientos innovadores resultante de la utilización de biosimilares constituye una innovación terapéutica disruptiva, porque redundará en una mejora substancial del tratamiento en aquellos pacientes en los que pueda estar indicado un cambio.



c. Cambio en el paradigma terapéutico

La muy notable reducción del cociente coste/beneficio de una determinada terapia biológica en aquellas clases terapéuticas en las que coexisten original y al menos un biosimilar, ha acelerado la implementación de aplicaciones terapéuticas alternativas. Nos referimos, por ejemplo, a una transición más temprana al tratamiento con un medicamento biológico en pacientes que respondan insuficientemente a la primera línea de tratamiento, o la aceleración de la intensificación de dicha terapia. Esa mejora en el coste/beneficio es además el punto de partida para una utilización a mayor escala de uno o varios biológicos en una determinada indicación. Un aumento significativo de la masa crítica de pacientes tratados con cualquiera de las



versiones de un determinado producto motivado por el acceso de más pacientes a terapias biológicas es un motor más de cambio del paradigma terapéutico vigente. El número de pacientes tratado se refleja en la variable Dosis Diarias Definidas (DDD) definida por la OMS, o, lo que es lo mismo, Días en Tratamiento⁴⁶. A más pacientes tratados, más casuística terapéutica y acumulación de más conocimiento que, con mayor probabilidad, llevará a la identificación de alternativas o mejoras en la aplicación de un determinado fármaco. Cabe recalcar que ese mayor uso incidirá también en un conocimiento más preciso del perfil de seguridad del medicamento (por la notificación de más reacciones adversas) lo cual redoblará la optimización de los tratamientos. Ciertas modificaciones pueden afianzarse en guías clínicas o acabar incorporándose en ficha técnica cuando exista evidencia suficiente.

El caso puesto de manifiesto por la European League Against Rheumatism (EULAR), que es la más influyente en Europa, es ilustrativo. En 2019, como consecuencia de la entrada de biosimilares, EULAR propugnó anticipar el uso de medicamentos biológicos o sintéticos modifica-

La mejora del coste-efectividad de determinados grupos terapéuticos como consecuencia de la presencia de biosimilares está incluso determinando un cambio en las recomendaciones de ciertas agencias de tecnología sanitaria como ha ocurrido recientemente con NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en Reino Unido.



dores de la enfermedad reumática tras un fallo en la primera línea de tratamiento, si hay factores de mal pronóstico, contra la propuesta previa que solicitaba "valorar" la posibilidad de añadir alguno de esos productos⁴⁷. El cambio de paradigma puede también substantiarse en una demostración de la utilidad de ese tratamiento biológico en pacientes con determinadas comorbilidades, en su administración a pacientes con una forma más leve o moderada de la enfermedad, o en un beneficio aumentado al combinarse con otros productos. No se trata de un planteamiento teórico. La mejora del coste-efectividad de determinados grupos terapéuticos como consecuencia de la presencia de biosimilares está incluso determinando un cambio en las recomendaciones de ciertas agencias de tecnología sanitaria como ha ocurrido recientemente con NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en Reino Unido. NICE hace recomendaciones respecto al uso de fármacos dirigidos contra el Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) en formas más moderadas de enfermedades reumáticas^{48,49,50}, y la



Un aumento significativo de la masa crítica de pacientes tratados con cualquiera de las versiones de un determinado producto motivado por el acceso de más pacientes a terapias biológicas es un motor más de cambio del paradigma terapéutico vigente.

posibilidad de combinar trastuzumab con pertuzumab en tumor mamario temprano "HER2 positivo" en pacientes con enfermedad con afectación de nódulos linfáticos⁵¹. El impacto de dicho cambio en el paradigma del uso clínico de estos fármacos beneficiará a decenas de miles de pacientes.

El tránsito hacia nuevos paradigmas es por lo general lento, pero seguramente inevitable como han señalado prestigiosos reumatólogos³². Ejemplo de ello son la coadministración de bevacizumab y sorafenib en carcinoma hepático⁵², o el uso combinado de anti-TNF y vedolizumab o ustekinumab en Enfermedad Inflamatoria Intestinal^{53,54}, o de biológicos dirigidos frente a diferentes dianas terapéuticas en espondiloartritis refractarias⁵⁵. Una revisión reciente del futuro de bevacizumab habla del potencial de las nuevas combinaciones de este fármaco con inmunoterapia, y de la utilización de terapias dirigidas en fases finales de desarrollo clínico⁵⁶, algo que sin duda podría acelerarse con el aumento de la presencia de versiones biosimilares en el mercado.

Para provocar esa aceleración en la detección e implementación de posibles cambios en el paradigma terapéutico, conviene acompañar la

entrada de biosimilares de recursos para financiar la creación de registros de pacientes. Administraciones sanitarias, con la ayuda de la industria, pueden proveer de recursos una iniciativa de este calibre. Algoritmos aplicados a las bases de datos (big data) generadas permitirán substanciar con mayor rapidez los resultados en salud en diferentes escenarios terapéuticos. La propia EMA alude a la importancia de los registros en la generación de conocimiento desde la evidencia en práctica clínica⁵⁷. Recientemente, en una ponencia en el parlamento europeo del Presidente del Comité Especial de Lucha contra el Cáncer (BECA)⁵⁸ se puso de manifiesto que el tratamiento oncológico se optimiza indudablemente con los datos recogidos en los registros y bases de datos sobre el cáncer.



Para provocar esa aceleración en la detección e implementación de posibles cambios en el paradigma terapéutico, conviene acompañar la entrada de biosimilares de recursos para financiar la creación de registros de pacientes.



03

Innovación Farmacéutica



Entendemos por Innovación Farmacéutica el emprendimiento de proyectos de investigación y desarrollo como consecuencia de la comercialización, o la expectativa de comercialización, de biosimilares. Distinguimos dos formas de Innovación Farmacéutica.

a. Innovación Disruptiva: reposicionamiento farmacéutico y optimización de dianas

Es palmaria en el ámbito sanitario la necesidad de introducir constantes mejoras en los actos clínicos y de cubrir nichos no cubiertos, o necesidades no atendidas. La industria biofarmacéutica responde a ello investigando soluciones terapéuticas alternativas a las ya existentes. Los titulares de comercialización de productos originales utilizados como referencia para el desarrollo de biosimilares, con el fin lícito de extender y maximizar el retorno económico, estudian nuevas aplicaciones de productos existentes, o nuevas moléculas que actúen sobre dianas terapéuticas validadas. Para ello acometen nuevos proyectos de desarrollo farmacéutico.

Dicha investigación se emprende en parte para compensar la competencia que supone el lanzamiento, o la expectativa de lanzamiento, de uno o varios biosimilares. Por lo tanto, los biosimilares tienen un indiscutible efecto tractor de innovación farmacéutica disruptiva cuya repercusión en práctica clínica, y beneficio para los pacientes son claros. La investigación llevada a cabo en el contexto de la competencia o futura competencia que introduce el biosimilar tiene por lo general un doble objetivo clínico; (1) investigar en otras indicaciones el beneficio terapéutico de productos originales existentes (reposicionamiento o repurposing), como es el caso de Xolair® en pólipos nasales⁵⁹ o de Humira® en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren⁶⁰, y/o (2) modificar moléculas conocidas, o desarrollar moléculas más efectivas, contra la diana terapéutica implicada, con la idea de incrementar

Por lo tanto, los biosimilares tienen un indiscutible efecto tractor de innovación farmacéutica disruptiva cuya repercusión en práctica clínica y beneficio para los pacientes son claros.





el equilibrio beneficio/riesgo (optimización). En esta última subcategoría se enmarca por ejemplo la investigación de nuevos productos anti-CD20^{61,62}, en indicaciones hematológicas o reumatológicas, o el desarrollo del complejo formado por trastuzumab y DM1⁶³, un medicamento citotóxico que se libera selectivamente en las células tumorales que expresan HER2.

A la innovación en medicamentos originales comercializados, o en la acción sobre dianas conocidas, se añade una innovación aún más disruptiva y por lo tanto de mayor riesgo financiero, regulatorio y comercial para los laboratorios farmacéuticos; la de desarrollar nuevas moléculas frente a nuevas dianas, cuya aceleración puede también en parte deberse a la expansión del mercado farmacéutico también propiciada por los biosimilares. En efecto, recientes informes señalan la coincidencia temporal entre el lanzamiento de biosimilares y la aprobación de nuevos medicamentos^{64,65}.

Cabe mencionar que, en el contexto de lo que podría considerarse una forma de reposicionamiento, se enmarcaría la aprobación de un biosimilar en una enfermedad en la que el producto original no esté autorizado por no haberse investigado. Como se ha dicho ya, hay numerosos ejemplos de productos biológicos originales autorizados y comercializados inicialmente para determinadas indicaciones, que a menudo tras un uso prolongado fuera de indicación, se investigan y aprueban en nuevas enfermedades. La probabilidad de que se identifiquen nuevas aplicaciones para productos biológicos en los que coexisten versiones

biosimilares y original, sin duda es mayor que si no se establece competencia. Ya ha llamado a la puerta de la EMA un desarrollador de un biosimilar del producto original de bevacizumab que, además de las indicaciones oncológicas, amparándose en ensayos clínicos propios, ha solicitado su aprobación en la indicación oftalmológica, Degeneración Macular Asociada a la Edad o DMAE. Si bien la EMA lo ha rechazado⁶⁶, y actualmente está recurrido, abre un camino de futura innovación asociada a los biosimilares.

b. Innovación incremental: evolución de medicamentos biológicos comercializados

La evolución de medicamentos aprobados por las agencias reguladoras (comercializados, o no) es una vía de innovación que emprenden los laboratorios biofarmacéuticos con el objetivo de dotarles de un valor clínico añadido, a la par que diferenciador. También en este caso, estas iniciativas coinciden en muchas ocasiones con la competencia que supondrá la inminente aprobación o comercialización de una versión biosimilar del producto original. En definitiva, la presencia de más de una versión de un determinado producto en un determinado mercado incrementa la probabilidad de que alguna de ellas evolucione con el objetivo de diferenciarse ofreciendo variantes de interés clínico.

Ejemplos de mejoras en medicamentos originales probablemente estimuladas, al menos en parte, por el desarrollo de biosimilares, son la modificación de los excipientes y la concentración de adalimumab en el producto original

Humira®⁶⁷, o la modificación en la formulación farmacéutica de Xolair® o de Ilaris® con el objetivo de facilitar al paciente su autoadministración^{68,69}, o el de la eritropoyetina (EPO)-beta pegilada⁷⁰, cuyo mayor tiempo de vida media que la EPO-beta no pegilada permite espaciar su administración a pacientes con insuficiencia renal, o a pacientes oncológicos. Otra mejora es la reformulación de medicamentos originales con el objetivo de modificar su vía de administración. Ejemplo de ello son la investigación farmacéutica y aprobación de formulaciones para administración subcutánea (SC) de Herceptin®⁷¹ y de Mabthera®⁷². Es también razonable pensar que el lanzamiento esperable de sus correspondientes biosimilares haya llevado a los titulares de comercialización de los medicamentos originales con natalizumab (utilizado en esclerosis múltiple remitente recidivante) y vedolizumab (utilizado en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) a desarrollar formulaciones SC^{73,74,75}. Cabe recordar el esfuerzo experimental y económico notable que supone acometer proyectos de esta naturaleza, como refleja el hecho de que, únicamente debido a la inclusión de hialuronidasa, considerada por la Food & Drug Administration (FDA) como una

substancia activa a pesar de tratarse de un excipiente, en Estados Unidos a la formulación SC de trastuzumab se le concedió un nuevo nombre comercial⁷⁶. En todo caso, más allá de las dinámicas de mercado, sin duda, dichos desarrollos contribuyen a mejorar el tratamiento de los pacientes que puedan requerirlos.

Una vez comercializado, el biosimilar se añade al arsenal terapéutico de una o varias indicaciones convirtiéndose en alternativa terapéutica al producto original y a otros biosimilares, con los que también compite. Por lo tanto, al igual que los medicamentos originales, los biosimilares autorizados pueden estar sujetos a mejoras tras su aprobación. De entre ellos el único ejemplo del que se tiene constancia hasta hoy es el de un biosimilar con infliximab, Remsima®. Se modificaron los excipientes y la concentración del principio activo de la versión intravenosa (IV) biosimilar inicialmente aprobada, para obtener una formulación de administración SC (Remsima SC)^{77,78}. Esta evolución no se había producido en el original a pesar de llevar más de 13 años de presencia exclusiva en el mercado y de que la combinación infliximab IV e infliximab SC pudiera asociarse a una reducción del riesgo de inmunogenicidad³².

La incentivación de I+D, o innovación farmacéutica de productos existentes (nuevas formulaciones, reducción en el volumen de administración o el dolor en inyección, cambios en la pauta posológica, etc.) son innovaciones incrementales en la mayoría de los casos, pero de indudable valor en práctica clínica cuando culminan con éxito.



En definitiva, la presencia de más de una versión de un determinado producto en un determinado mercado incrementa la probabilidad de que alguna de ellas evolucione con el objetivo de diferenciarse ofreciendo variantes de interés clínico.



BIOSIMILARES: CLASIFICACIÓN DE INNOVACIÓN			EJEMPLOS DE INNOVACIÓN EN BIOSIMILARES
	INNOVACIÓN TECNOLÓGICA	En galénica	Modificaciones en los excipientes de biosimilares con varios fines <ul style="list-style-type: none"> Mayor estabilidad del producto: utilización del medicamento remanente en un vial abierto de bevacizumab Innovación galénica incremental en biosimilares con infliximab, trastuzumab y folitropina alfa
		En métodos y procesos	Tecnología actualizada en la fabricación de biosimilares <ul style="list-style-type: none"> Mayor homogeneidad (consistencia) entre lotes por mejoras en el proceso de fabricación. Consolidación de tecnología innovadora en la industria como motor de avance en desarrollo y producción de nuevos biológicos Técnicas más sensibles en la comparación de biológico original y biosimilar: identificación y minimización de cambios progresivo en los atributos fisicoquímicos (drift) inherentes a cualquier producto biológico (ej. variación no identificada entre lotes del original Herceptin®)
		En equipos sanitarios y técnicas	Redistribución de remanente económico por entrada de biosimilares: adquisición de nuevos equipos o herramientas clínicas <ul style="list-style-type: none"> Acuerdo de Beneficio Compartido (Gainsharing Agreement) con administraciones sanitarias europeas: recursos redirigidos hacia la renovación tecnológica Nuevas herramientas de monitorización: nuevas herramientas de monitorización más objetiva de valoración clínica del resultado de switch en reumatología
	INNOVACIÓN TERAPÉUTICA	Incorporada al biosimilar	Modificaciones intencionadas en biosimilar: valor terapéutico añadido sin alteración de calidad, eficacia o seguridad <ul style="list-style-type: none"> Nuevo autoinyector en un biosimilar con etanercept: más fácil manejo Posibilidad legal de menor inmunogenicidad (no atribuida a diferencias en principio activo)
		Propiciada por biosimilar	Reinversión en adquisición de medicamentos nuevos de recursos liberados por entrada de biosimilares <ul style="list-style-type: none"> Utilización de los nuevos medicamentos Janus kinase inhibitors (JAKi) para el tratamiento de la artritis reumatoide en Canadá
		Cambio del paradigma terapéutico	Modificaciones terapéuticas inducidas por biosimilares: transición más temprana a terapia biológica, aceleración de la intensificación de dicha terapia y otros posibles cambios <ul style="list-style-type: none"> EULAR propugnó anticipar el uso de medicamentos biológicos o sintéticos modificadores de la enfermedad reumática tras un fallo en la primera línea NICE hizo extensivo a pacientes con artritis moderada el uso de antiTNFs Uso de nuevas combinaciones al resultar coste-efectivas: antiTNF con biosimilar + vedolizumab o ustekinumab en EII, o bevacizumab y sorafenib en carcinoma hepático
	INNOVACIÓN FARMACÉUTICA	Disruptiva	Efecto tractor de la competencia, o futura competencia, generada por biosimilares: (1) Reposicionamiento farmacéutico (nuevas indicaciones) y (2) optimización de dianas <ul style="list-style-type: none"> Nuevas indicaciones de Xolair®: pólipos nasales Nuevos productos anti-CD20 en indicaciones hematológicas o reumatológicas
		Incremental	Mejoras en productos ya comercializados: valor clínico añadido y diferenciador (coincidentes con la entrada del biosimilar) <ul style="list-style-type: none"> Mejoras en la autoadministración del paciente, incremento en la concentración del principio activo: adalimumab en el producto original Humira® Aumento del tiempo entre administraciones: EPO-beta pegilada Nueva vía de administración en los medicamentos originales (SC de Herceptin® y de Mabthera®) o biosimilares (SC. Remsima®)



Acciones para una innovación perdurable

Este Informe Científico revela que invertir en biosimilares es invertir en innovación. El recientemente propuesto Pacto por la Ciencia y la Innovación del Ministerio de Ciencia e Innovación suscrito por diversas organizaciones, entre ellas BioSim, recuerda la importancia de que la acción política, en cualquiera de sus frentes, aliente la innovación. Esta máxima es sin duda aplicable a la política sanitaria, porque la innovación es una de las patas sobre las que descansa un sistema sanitario de calidad. Por lo tanto, en este Informe, además de recordar la relevancia de los biosimilares como contribuidores netos a la sostenibilidad, se subraya que ello no les exime de propiciar por diversos mecanismos, avances clínicos que mejoran el día a día de la práctica de los profesionales sanitarios, y por ende de los pacientes.



La conexión entre biosimilares e innovación, si bien ha sido claramente establecida, se ha analizado escasamente. La acumulación de datos en Europa permite ya un análisis sistematizado sobre la base de hechos comprobados. Este documento propone categorizar la innovación propiciada por los biosimilares, y desglosar el impacto en práctica clínica de cada una de esas categorías. La clasificación en



Este Informe Científico revela que invertir en biosimilares es invertir en innovación.

Innovación Tecnológica, Innovación Terapéutica e Innovación Farmacéutica es útil porque además de desvelar sus mecanismos, identifica la relación directa entre el desarrollo, la fabricación, la comercialización o la utilización de biosimilares y las áreas de mejora clínica. En última instancia, las tres vías de innovación descritas sin duda confluyen en mejoras terapéuticas. Sin embargo, cabe apostillar que la clasificación propuesta no excluye que otros ámbitos no analizados en este informe se vean también afectados por mejoras inherentes a la creciente experiencia con biosimilares: por ejemplo, el regulatorio. Por Innovación Regulatoria entendemos reorientaciones en las recomendaciones, y por lo tanto mejoras en las directrices que guían el desarrollo de biosimilares. De especial trascendencia, por ser referencia internacional, y por ser el espejo en el que se miran hoy por hoy todas las agencias reguladoras, es la reflexión abanderada por la EMA^{79,80}. Cabe recordar que las directrices regulatorias están sujetas a modificaciones de acuerdo con la evolución del conocimiento científico y de la experiencia. Un ejemplo interesante de como esa evolución regulatoria puede incidir de manera relativamente directa en práctica clínica es el creciente interés de los laboratorios biofarmacéuticos y de los equipos de investigación por identificar nuevos marcadores farmacodinámicos que confieran mayor sensibilidad al ejercicio de comparabilidad durante el desarrollo⁸¹, pero que además podrían convertirse en herramientas de diagnóstico contribuyentes a la medicina personalizada, o de precisión. La EMA lidera este debate regulatorio, y, aunque el impacto clínico de la Innovación Regulatoria resulta a veces menos evidente a ojos de los profesionales sanitarios, esta redundará en un impulso notable al desarrollo de biosimilares, y por lo tanto al valor consustancial a estos.



En todo caso, el informe pretende destacar que el valor añadido de los biosimilares trasciende su importante efecto en el cociente coste/beneficio, y se traduce consecuentemente, o colateralmente, en nuevas oportunidades y beneficios para los pacientes. La reversión en la calidad asistencial de ese potencial innovador no es siempre inmediata, ni se conoce con certeza en todos los casos si está motivada exclusivamente por los biosimilares, pero concienciar sobre el potencial innovador de los biosimilares y añadir incentivos a su utilización clínica, contribuye a maximizar esas oportunidades y beneficios. Por eso existe un debate en Europa acerca de la importancia de crear un entorno sostenible para el mercado de los biosimilares que pasa porque las administraciones sanitarias promuevan la penetración y la utilización de los biosimilares en los centros sanitarios. Se han propugnado medidas en “oferta” y en “demanda”^{82,83}. Las acciones en “oferta” de la administración tienen por objetivo fomentar la competencia para que el valor de los biosimilares revierta de forma rápida en práctica clínica, asegure el abastecimiento, y ponga al paciente en el centro de la actuación. Se trata de medidas referidas en esencia a la fijación del precio y a los concursos públicos, o

licitaciones. Existen también acciones en oferta de los titulares de comercialización, pero pertenecen a la esfera de la estrategia comercial corporativa. Las acciones en “demanda” están destinadas a profesionales que prescriben o dispensan medicamentos (médicos y farmacéuticos), o a pacientes. Cabe destacar por su amplia aceptación y enfoque disruptivo los modelos de “Beneficio Compartido” (gainsharing). Un programa de “Beneficio Compartido” es en definitiva un plan de incentivos que se substantia en un “contrato-programa” suscrito entre el pagador (administración sanitaria) y el proveedor de salud (centro sanitario), por medio del cual se acuerda que parte de los recursos generados como consecuencia de un aumento de la prescripción de biosimilares se reinvierte en el servicio clínico implicado. Dichas acciones pensadas para fomentar la entrada de biosimilares, además de minimizar el coste de oportunidad que supone para los pacientes limitar infundadamente su uso, maximizan su carácter innovador.

Las reflexiones y los datos que aquí se presentan explican en gran medida que el Parlamento Europeo llamara en un informe reciente a un aumento de la utilización de medicamentos fuera de patente⁸⁴. En él se hace un particular hincapié en el impacto innovador de dicha petición, y se recuerda que es posible compaginar sostenibilidad e innovación; dos conceptos que, lejos de ser necesariamente antagónicos, gracias en parte a la dupla biosimilar-innovación, pueden conformar un círculo virtuoso⁸⁵.



En todo caso, el informe pretende destacar que el valor añadido de los biosimilares trasciende su importante efecto en el cociente coste/beneficio, y se traduce consecuentemente, o colateralmente, en nuevas oportunidades y beneficios para los pacientes.



Conclusión

Este análisis se concreta en cuatro mensajes clave:

01

"El valor añadido de los biosimilares trasciende su indudable contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, y se concreta además en un notable potencial innovador en el ámbito sanitario".

02

"La incorporación en los propios biosimilares de innovación incremental (e.g. mejora del dispositivo, o mejora galénica), o de innovación disruptiva en estos u otros medicamentos biológicos (e.g. evolución hacia nuevas vías de administración), ofrece beneficios tangibles en práctica clínica".

03

"Los biosimilares, al generar competencia en el mercado, liberan recursos para adquirir nuevos medicamentos, estimulan la I+D de nuevos productos o de nuevas aplicaciones de productos existentes y, al aumentar la masa crítica de pacientes tratados, revelan cambios en el paradigma terapéutico".

04

"La presencia de biosimilares permite revertir recursos en la adquisición de equipos o técnicas innovadoras de aplicación en práctica clínica, y su desarrollo con tecnología de vanguardia, mejorar la consistencia en producción, y los controles de calidad del producto".

Bibliografía

- (1) European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1
- (2) de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:949-56.
- (3) European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMA/837805/2011, 27 September 2012
- (4) European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) EMA/CHMP/BWP/247713/2012, December 2014 and non clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 May 2012
- (5) World Health Organisation (WHO). List of Stringent Regulatory Authorities (SRAs) <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>
- (6) World Health Organisation (WHO). Guidelines on evaluation of biosimilars Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3---who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars---sj-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2_1&download=true
- (7) European Commission / European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals, 2019. www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcareprofessionals_en.pdf
- (8) Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social). Plan de Acción para Fomentar la Utilización de los Medicamentos Reguladores del Mercado en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos Biosimilares y Medicamentos Genéricos (Borrador), 2019
- (9) de Mora F. Biosimilars: a value proposition. *BioDrugs*. 2019;33(4):353-6
- (10) IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. 2016. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
- (11) Péntek M, et al. Access to biologicals in Crohn's disease in ten European Countries. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6294-305.
- (12) Simon-Kucher & Partners. Payers' price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market. Final Report. 2016. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication2.pdf
- (13) BioSim Position Paper. Biosimilares, nuevas formas de innovar. 2017 <https://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf>
- (14) European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2014
- (15) Park D et al. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. *Adv Ther* 37, 4308-4324, 2020
- (16) European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Aybintio https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aybintio-epar-product-information_en.pdf

- (17) European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Alymsys
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_en.pdf
- (18) Seckute J et al. Physicochemical stability of the bevacizumab biosimilar, ABP 215, after preparation and storage in intravenous bags. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 9(4):155-62, 2020.
- (19) Kim J et al. Evaluation of the physicochemical and biological stability of reconstituted and diluted SB2 (infliximab). *Eur J Hosp Pharm*. 25(3):157-164, 2018.
- (20) Kim S et al. In-Use Physicochemical and Biological Stability of the Trastuzumab Biosimilar CT-P6 Upon Preparation for Intravenous Infusion. *BioDrugs*. 32(6):619-625, 2018.
- (21) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Bemfola EMA/65507/2013, 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bemfola-epar-public-assessment-report_en.pdf
- (22) Seokkyun Ket al. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: Impact on development of a trastuzumab biosimilar, mAbs, 9:4, 704-714, 2017.
- (23) Lamanna et al. The structure-function relationship of disulfide bonds in etanercept. *Scientific Reports* 7: 3951, 2017
- (24) Lee J et al. Evaluation of analytical similarity between trastuzumab biosimilar CT-P6 and reference product using statistical analyses. *MAbs*. 10(4):547-571, 2018.
- (25) Nupur N et al. Analytical Similarity Assessment of Biosimilars: Global Regulatory Landscape, Recent Studies and Major Advancements in Orthogonal Platforms. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 10:832059. doi: 10.3389/fbioe.2022.832059, 2022
- (26) Ramanan S et al. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs* 28, 363–372, 2014
- (27) Schiest M. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals, *Nat Biotechnol* 29 310–312, 2011.
- (28) Lamanna WC et al., Maintaining consistent quality and clinical performance of Biopharmaceuticals. *Expert Opin Biol Ther* 18 (2018) 369–379, 2018
- (29) Lee JH et al. Biological Characterization of SB3, a Trastuzumab Biosimilar, and the Influence of Changes in Reference Product Characteristics on the Similarity Assessment. *BioDrugs*. 33(4):411-422, 2019.
- (30) Pivot X et al. Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 120:1-9, 2019.
- (31) García-Goñi et al. Budget Impact Analysis of Biosimilar Products in Spain in the Period 2009–2019. *Pharmaceuticals* 14, 348, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14040348>
- (32) Schreiber et al. Critical appraisal and future outlook on anti-inflammatory biosimilar use in chronic immune-mediated inflammatory diseases *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 55, 152023, 2022.
- (33) Schmitz EM et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: performance evaluation of three commercial ELISA kits. *Clin Chem Lab Med*, 26587745, 2015
- (34) Ruiz-Argüello MB et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis*. 75(9):1693-6., 2016.

- (35) Schmitz EMH et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) as a tool in the switch from infliximab innovator to biosimilar in rheumatic patients: results of a 12-month observational prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 36(9):2129-2134, 2017.
- (36) Rho et al. Usability of Prefilled Syringe and Autoinjector for SB4 (An Etanercept Biosimilar) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Advances in Therapy*, (36), 2287–2295, 2019
- (37) Strowitzki T et al. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study Reprod Biol Endocrinol. 1.4: 31, 2016.
- (38) Imthurn B et al. Evaluation of the use and handling of three different pen systems considered for in vitro fertilization treatment. *Expert Opin Drug Deliv*, 11(12):1859-64., 2014
- (39) Thakur K et al. Perceptions and preferences of two etanercept autoinjectors for rheumatoid arthritis: a New European Union-approved etanercept biosimilar (Benepali®) versus Etanercept (Enbrel®)—findings from a nurse survey in Europe. *Rheumatology (Oxford)* 3:77–89, 2016.
- (40) Doevendans E and Schellekens H. Immunogenicity of Innovative and Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Antibodies*. 8:21, 2019.
- (41) European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/302222/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EPAR Erelzi, 2017
- (42) Chadwick L et al. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 20: 84, 2018.
- (43) IQVIA. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2020.
<https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe>
- (44) Calleja MA et al. Budget impact analysis of bevacizumab biosimilars for cancer treatment in adult patients in Spain. *Eur J Hosp Pharm*. 22, 2021.
- (45) Choquette D et al. Monitoring the transition of patients on biologics in rheumatoid arthritis: Consensus guidance for pharmacists. *Pharmacy Practice*. 19(3):2377, 2021.
- (46) World Health Organisation (WHO). Defined Daily Dose. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
- (47) Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 79(6):685-699, 2020.
- (48) NICE. A partial review of TA375 for patients with moderate disease only will be planned into the appraisal work programme. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/evidence/review-proposal-paper-pdf-6904907822>
- (49) NICE - Decision to conduct a partial review of TA375 for patients with moderate disease only. 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/review-decision--september-2019-pdf-8948760536005>
- (50) NICE. Final appraisal document Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for treating moderate rheumatoid arthritis after conventional DMARDs have failed (partial review of TA375) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta715/documents/final-appraisal-determination-document>
- (51) NICE. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer, 2019
- (52) Ren Z et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. *Lancet Oncol*. 15:S1470-2045(21)00252-7, 2021.
- (53) Ahmed W et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 113, 2021.

- (54) Haider M & Lashner B. Dual targeted therapy for the management of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 55:661–6, 2021.
- (55) Valero C et al. Effectiveness and safety of combined biological therapy in patients with refractory multidomain spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 81(6):899-901, 2022.
- (56) Garcia J et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook, *Cancer Treatment Reviews*, 86, 2020.
- (57) HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: 'Evolving Data-Driven Regulation'1, 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>
- (58) Directorate-General for Internal Policies of the Union. Background note on shared knowledge in cancer care and research, 2021 https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/231854/2021-04-15_FINAL%20Background%20note_Shared%20knowledge.pdf
- (59) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Xolair. EMA/404869/2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair-h-c-606-ii-0101-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- (60) Nanchahal J et al. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Dupuytren's Disease: A Randomised Dose Response Proof of Concept Phase 2a Clinical Trial. *Clinical Trial EBioMedicine*. 33:282-288, 2018
- (61) Luo, C et al. Efficacy and Safety of New Anti-CD20 Monoclonal Antibodies Versus Rituximab for Induction Therapy of CD20+ B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, 136 (Supp 1): 40–41, 2020.
- (62) Luo C et al. Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 11(3255), 2021
- (63) Venkatesan P. NICE recommends routine NHS funding for Kadcyla. *Lancet Oncology*, 18(8), E435-E435, 2017
- (64) IQVIA. Perspective on the availability of innovative medicines 2021. (White paper). <https://www.iqvia.com/library/white-papers/perspectives-on-the-availability-of-innovative-medicines>
- (65) IQVIA. Understanding Net Pharmaceutical Expenditure Dynamics in Europe. (White Paper) 2022 <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/iqvia-understanding-net-pharmaceutical-expenditure-dynamics-in-europe.pdf>
- (66) European Medicines Agency (EMA). Refusal of the marketing authorisation for Ipique (bevacizumab). EMA/120074/2022EMA/120074/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-ipique-bevacizumab_en.pdf
- (67) Nash P et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Ther*, 3, 257–270, 2016.
- (68) Rivière GJ et al. Bioequivalence of a novel omalizumab solution for injection compared with the standard lyophilized powder formulation, *J Bioequivalence Bioavailab* 3 144–150, 2011.
- (69) Chioato A et al. Bioequivalence of canakinumab liquid pre-filled syringe and reconstituted lyophilized formulations following 150 mg subcutaneous administration: a randomized study in healthy subjects, *Clin Drug Investig* 33, 801–808, 2013.
- (70) McGahan L. Continuous erythropoietin receptor activator (Mircera) for renal anemia. *Issues in emerging health technologies*. 113: 1-6, 2008.

- (71) European Medicines Agency (EMA). Herceptin – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. EMA/CHMP/751770/2012/corr1, 2013
www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-x-0060-eparassessment-report-extension_en.pdf
- (72) European Medicines Agency (EMA). SC Mabthera. European Medicines Agency. Assessment report – Mabthera, 2014. www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mabthera-h-c-165-x-83-epar-assessmentreport-extension_en.pdf
- (73) Sandborn WJ et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 158(3):562-572, 2020.
- (74) Vermeire S et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 28;16(1):27-38, 2022.
- (75) Trojano M et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 27(14):2240-2253, 2021.
- (76) Food & Drug Administration (FDA). Label Herceptin Hylecta.
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761106Orig1s000lbl.pdf
- (77) Ben-Horin S et al. A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. Abstracts OP24 of the 15th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation
- (78) European Medicines Agency (EMA). Assessment report on extension(s) of marketing authorisation. Remsima, 2019.
www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/remsimas-epar-publicassessment-report_en.pdf
- (79) Wolff-Holz E et al.. Evolution of the EU Biosimilar Framework: past and future. *BioDrugs*. 33:621–34, 2019.
- (80) Kurki et al. Regulatory Evaluation of Biosimilars: Refinement of Principles Based on the Scientific Evidence and Clinical Experience. *BioDrugs*, 36:359–371, 2022
- (81) Li J et al. Advancing biosimilar development using pharmacodynamic biomarkers in clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Thera* 107(1):40-42, 2020.
- (82) BioSim. Los biosimilares BS en el nuevo Sistema Nacional de Salud Propuestas de actuación. Febrero 2022 <https://www.biosim.es/documentos/biosimilares-en-nuevo-SNS-propuestas-actuacion.pdf>
- (83) Tesera de Hospitalidad. Compra pública de medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud, 2021 (<https://www.biosim.es/documentos/Compra-publica-de-medicamentos-biosimilares-en-el-Sistema-Nacional-de-Salud.pdf>)
- (84) Warhem - Centre de Politique Européenne. Incentivising. Pharmaceutical Off-Patent Innovation in the EU. November 2021
https://www.cep.eu/fileadmin/user_upload/cep.eu/Studien/cepInput_Off_Patent_Innovation/cepInput_Incentivising_Pharmaceutical_Off-Patent_Innovation_in_the_EU.pdf
- (85) Food & Drug Administration (FDA). Biosimilars action plan: Balancing Innovation and Competition, 2018 <https://www.fda.gov/media/114574/download>



BioSim - Asociación Española de Biosimilares

Calle Condesa de Venadito, 1
28027 - Madrid
Teléfono: +34 91 864 31 32
www.biosim.es | info@biosim.es