

Equilibrio entre la innovación y el gasto público sanitario. El caso particular de los medicamentos biosimilares***

Balance between Innovation and Health Public Expenditure. The Particular Case of Biosimilars

RESUMEN

Los medicamentos biosimilares vienen siendo comercializados en el territorio regulatorio europeo desde hace trece años. Su comercialización no ha estado exenta de múltiples críticas, especialmente las confusiones en torno a su errónea equiparación con los medicamentos genéricos y las dudas generadas en cuanto a su posibilidad de intercambiabilidad y sustitución. En este trabajo exponemos que, gracias al desarrollo de los medicamentos biosimilares, se introduce competencia en el mercado farmacéutico y se fomenta la innovación en el sector sanitario. Además, dado que los medicamentos biosimilares se distribuyen a unos precios más económicos con respecto a los medicamentos biológicos originales, también facilitan la accesibilidad de los tratamientos a los pacientes y contribuyen a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos.

* Graduado en Farmacia, Universidad de Salamanca; doctorando en Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica (Universidad Complutense de Madrid). Funcionario de carrera en el Cuerpo de Farmacéuticos Titulares del Estado Español, destinado en Centro Militar de Farmacia de la Defensa (Cemilfardef), Ministerio de Defensa (España). Correo electrónico: alfnogue@ucm.es. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2462-1867>.

** Licenciado en Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; licenciado en Derecho, Universidad Nacional de Educación a Distancia; Doctor Europeo, Università Alma Mater Studiorum di Bologna; profesor contratado Doctor de Universidad. Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria (Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica), Universidad Complutense de Madrid (España). Correo electrónico: carlosdelcastillo@farm.ucm.es. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2247-5966>.

*** Recibido el 20 de septiembre del 2019, aprobado el 31 de agosto del 2020.

Para citar el artículo: Equilibrio entre la innovación y el gasto público sanitario. El caso particular de los medicamentos biosimilares. En *Revista Derecho del Estado*, Universidad Externado de Colombia. N.º 48, enero-abril de 2021, 273-296.

DOI: <https://doi.org/10.18601/01229893.n48.10>

PALABRAS CLAVE

Derecho farmacéutico, marco regulatorio, medicamentos biológicos, patentes, Sistema Nacional de Salud.

ABSTRACT

Biosimilar medicines have been commercialized in the European regulatory territory for thirteen years. Its commercialization has not been exempted from multiple criticisms, especially the confusions about its erroneous equivalence with generic medicines and the doubts generated regarding its possibility of interchangeability and substitution. In this work we expose that, the development of biosimilar medicines introduces competition in the pharmaceutical market, and, innovation in the health sector is encouraged. In addition, given that biosimilar medicines are distributed at lower prices than the original biological medicines, they also facilitate the accessibility of treatments to patients, and contribute to the sustainability of public health systems.

KEYWORDS

Pharmaceutical Law, regulatory framework, biological medicines, patents, National Health System.

SUMARIO

Introducción. I. Concepto de “medicamentos biosimilares”. II. ¿Son realmente innovadores los medicamentos biosimilares? III. Los medicamentos biosimilares en un contexto de sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud español. Conclusiones. Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Hemos de ser conscientes de que el ser humano ha convivido con la enfermedad desde tiempos pretéritos. Para poder solventar esta amenaza el hombre se ha valido de sus conocimientos, tanto científicos como empíricos, para desarrollar productos que proporcionen una mejor calidad de vida¹.

En palabras de Pintor Just, “aunque el avance del conocimiento es sin duda la clave del desarrollo científico y tecnológico, también es obvio que

1 BOMBILLAR SÁENZ, F. M. El acceso a medicamento en situaciones especiales. Uso pasivo, uso en condiciones distintas a las autorizadas y medicamento extranjero. En BARRANCO VELA, R. y BOMBILLAR SÁENZ, F. M. (eds.). *El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud*. Granada, Comares, 2010, 137-162, ISBN 978-84-9836-636-5.

no basta por sí mismo para transformar el mundo. Una parte importantísima de la actividad científica está dedicada enteramente a convertir grandes ideas en no menos grandes aplicaciones”².

Es por ello por lo que, siguiendo al profesor Bombillar, “el acceso al medicamento se identifica inevitablemente como un componente crucial y necesario dentro del contenido propio del derecho a la protección de la salud”³, consagrado en el artículo 43.1 de la Carta Magna del Estado español como uno de los principios rectores de la política, social y económica, ordenador del funcionamiento de los tres poderes del Estado. *A posteriori*, el Tribunal Constitucional de España, en su auto n.º 239/2012, del 12 de diciembre, declaró que este derecho es de “importancia singular en el marco constitucional” (FJ 5.º), lo cual pone de manifiesto su especial relevancia en nuestro ordenamiento jurídico.

El sector del medicamento presenta unas particularidades que justifican que sea uno de los tres que son sometidos a una regulación más exhaustiva en todo el mundo⁴. En palabras del farmacéutico Emili Esteve, “no solamente el medicamento es especial, sino que además es complejo”⁵. Por un lado, debe destacarse la relación triangular entre los agentes implicados en esta área: el paciente-consumidor⁶ ni decide ni abona ni paga íntegramente el bien; el prescriptor ni lo paga ni lo consume; y quien lo financia –la Administración Pública–, no lo prescribe, y tampoco lo consume⁷; o, en palabras de la periodista americana Goozner, “la industria farmacéutica es única en el sentido de

2 PUERTO SARMIENTO, F. J. *Ciencia de doble uso: los farmacéuticos y los gases tóxicos durante la Guerra Civil Española (1936-1939). Discurso de inauguración del curso académico 2015*, Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España, Madrid, 2015, 10, ISBN 978-84-942290-6-0.

3 BOMBILLAR SÁENZ, F. M., cit.; *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea*, 2010, Granada, Universidad de Granada, xxiii.

4 PALOP BAIXAULÍ, R. y MILLÁN RUSILLO, M. T. Autorización y registro de medicamentos en España. En MANUEL GARCÍA, J. (ed.) *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*, Madrid, Instituto de Legislación Farmacéutica, 2014, 199, ISBN 978-84-616-9055-8.

5 ESTEVE SALA, E. Marco jurídico: introducción. Ley del medicamento y Directivas comunitarias. En AA. VV. (eds.) *La vida jurídica del medicamento: efecto de la nueva normativa sobre la titularidad, transferencia, uso y circulación del medicamento*, Madrid, Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación (CEFI), 1993, 29, ISBN 84-7028-219-0.

6 Para profundizar este tema, remitimos a la detenida lectura de La protección jurídica del paciente como consumidor TOMILLO URBINA, J. y CAYÓN DE LAS CUEVAS, J. (EDS.), *La protección jurídica del paciente como consumidor: selección de intervenciones en el I y II Encuentro Inter-autonómico sobre protección jurídica del paciente como consumidor*, Cizur Menor (Navarra), Thomson Reuters Aranzadi, 2010, ISBN 978-84-9903-411-9. Además, es importante destacar el punto de unión, en este ámbito, del binomio paciente-consumidor con el concepto de Atención Farmacéutica (o *Pharmaceutical Care*) definido en 1989 por HEPLER y STRAND. HEPLER, C. D. y STRAND, L.M. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1990, vol. 47, n.º 3, 533-543.

7 VILLALBA PÉREZ, F.L. *La profesión farmacéutica*, Madrid, Marcial Pons, 1996, 138, ISBN 978-84-7248-390-3.

que quien compra no ordena, y quien ordena no compra”⁸. Por ello resulta inevitable la implementación de intervenciones, desde una perspectiva económica en torno al medicamento, tanto sobre su precio (con la fijación del precio industrial y de los márgenes comerciales) como sobre su financiación (como la financiación selectiva, el copago y los precios de referencia), además este aspecto deberá complementarse, de forma eficaz, con el llamado “uso racional” de este bien o la introducción o el fomento del mercado de genéricos⁹.

Por otro lado, el proceso de desarrollo de los medicamentos es realmente arriesgado y requiere inversiones millonarias¹⁰, puesto que se ha estimado que “de diez mil moléculas que se ensayan, tan sólo veinte pasarán a superar la fase de ensayos preclínicos (con animales) y alrededor de diez a la fase de ensayos clínicos (con personas); de éstas, tan sólo una molécula será finalmente autorizada, y todo ello en un proceso cuya duración puede oscilar entre diez y doce años”¹¹. Por tanto, no es de extrañar que un sector doctrinal apunte que “la inversión en I+D+i [Investigación, Desarrollo e innovación] y el establecimiento de incentivos financieros son elementos de enorme importancia para favorecer la innovación”¹², reclamando de esta manera la existencia de un entorno regulatorio favorable en materia de propiedad industrial o, en otras palabras, se reivindica un período de exclusividad de la explotación comercial de los medicamentos innovadores.

Siguiendo a Vázquez Vega, ex-subsecretario de Sanidad y Consumo de España, la innovación es una actividad de obligado cumplimiento para la industria farmacéutica, pues constituye un elemento fundamental de su

8 GOOZNER, M. *La píldora de los 800 millones de dólares*, Barcelona, Belacqva de Ediciones y Publicaciones, 2006, 349, ISBN 978-84-96326-81-1.

9 BAÈS, C. *El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector del medicamento*, 2010 [online]. Tesis (doctorado). Granada, Universidad de Granada, 2010 [fecha de consulta 17 julio de 2019]. Disponible en: http://digibug.ugr.es/handle/10481/19733#.U_vQZKMjwII. VIDA FERNÁNDEZ, J. La prestación farmacéutica como «subsistema» prestacional sanitario. En MOLINA NAVARRETE, C. MONEREO PÉREZ, J. L. y MORENO VIDA, M. N. (eds.). *Comentario a la legislación reguladora de la sanidad en España. Régimen jurídico de la organización sanitaria, personal sanitario y prestaciones sanitarias*, Granada, Comares, 2007, 297-342, ISBN 978-84-9836-254-1.

10 Por ejemplo, el coste del desarrollo de los medicamentos biosimilares oscila en torno a los cien y los doscientos millones de dólares americanos DÍAZ GARCÍA, J. M. y DÍAZ PERDIGÓN, T. *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Pamplona, Cinsa, 2017, 63, ISBN 978-84-697-5248-7. Por otra parte, la industria farmacéutica suele afirmar que reinvierte en torno al 20 % de sus beneficios son en I+D; en el año 2001 esta cantidad habría superado los treinta mil millones de dólares americanos. Sin embargo, según GOOZNER, realmente sólo se destinaría la mitad de lo declarado con estos fines, mientras que la cantidad restante sería invertida en el área de marketing. GOOZNER, M., cit., 23.

11 VILLALBA PÉREZ, F.L., cit., 138.

12 MIRANDA NARANJO, D.M. y FERNÁNDEZ-RAÑADA LÓPEZ-DÓRIGA, J. Innovación y propiedad industrial, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2012, vol. 41, 13.

función social¹³. Afirma, pues, “es bueno y conveniente –para la industria y para la sociedad– que los ingresos del sector farmacéutico sigan creciendo, pero eso sí, seguidos a la par por un incremento similar en la actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos”, y añade que “sin crecimiento no hay investigación, sin investigación no hay innovación, y sin innovación no cabe el avance de la industria ni la mejora de los fármacos”.

El desarrollo de la industria farmacéutica desde su génesis ha sido extraordinario¹⁴. Si los remedios químicos fueron protagonistas en el panorama farmacéutico hasta prácticamente el pasado siglo, el auge de la biotecnología en la sociedad actual es incuestionable, especialmente en el área de la farmacoterapia, pues ha supuesto una auténtica revolución en el desarrollo de nuevos fármacos¹⁵, incluso se ha afirmado que gracias al desarrollo de este ámbito se ha conseguido “multiplicar enormemente la escala de producción y aumentar la pureza del principio activo y, de esta manera, producir en gran escala compuestos de escala o nula disponibilidad”. Sin embargo, algunos autores critican que la utilidad terapéutica de numerosos fármacos novedosos es bastante limitada; *v. gr.*, Goozner afirma que los fármacos biotecnológicos sólo son útiles en casos de “terapia de sustitución” en los que hay un déficit en la producción de una proteína causado por un defecto genético¹⁶, como sucede en la diabetes mellitus de tipo 1, que requiere un tratamiento con insulina.

En vista del escaso recorrido de los biosimilares en el mercado europeo, que comenzaron a comercializarse en el año 2006, las publicaciones de índole científica que analizan el régimen jurídico-administrativo de estos medicamentos aún no son muy numerosas¹⁷. La mayoría de ellas se ha enfo-

13 VÁZQUEZ VEGA, P. La innovación en la industria farmacéutica, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2003, vol. 4, 6.

14 Para profundizar en torno a la industrialización de la fabricación de los medicamentos nos remitimos a la bibliografía de referencia ESTEVA DE SAGRERA, J. *Historia de la Farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*, Barcelona, Masson, 2005, 342-349, ISBN 84-458-1424-9; GONZÁLEZ BUENO, A. y RODRÍGUEZ NOZAL, R. *Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial del medicamento*, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2005, ISBN 978-84-00-09024-1; *El medicamento de fabricación industrial en la España contemporánea*, Madrid Compañía Española de Reprografía y Servicios (CERSA), 2008, ISBN 978-84-92539-28-4; PUERTO SARMIENTO, F.J. *El Mito de Panacea: compendio de historia de la terapéutica y de la farmacia*, Aranjuez (Madrid), Doce Calles, 1997, 577-582, ISBN 84-89796-79-3.

15 DÍAZ GARCÍA, J.M. y DÍAZ PERDIGÓN, cit., 6.

16 GOOZNER, M., cit., 52.

17 BERNHARDT, C. Medicamentos biosimilares: ‘Hotspots’, *Actualidad Jurídica Aranzadi*, 2015, vol. 914; DORREGO DE CARLOS, A. El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares en España: realidad actual, propuestas y perspectivas. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 57-90; MILLÁN RUSILLO, M. T. Biosimilares: un debate emergente, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2007, vol. 20, 14-18; Biosimilares: una compleja realidad, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2012, vol. 43, 27-32; NOGUERA PEÑA, A. y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ, C. Marco regulatorio del medicamento biosimilar en el ordenamiento jurídico español y europeo [online]. En *II PhDay Farmacia Universidad Complutense de Madrid*, Madrid, 2018,

cado en dos de los aspectos más conflictivos en torno a la prescripción y la dispensación de estos medicamentos: la intercambiabilidad y la sustitución¹⁸. Por estos motivos, entendemos que el presente estudio ayudará a aclarar la confusión en torno a los beneficios –en cuanto a la innovación en el sector industrial, y a la sostenibilidad de las administraciones públicas– de este tipo de medicamentos biológicos.

I. CONCEPTO DE “MEDICAMENTOS BIOSIMILARES”

Los medicamentos biosimilares son esencialmente medicamentos de naturaleza biológica o, en otras palabras, a diferencia de los medicamentos tradicionales¹⁹, en su producción se requiere la participación de organismos vivos. La Agencia Europea del Medicamento (en adelante, EMA) ofrece la siguiente definición: “is a product which is similar to a biological medicine that has already been authorised”²⁰. La Organización Mundial de la Salud (en adelante, OMS) los define como “productos similares en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente” (la traducción es nuestra)²¹. Por tanto, los medicamentos biosimilares se desarrollan una vez que han expirado los derechos de explotación comercial otorgados por la patente²²

[fecha de consulta 16 abril de 2019]. Disponible en: https://farmaciaucmphday.files.wordpress.com/2018/12/Libro_abstract_PhDayII_2018.pdf; SABRIDO BERMÚDEZ, R. Transparencia y medicamentos biosimilares, *DS: Derecho y Salud*, 2018, vol. 28, n.º Extra 1, 58-67.

18 LOMAS HERNÁNDEZ, V. La legalidad de la polémica sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares en el ámbito de la farmacia hospitalaria. Límites a la libertad de prescripción, *Revista Aranzadi Doctrinal*, 2016, vol. 9, 75-84; El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia, *Gabilex*, vol. 6, 2016; NOGUERA PEÑA, A. *La regulación de la sustitución e intercambio de los medicamentos biológicos en el ordenamiento jurídico español*, 2019, Zaragoza.

19 En este texto, con el término de medicamentos tradicionales pretendemos distinguir éstos de aquellos en los que requieren organismos vivos para su producción. O, en otras palabras, bajo esta denominación se agrupan los denominados “medicamentos químicos”, que adquirieron gran popularidad desde el Renacimiento, y muy especialmente, en el siglo XIX con el auge de la síntesis orgánica y el desarrollo industrial. No obstante, en la génesis de la especie humana se emplearon fundamentalmente recursos naturales con fines terapéuticos. Para profundizar en los aspectos históricos del desarrollo del medicamento, nos remitimos a la bibliografía de referencia ESTEVA DE SAGRERA, J., cit.; MEZ-MANGOLD, L. Breve Historia del Medicamento, Basilea, F. Hoffmann-La Roche & Cía., S.A., 1971; PUERTO SARMIENTO, F.J., cit.

20 EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications* (EMA/940451/2011), 2012, 5.

21 WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Guidelines on evaluation of Similar Biotechnological Products* [online]. 2009 [accedido el 20 agosto 2019], 6. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRBIL2010.pdf.

22 La patente es un título jurídico que protege cierto tipo de innovaciones. Para que un medicamento sea objeto de patente, la Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes (BOE 177, de 25 de julio de 2015), dispone que se deben cumplan tres requisitos: novedad, actividad inventiva, y aplicación industrial. No es objeto de estudio en este trabajo de investigación el régimen jurídico

del medicamento biológico original o de referencia o, en otras palabras, estos medicamentos se podrán comercializar en el entorno regulatorio europeo veinte años después del registro de la patente del producto original. Por otro lado, de acuerdo con las autoridades sanitarias europeas y estadounidenses, tanto los medicamentos de referencia como sus biosimilares tienen un perfil de calidad²³, eficacia y de seguridad²⁴ análogo -o incluso, en la EMA permite determinadas mejoras en el perfil de seguridad²⁵- por lo que frecuentemente comparten las mismas indicaciones terapéuticas (extrapolación de indicaciones)²⁶.

de las patentes y su relación con los medicamentos. Sin embargo, nos gustaría destacar que el mismo tiene como fin la promoción del progreso tecnológico en un entorno de mercado caracterizado por la libre competencia. El otorgamiento de este título administrativo al inventor de un medicamento biotecnológico es esencial y necesario para el progreso y, además, proporciona una posición privilegiada dentro del mercado durante un tiempo determinado. Este tema ha sido ampliamente tratado por diversos autores LEMA DEVESA, C. y TATO PLAZA, A. *Patentes farmacéuticas y el acuerdo ADPIC*, Albolote (Granada), Comares, 2008, ISBN 84-9836-323-3; LOBO ALEU, F. *La investigación industrial farmacéutica. La política de patentes*, Madrid, Cuadernos CDTI, 1983, ISBN 84-500-8793-7; ORTEGA GÓMEZ, M. *Patentes farmacéuticas y países en desarrollo*, Madrid, Difusión Jurídica, D.L., 2011, ISBN 978-84-15150-25-1; SEUBA HERNÁNDEZ, X. *Salud pública y patentes farmacéuticas: cuestiones de economía, política y Derecho*, Barcelona, Bosch, D.L., 2008, ISBN 978-84-7698-834-3.

23 Para la comercialización de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea, durante sus etapas de fabricación industrial se deben seguir las directrices establecidas en la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea para medicamentos de uso humano y uso veterinario. Estas disposiciones se recogen en el volumen 4 de Eudralex y, además, están reguladas en el ordenamiento jurídico comunitario por las Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano que sustituye la Directiva 91/356/CEE de la Comisión de 13 de junio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (DOUE L 262, de 14 de octubre de 2003); Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión de 23 de mayo de 2017 por el que se complementa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano (DOUE L 238, de 16 de septiembre de 2017) y Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (DOUE L 238, de 16 de septiembre de 2017); en el ordenamiento jurídico español, las *Good Manufacturing Practices*, además, se ven reguladas por Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación (BOE 165, de 8 de julio de 2010), modificado recientemente por Real Decreto 258/2019, de 12 de abril (BOE 89 de 13 de abril de 2019).

24 La Food and Drugs Administration (en adelante, FDA), es la autoridad estadounidense regulatoria en materia de medicamentos. A diferencia de la EMA, emplea los términos de “pureza” y de “potencia”, en lugar de garantías de calidad y eficacia. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*, 2009.

25 EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Guideline on Similar Biological Medicinal Products* (CHMP/437/04 Rev 1), 2014.

26 DÍAZ GARCÍA, J.M. y DÍAZ PERDIGÓN, cit., 33.

Como puede comprobarse en la literatura, la terminología empleada para la designación de los medicamentos biosimilares es muy amplia, heterogénea, y son frecuentes expresiones complejas, del tipo “follow-on biologics”, “follow-on protein”, “subsequent entry biologics”, “follow-on protein products”, “second entry biologics”, “unpatented biologic products”, etc. Sin duda alguna, todos estos términos pueden llegar a ser confusos, pues no son empleados de forma unificada por las diferentes autoridades regulatorias. Por ejemplo, de acuerdo con algunos autores, la expresión de “follow-on biologics” no sería adecuada para designar a los medicamentos biosimilares, pues se referiría a medicamentos biológicos que no han demostrado realmente una biosimilitud con el medicamento de referencia, sino que han sido autorizados en Estados que exigen requisitos más laxos para la autorización de estos medicamentos con respecto a la Unión Europea, en tanto que no se han adherido a la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use²⁷. En cambio, otros autores reservan los términos de “non-original biologics” y de “biológicos no comparables” para referirse a aquellos medicamentos biológicos autorizados en territorios regulatorios menos estrictos que la Unión Europea, FDA y Japón²⁸.

Así las cosas, no son de extrañar las incertidumbres generadas en relación con los medicamentos biosimilares. Pero, desde nuestro punto de vista, el debate se va a intensificar en los próximos años en vista de que las diferencias entre los medicamentos biológicos fabricados en países con una regulación menos exigente y los medicamentos biosimilares resulta cada vez más estrecha. Tanto es así que en el mes de junio de 2019 la EMA aceptó revisar la solicitud de la autorización de comercialización del primer anticuerpo monoclonal biosimilar producido en China. Aunque la relación de biosimilitud entre dos productos debe determinarse –evidentemente– caso por caso, consideramos que el resultado de esta evaluación de la EMA marcará un precedente interesantísimo en cuanto a las garantías sanitarias exigibles a los medicamentos biológicos, llegando a constituir un “leading case”. La pregunta estrella es: ¿la EMA aceptará la autorización de comercialización del citado medicamento vía biosimilitud? En este sentido, debemos tener en cuenta que se trata de un medicamento englobado dentro de los biosimilares de segunda generación, de una elevadísima complejidad estructural, muy superior a los primeros medicamentos biosimilares autorizados a principios de siglo. Además, también es imprescindible recordar que la EMA se ha caracterizado por ser pionera en el desarrollo de un marco regulatorio de los medicamentos biosimilares, así

27 Ibid., 39.

28 DE MORA, F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 45, ISBN 978-84-697-0300-7.

como por sus elevados niveles de exigencia en cuanto a las garantías sanitarias para todo medicamento²⁹.

En el otro extremo se encuentran los medicamentos biológicos similares a otro medicamento biológico de referencia, los cuales no serían autorizados a través de la demostración de la similitud del perfil de calidad, seguridad y eficacia en el territorio regulatorio europeo, pues éstos presentan mejoras en las garantías sanitarias de eficacia. Por lo general, a este tipo de medicamentos se les designa con los términos “biobetter” o “biosuperior”, y para su puesta en el mercado, de acuerdo con la Legislación Farmacéutica, se deberá realizar un desarrollo preclínico y clínico completo. Además, la autorización de comercialización de ellos se regirá por un procedimiento no simplificado –centralizado, descentralizado, de reconocimiento mutuo, o nacional–. Un término práctico idéntico a estos últimos es de “stand-alone”. De nuevo, las diferencias en estos vocablos no están perfectamente definidas, pero para el farmacólogo De Mora éstos son medicamentos con un bajo grado de innovación y tampoco serían autorizados a través de un *dossier* reducido³⁰ –es decir, estos productos no responden a la definición de medicamento biosimilar.

Hasta la fecha, en la Unión Europea se han autorizado cincuenta y cuatro medicamentos biosimilares a través de procedimiento centralizado, y en España tan sólo se han registrado treinta y ocho medicamentos, de los cuales, seis se han autorizado a través de un procedimiento nacional. No obstante, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (en adelante, CHMP) de la EMA ha emitido una opinión positiva para la autorización de tres medicamentos biosimilares adicionales, pero éstos todavía no han recibido una autorización de comercialización comunitaria por parte de la autoridad competente –la Comisión Europea–. Sin embargo, se espera que se autoricen más medicamentos biosimilares en los próximos años, debido a la inminente expiración de las patentes de los medicamentos biológicos de referencia³¹, y a la posible autorización de medicamentos biológicos comercializados en otros territorios regulatorios.

II. ¿SON REALMENTE INNOVADORES LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

Es preciso recalcar que en ninguna circunstancia puede indicarse que los medicamentos biosimilares son equiparables a los medicamentos genéricos, en vista de diferentes factores, entre ellos, la variabilidad inherente de los seres

29 Acaso sea este el motivo por el que un grupo de científicos ha criticado su excesiva posición garantista para los pacientes: SCHELLEKENS H. y MOORS, E. Clinical comparability and European biosimilar regulations, *Nature Biotechnology*, 2010, vol. 28, 2010, 28-31.

30 DE MORA, F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?, en ZARAGOZA GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 52, ISBN 978-84-697-6937-9.

31 A modo de ejemplo, la patente del medicamento Avastin®, cuyo principio activo es el anticuerpo monoclonal bevacizumab expirará en un período de tres años en la Unión Europea.

vivos y de los procesos de producción de los medicamentos biológicos, que es responsable en última instancia de las diferencias fisicoquímicas constatables entre el medicamento original (o de referencia) y sus biosimilares. En definitiva, los principios activos que constituyen los medicamentos biosimilares no son una copia exacta del principio activo del medicamento original. Esto es así debido a que los fabricantes de medicamentos biológicos son realmente una industria innovadora³², que selecciona minuciosamente los procesos de producción y control de calidad³³ de los medicamentos –por ejemplo, seleccionan líneas celulares novedosas, desarrollan técnicas analíticas, introducen nuevos métodos de cultivo, etc.–, y también aporta mejoras en los dispositivos de administración de medicamentos, o acaso en la gestión asistencial³⁴.

Destacar que en el ámbito de la biotecnología es bien conocido el paradigma enunciado como “el producto es el proceso”, pues, por definición, los medicamentos biológicos generados a partir de diferentes sistemas de producción nunca podrán ser ni iguales, ni idénticos³⁵, es decir, siempre existirán pequeñas diferencias entre dos lotes de medicamentos biológicos –sean originales, o biosimilares–, aunque se hayan fabricado en la misma planta de fabricación. Estas sutiles diferencias en los medicamentos biológicos, lógicamente, condicionará las propiedades del preparado final. Por lo tanto, es innegable que la relación entre los biosimilares y los medicamentos de referencia es de similitud, es decir, son semejantes, o similares, o parecidos, o comparables, pero no idénticos.

32 AITKEN, M. *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines* [online]. 2016 [fecha de consulta 15 abril 2019], 4. Disponible en: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>; CALVO, G. AMOEDO, L. GÓMEZ PAJUELO, P. *et al.* *Biosimilares: nuevas formas de innovar* [online]. 2017 [fecha de consulta 11 abril de 2019]. Disponible en: <http://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf>.

33 Se estima que en la fabricación de medicamentos tradicionales son necesarios aproximadamente cincuenta controles en proceso. Sin embargo, esta cantidad se llega a quintuplicar en el caso de los medicamentos biológicos COMISIÓN EUROPEA, *Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento informativo de consenso* [online]. 2017 [fecha de consulta 15 abril de 2019]. Disponible en: http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native_8; TUDELA, C. ¿Qué debes saber sobre los medicamentos biológicos y biosimilares?, *Pharmatech*, 2016, vol. 21, 61.

34 RODRIGO, J. Medicamentos biosimilares: innovación y sostenibilidad (actualización). En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 273, ISBN 978-84-697-6937-9.

35 La máxima “el proceso es el producto” es mencionada continuamente en la literatura especializada. GENAZZANI, A. A. BIGGIO, G. CAPUTI, A. P. *et al.* Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities, *BioDrugs*, 2007, vol. 21, n.º 6, 351-352, doi 10.2165/00063030-200721060-00003; TSIFTSOGLU, A. S. TROUVIN, J. H. CALVO, G. *et al.* Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe, *BioDrugs*, 2014, vol. 28, n.º 6, 2014, 482, doi 10.1007/s40259-014-0109-y. No obstante, tampoco se puede garantizar que distintos lotes de un mismo medicamento biológico –independientemente de que se trate de medicamentos biosimilares o no– sean idénticos, debido al motivo citado previamente, la variabilidad inherente a los seres vivos.

Por otro lado, no debemos olvidar que el coste del desarrollo de los medicamentos biosimilares es sustancialmente más costoso que el de los medicamentos genéricos. La doctrina que abarca a los economistas de la salud ha determinado que la inversión precisa en materia de I+D+i de los medicamentos biosimilares se sitúa en una horquilla de treinta a cien millones de euros, mientras que para el desarrollo de un medicamento genérico sería necesaria una inversión que oscilaría aproximadamente de medio millón de euros hasta cuatro millones³⁶. Es preciso destacar que para el registro de los medicamentos biosimilares se requieren estudios comparativos que avalen la eficacia, calidad y seguridad del nuevo medicamento, puesto que, como hemos anticipado, las garantías sanitarias de los medicamentos biosimilares y sus respectivos medicamentos biológicos de referencia son análogas. Sin embargo, las autoridades sanitarias exigen menor cantidad de estudios para la autorización y el registro de medicamentos genéricos; concretamente, son necesarios estudios farmacocinéticos de bioequivalencia y estudios relacionados con la garantía de calidad. Por tanto, los medicamentos genéricos pueden desarrollarse no sólo con un menor coste económico, sino en un periodo mucho más breve de tiempo; se estima que se requiere, al menos, el doble de tiempo para registrar los medicamentos biosimilares (de seis a siete años) con respecto a los medicamentos genéricos (dos o tres años)³⁷.

En definitiva, actualmente el término “biogénico”³⁸ está en desuso, y sería incorrecto distinguir a los medicamentos biosimilares como “genéricos”. Por este motivo, el legislador comunitario (europeo) ha afirmado la necesidad de establecer un marco regulatorio específico para los medicamentos biosimilares debido “principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica”³⁹.

Por otra parte, siguiendo a Gary S. Becker, premio Nobel de Economía (1992), “las patentes son una herramienta necesaria para asegurar la innovación”, pero ello no implica que su vigencia deba ser infinita, pues de acuerdo con el profesor Domínguez-Gil Hurlé, “la expiración de las patentes no frena

36 HIDALGO, Á. El ‘valor’ de los medicamentos biosimilares. En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 118, ISBN 978-84-697-0300-7.

37 RODRIGO, J., cit., 270.

38 En algunas las primeras publicaciones dedicadas a estos medicamentos se empleó el término citado. Vid., por citar sólo algunos, BELSEY, M. J. HARRIS, L. M. DAS, R. R. *et al.* Biosimilars: initial excitement gives way to reality, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, vol. 5, n.º 7, 535, DOI 10.1038/nrd2093; FAUS & MOLINER ABOGADOS, Reforma del Derecho Farmacéutico Comunitario, *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, 2004, vol. 67, 4.

39 Vid. las consideraciones previas de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (DOUE L 136, 30 de abril de 2004).

la innovación terapéutica sino que representa un estímulo para la industria farmacéutica innovadora”⁴⁰. A todas luces esto es así, puesto que los acuerdos colusorios, también conocidos como “reverse payment” o “pay for delay” impiden la innovación en el sector farmacéutico y producen grandes perjuicios a los pacientes⁴¹. Además, tras el desarrollo y la comercialización de los medicamentos biosimilares, los laboratorios comercializadores de medicamentos biológicos originales han incrementado sus esfuerzos en introducir mejoras en sus productos⁴², *v. gr.*, desarrollando nuevas vías de administración, reduciendo el número de excipientes, etc.

Además, los medicamentos biosimilares también se comercializan en formas farmacéuticas innovadoras, lo cual se traduce en beneficios para determinados grupos de pacientes, facilitando la administración de los tratamientos farmacológicos o acaso mejorando la adherencia terapéutica.

Por todo lo expuesto, no cabe ninguna duda de que “la promoción de biosimilares puede incentivar la innovación”⁴³, en tanto que los fabricantes de estos productos destinados a establecer un diagnóstico médico, o bien, a restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas –mediante una acción farmacológica, inmunológica o metabólica–, no sólo realizan una aportación significativa en materia de investigación y desarrollo (I+D), sino que, además, también inducen un aumento de la competitividad por parte de otras empresas –ya sean productoras de medicamentos originales o biosimilares– debido al aumento de la oferta de medicamentos destinados a una determinada patología o, en otras palabras, debido a la merma de los ingresos del resto de industrias por el incremento de la competencia en el mercado⁴⁴. Recientemente, López Pérez ha declarado que la introducción de los medicamentos biosimilares en la práctica clínica “ha supuesto una

40 DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste, *Farmacología Hospitalaria*, 2010, vol. 34, Supl. 1, 28.

41 FRAMINÁN SANTAS, J. *Los acuerdos de resolución de conflictos con «reverse payments» en el sector farmacéutico*, Madrid, Marcial Pons, Ediciones Jurídicas y Sociales, 2014, ISBN 978-84-9123-288-9; LLEVAT VALLESPINOSA, J. Los acuerdos de pago a la inversa (reverse payment settlement) bajo sospecha: análisis de las sentencias del TGUE en el caso Lundbeck, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2016, vol. 59, 6-12; RODRÍGUEZ RODRIGO, J. Derecho antitrust europeo en el sector farmacéutico: acuerdos colusorios. En FAUS SANTASUSANA, J. y VIDA FERNÁNDEZ J. (eds.) *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*, Cizur Menor (Navarra), Aranzadi, 2017, 1261-1300, ISBN 978-84-9059-995-2.

42 DELGADO SÁNCHEZ, O. GINARD VICENS, D. SAMPOL MAYOL, A. *et al.* Biosimilar medicines: Impact, opportunities and strategies. Twelve years of experience in Europe, *Medicina Clínica*, 2019, vol. 152, n.º 10, 412, DOI 10.1016/j.medcle.2018.11.021.

43 DÍAZ GARCÍA, J.M. y DÍAZ PERDIGÓN, T., cit., 9. Además, estos autores insisten a lo largo del texto: “los biosimilares deben ser considerados como medicamentos que aportan sostenibilidad, accesibilidad y ayudan a la continuidad de la innovación”, *Ibíd.*, 76.

44 AITKEN, M., cit., 14.

innovación terapéutica decisiva en la farmacia [Farmacia] y la medicina [Medicina] del siglo XXI”⁴⁵.

Si todavía quedasen dudas acerca del grado de innovación de los medicamentos biosimilares, como ya hemos indicado previamente, hasta la fecha pueden distinguirse, al menos, dos etapas en el desarrollo de estos medicamentos en la Unión Europea⁴⁶. Durante la primera generación (2006-2013), la industria farmacéutica puso en el mercado medicamentos biológicos cuyos principios activos contenían estructuras tridimensionales de naturaleza proteica (v. gr., insulina, hormona del crecimiento, etc.). Desde 2013 se han comercializado medicamentos biológicos de mayor complejidad estructural, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales (v. gr., infliximab, bevacizumab, trastuzumab, etc.) y, por otro lado, también se ha puesto a disposición de los pacientes medicamentos biológicos obtenidos por métodos no biotecnológicos (v.gr., enoxaparina sódica). Además, se prevé que en los próximos años se comercialicen medicamentos biológicos de referencia, así como medicamentos biosimilares con estructuras mucho más complejas de elucidar⁴⁷, como las vacunas, o acaso los medicamentos de terapias avanzadas, etc.

III. LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN UN CONTEXTO DE SOSTENIBILIDAD FINANCIERA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD ESPAÑOL

Gracias al desarrollo de los medicamentos biosimilares, y su posterior puesta en el mercado, la competencia entre las empresas del sector farmacéutico ha ido *in crescendo*, en diversos ámbitos regulatorios⁴⁸, de tal manera que, por una parte, se ha constatado una merma del precio a los que se comercializan los medicamentos biosimilares con respecto a los medicamentos de referencia, del orden del quince al cuarenta por ciento, aunque la literatura especializada

45 LÓPEZ PÉREZ, J.M. *Biosimilares: presente y futuro. Discurso leído en la apertura del curso de la Académica de Farmacia Reino de Aragón el día 15 de febrero de 2017*, Zaragoza, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, 2017, 28.

46 NOGUERA PEÑA, A. La polémica en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español. *DS: Derecho y Salud*, 2019, vol. 29, n.º 1, 5-52.

47 La Comisión Europea ha rechazado la autorización de un medicamento biosimilar cuyo principio activo era la toxina botulínica, entre otros tantos ejemplos, que pueden consultarse en WEISE, M. BIELSKY, M. C., DE SMET, K. *et al.* Biosimilars-why terminology matters. *Nature Biotechnology*. 2011, vol. 29, n.º 8, 690-693.

48 En el caso concreto de la introducción de nuevos antidiabéticos de origen biológico en los Estados Unidos de América, vid. La competencia, clave de la FDA para bajar precios de insulinas. En *El Global* [online], 2019, fecha de consulta 5 abril 2019. Disponible en: <https://www.elglobal.es/industria-farmacautica/la-competencia-clave-de-la-fda-para-bajar-precios-de-insulinas-IF1997129>.

estipula rangos muy diversos entre sí⁴⁹. Por otra parte, la introducción en el mercado de los medicamentos biosimilares también produce una reducción del precio de los medicamentos de referencia⁵⁰, de ahí que G. Verheugen, en calidad de vicepresidente de la Comisión Europea de Empresas e Industria, apreció que los medicamentos biosimilares “ofrecen nuevas oportunidades tanto para el crecimiento de nuestra propia industria como para el control de los gastos de nuestros países en salud”⁵¹.

Resulta, a todas luces, indudable el efecto positivo de la introducción de los medicamentos biosimilares en los sistemas sanitarios públicos para todos los *stakeholders*. Por un lado, los pacientes se ven beneficiados no sólo por sus mejoras en el campo farmacotécnico –nuevas formas farmacéuticas y vías de administración–, que permiten beneficiar a ciertos que no podrían ser tratados con otros medicamentos previamente comercializados, sino especialmente por la disminución de los costes de sus tratamientos. En este último sentido, también se verían beneficiadas las administraciones públicas, pues podrían racionalizar el gasto farmacéutico sin causar un perjuicio a los pacientes. Y, por supuesto, los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos biosimilares podrían obtener un beneficio económico. Además, otros agentes desean tener mayor protagonismo en el manejo de estos medicamentos, entre los que se incluye la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), pues reconocen sus beneficios para todos los agentes del sector farmacéutico⁵².

En puridad, los biosimilares permitirían ofrecer tratamientos de última generación a un mayor número de pacientes en comparación con el medicamento biológico de referencia, sin alterar los costes del tratamiento⁵³. Por tanto, los medicamentos biosimilares mejoran indudablemente la accesibilidad a los

49 CAÑAS MENDO, J. M. Biosimilares, aspectos específicos y situación actual, *Pharmatech*, 2013, vol. 4, 79; HIDALGO, Á. GONZÁLEZ, A. y ZOZAYA, N. El mercado de los medicamentos biosimilares en España: acceso y sostenibilidad. ¿Qué ha supuesto la introducción de los biosimilares en España 10 años después. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 118-126, ISBN 978-84-697-6937-9; VAN DE VOOREN, K.; CURTO, A. y GARATTINI, L. Biosimilar Versus Generic Drugs: Same but Different?, *Applied Health Economics and Health Policy*, 2015, vol. 13, n.º 2, 126.

50 DELGADO SÁNCHEZ, O. *et al.*, cit., 411-415.

51 DORANTES CALDERÓN, B. y MONTES ESCALANTE, I. M. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales, *Farmacia Hospitalaria*, 2010, vol. 34, Supl. 1, 34, DOI 10.1016/S1130-6343(10)70007-6.

52 GÓMEZ MARTÍNEZ, J.C. Medicamentos biosimilares: la visión de la farmacia comunitaria. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 227-248, ISBN 978-84-697-6937-9.

53 NOGUERA PEÑA, A. *La polémica en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español*, cit.

pacientes⁵⁴. No cabe duda de que esta cuestión no es baladí, pues la doctrina no ha cesado de criticar que una gran parte de la población mundial no tiene a su disposición los recursos económicos suficientes para costear los tratamientos más primitivos⁵⁵, por tanto, las dificultades para afrontar un tratamiento con los medicamentos biológicos serían mucho más severas⁵⁶, en tanto que incluso han hecho tambalear la estabilidad de muchos sistemas públicos de salud⁵⁷.

En este orden de cosas, los medicamentos biosimilares contribuyen a la sostenibilidad de las administraciones sanitarias, en tanto que su empleo o reemplazo por los medicamentos originales permite un ahorro significativo de los costes derivados de la prestación farmacéutica. Los expertos han estimado que la entrada de los medicamentos biosimilares en el mercado ha supuesto un ahorro de más de cuatrocientos setenta y ocho millones de euros durante 2009-2016⁵⁸. Además, es de justicia indicar que, debido a su baja tasa de penetración en el territorio regulatorio europeo⁵⁹, muchos expertos no han

54 RODRIGO, J. Medicamentos biosimilares: la visión de la industria. En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 252, ISBN 978-84-697-0300-7.

55 BOMBILLAR SÁENZ, F. M. Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea, cit., 12-16; Patentes farmacéuticas y derecho de acceso al medicamento: un viaje desde la República de Venecia a la de Sudáfrica, pasando por la ciudad de Doha. En BALAGUER CALLEJÓN, F. y ARANA GARCÍA, E. (eds.) *Libro homenaje al profesor Rafael Barranco Vela*, vol. 1, Cizur Menor (Navarra), Thomson Reuters-Civitas, 2014, 73-92, ISBN 978-84-470-4871-7; JARA, M. *Traficantes de salud. Cómo nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad*, 3.ª ed., Barcelona, Icaria, 2007, 113-123, ISBN 978-84-7426-913-0; ORTEGA GÓMEZ, M., cit.

56 LENS [CABRERA], C. Prólogo: La importancia de los medicamentos biosimilares. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 6, ISBN 978-84-697-6937-9.

57 Sabrido, al ocuparse de este asunto en el XXVII Congreso Derecho y Salud, declaró: “hoy en día estos precios excesivos suponen, desde mi punto de vista, la mayor amenaza a la sostenibilidad de los sistemas públicos de salud y en concreto nuestro S.N.S., mayor incluso que el envejecimiento de la población”. SABRIDO BERMÚDEZ, R., cit., 59. Asimismo, también mantuvo una posición crítica sobre la falta de transparencia en relación con los costes reales de estos medicamentos. *Ibíd.*, 60 y ss. En este sentido, siguiendo a GOOZNER, el coste de producción de los medicamentos es sólo un diez por ciento de su precio. GOOZNER, M., cit., 23.

58 AITKEN, M., cit.; GONZÁLEZ, A. IVANOVA, Y. ZOZAYA, N. et al. *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*, Madrid, Fundación Weber, 2017, 9, ISBN 978-84-947703-1-9; HAUSTEIN, R.; DE MILLAS, C. HOER, A. et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, n.º 3-4, 2012, 120-126; HIDALGO, Á. GONZÁLEZ, A. y ZOZAYA, N. El mercado de los medicamentos biosimilares en España: acceso y sostenibilidad. ¿Qué ha supuesto la introducción de los biosimilares en España 10 años después? En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 115-148, ISBN 978-84-697-6937-9.

59 DÍAZ GARCÍA, J. M. y DÍAZ PERDIGÓN, cit., 10, 73; LÓPEZ-PÚA, Y. RUIZ ANTÚNEZ, S. y CALVO ROJAS, G. Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo, *BioPharmaceuticals*, 2013, vol. 2, n.º 3, 29; MARTÍN SOBRINO, N. y CALABOZO FREILE, B. Medicamentos biosimilares: visión desde las CCAA. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA

dudado en afirmar que todavía no hemos podido conocer todos los beneficios que los medicamentos biosimilares pueden ofrecernos⁶⁰. Sin embargo, aún en este escenario, se mejora igualmente la accesibilidad a los pacientes también a los tratamientos con medicamentos de naturaleza biológica y con un impacto presupuestario muy significativo.

En el año 2014, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia organizó una reunión científica para tratar tres aspectos claves de los medicamentos biosimilares, entre ellos los económicos. En dicha jornada concluyeron que “la reducción del presupuesto [del Gobierno español en materia de prestación farmacéutica] choca frontalmente con el incremento en el coste de algunos tratamientos, sobre todo en algunas especialidades –Oncología y Hematología– en las que se utilizan fármacos biotecnológicos muy caros, y en las que el desarrollo de nuevos fármacos hace prever que el coste seguirá aumentando”⁶¹. La importancia de la racionalización del gasto sanitario frente al derecho constitucional de la protección de la salud pública ha sido un *hotspot*, objeto de numerosos análisis doctrinales. Sobre este asunto, la Sala de lo Social del Tribunal Superior de Justicia del País Vasco con sede en Bilbao (España), en sentencia del 3 de febrero de 2015 estableció que “el principio que debe imperar es que la prescripción se haga en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes” (FJ 2.º), independientemente de las cuestiones de índole económica. En sentido similar, el Alto Tribunal español decretó que “ni la política de racionalización del gasto público ni la singularidad del contexto penitenciario a la que alude la Sala de instancia son títulos suficientes para que ese concreto ámbito, y en virtud de una Instrucción como la aquí controvertida, pueda permitirse la sustitución de los medicamentos prescritos por el médico en unos términos menos estrictos que los fijados en la Ley con carácter general” (STS del 28 de marzo de 2016, rec. 2415/2013).

En definitiva, los medicamentos biosimilares constituyen una herramienta facilitadora de la obtención de uno de los objetivos estrella de los sistemas de salud de los gobiernos de los países del Primer Mundo: la disminución del gasto sanitario con cargo a fondos públicos⁶², como puede contrastarse en la predilección del legislador español de instaurar medidas para contener el gasto farmacéutico a través del Real Decreto-Ley⁶³, una disposición normativa que,

CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 254, ISBN 978-84-697-6937-9.

60 DELGADO SÁNCHEZ, O. *et al.*, cit., 415.

61 ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. *Biosimilares: seguridad, eficacia y farmacoeconomía*, Madrid, Grupo Acción Médica, Madrid, 2014, 3.

62 NOGUERA PEÑA, A. La polémica en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español, cit.

63 Por citar tan sólo un ejemplo en el caso del Estado español, vid. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud

de acuerdo con la Constitución española debería adoptarse exclusivamente en caso de “extraordinaria y urgente necesidad”⁶⁴. Incluso el economista Lobo, exdirector general de Farmacia y Productos Sanitarios, ha afirmado que “forman parte de la solución”⁶⁵ de los objetivos gubernamentales de reducción del gasto sanitario y farmacéutico.

Como hemos tenido ocasión de comprobar en las páginas precedentes, los medicamentos biosimilares aportan sustanciosos beneficios para todos los agentes relacionados en el sector farmacéutico, no es menos cierto que los medicamentos biosimilares plantean numerosos problemas jurídicos y controversias con mayor o menor fundamento científico. Desde nuestro punto de vista, los principales aspectos que se cuestionan sobre este tipo de medicamentos guardan relación con las garantías sanitarias –especialmente en relación con la seguridad, y particularmente con la posibilidad de desencadenar una respuesta por parte del sistema inmunitario después de su administración (inmunogenicidad), la extrapolación de indicaciones –es decir, la posibilidad de que los medicamentos biosimilares puedan ser autorizados para todas las indicaciones terapéuticas en las que está autorizado su medicamento de referencia–, la farmacovigilancia –o el seguimiento de la seguridad de los tratamientos farmacológicos en la población real, en las condiciones reales de uso, una vez que el medicamento ha recibido una autorización de comercialización–, la prescripción facultativa, la dispensación, la intercambiabilidad y la sustitución por el farmacéutico –pues, como ya hemos apuntado en algún trabajo anterior, el legislador español todavía no ha establecido inequívocamente en qué entornos sanitarios se puede realizar esta práctica⁶⁶–. Sin embargo, no es menos cierto que una cantidad muy significativa de las incertidumbres que han emergido con la introducción de los medicamentos biosimilares ya fue esclarecida previamente con la aparición de los medicamentos genéricos, y que podrían solventarse con una formación adecuada en este ámbito. Por ello, las propias administraciones sanitarias españolas han efectuado esfuerzos significativos en aportar información específica sobre este tipo de medicamentos dirigidas al público en general –y particularmente a los pacientes–⁶⁷.

(BOE 75, de 27 de marzo de 2010; rect. BOE 90, de 14 de abril de 2010), convalidado por Resolución de 17/05/2012 del Congreso de los Diputados, de 14 de abril (BOE 96, de 21 de abril de 2010).

64 Artículo 86 de la Constitución Española de 1978 (BOE 311, de 29 de diciembre de 1978).

65 LOBO ALEU, F. *Economía de la salud y biosimilares*, Madrid, 2018.

66 NOGUERA PEÑA, A. La regulación de la sustitución e intercambio de los medicamentos biológicos en el ordenamiento jurídico español, cit.

67 ALFONSO GALÁN, M. T. Comentarios al documento de la EMA “Monitorización de la seguridad de los medicamentos para los pacientes”, *Actualidad del derecho sanitario*, 2017, vol. 248, 561-566; COMISIÓN EUROPEA. *Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes. Documento informativo de consenso* [online]. 2013 [accedido el 23 junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>; SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD, *Medicamentos biosimilares: ¿qué son? Todo lo que necesita saber sobre medicamentos biosimilares* [online]. 2019 [accedido

Sin embargo, en opinión del director del Departamento de Medicamentos de uso humano de la AEMPS, Hernández García, los únicos aspectos que admiten discusión actualmente en torno a los medicamentos biosimilares son los relativos a la sustitución y la asignación del precio⁶⁸.

CONCLUSIONES

A lo largo del presente trabajo de investigación se han establecido las diferencias entre los medicamentos biosimilares de otros medicamentos semejantes recogidos por nuestro ordenamiento jurídico (*v. gr.*, genéricos). Asimismo se ha efectuado un análisis de dos aspectos esenciales sobre estos medicamentos: la innovación y sus beneficios para el Sistema Nacional de Salud de España.

Con respecto a la innovación, no hemos dejado de insistir en que la expiración de la patente de los medicamentos biológicos de referencia no es óbice para que los medicamentos biosimilares perpetúen la innovación en el sector farmacéutico.

Por otra parte, también hemos tenido ocasión de comprobar que la introducción de los biosimilares en los mercados produce un incremento de la competencia y, con ello, una disminución considerable de los precios a los que se comercializan tanto los medicamentos biológicos de referencia como los medicamentos biosimilares. Por tanto, los biosimilares facilitan la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud en el Estado español, así como en otros territorios con sistemas sanitarios públicos. Además, los medicamentos biosimilares también facilitan la accesibilidad de los tratamientos a los pacientes, de ahí su elevado interés social.

BIBLIOGRAFÍA

AITKEN, M. *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines* [online]. 2016 [fecha de consulta 15 de abril de 2019], 4. Disponible en: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>.

ALFONSO GALÁN, M. T. Comentarios al documento de la EMA “Monitorización de la seguridad de los medicamentos para los pacientes”, *Actualidad del derecho sanitario*, 2017, vol. 248, 561-566.

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. *Biosimilares: seguridad, eficacia y farmacoeconomía*, Madrid, Grupo Acción Médica, Madrid, 2014.

el 30 junio 2019]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/farm/hoja_de_informacion_pacientes_biosimilares_editada11_ms_bl_vc_mjc_da_luis.pdf.

68 HERNÁNDEZ GARCÍA, C. Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades. En ZARAGOZA GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 91-114, ISBN 978-84-697-6937-9.

- BAÈS, C. *El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector del medicamento*, 2010 [online]. Tesis (doctorado). Granada, Universidad de Granada, 2010 [fecha de consulta 17 de julio de 2019]. Disponible en: http://digibug.ugr.es/handle/10481/19733#U_vqzkmjwii.
- BELSEY, M. J. HARRIS, L. M. DAS, R. R. *et al.* Biosimilars: initial excitement gives way to reality, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, vol. 5, n.º 7, 535, DOI 10.1038/nrd2093.
- BERNHARDT, C. Medicamentos biosimilares: 'Hotspots', en *Actualidad Jurídica Aranzadi*, 2015, vol. 914.
- BOMBILLAR SÁENZ, F. M. El acceso a medicamento en situaciones especiales. Uso compasivo, uso en condiciones distintas a las autorizadas y medicamento extranjero. En BARRANCO VELA, R. y BOMBILLAR SÁENZ, F.M (eds.). *El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud*. Granada, Comares, 2010, 137-162, ISBN 978-84-9836-636-5.
- BOMBILLAR SÁENZ, F. M. *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea*, 2010, Granada, Universidad de Granada.
- BOMBILLAR SÁENZ, F. M. Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea, cit., 12-16; Patentes farmacéuticas y derecho de acceso al medicamento: un viaje desde la República de Venecia a la de Sudáfrica, pasando por la ciudad de Doha. En BALAGUER CALLEJÓN, F. y ARANA GARCÍA, E. (eds.) *Libro homenaje al profesor Rafael Barranco Vela*, vol. 1, Cizur Menor (Navarra), Thomson Reuters-Civitas, 2014, 73-92, ISBN 978-84-470-4871-7.
- CALVO, G. AMOEDO, L. GÓMEZ PAJUELO, P. *et al.* *Biosimilares: nuevas formas de innovar* [online]. 2017 [fecha de consulta 11 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf>.
- CAÑAS MENDO, J. M. Biosimilares, aspectos específicos y situación actual, *Pharmatech*, 2013, vol. 4, 76-81.
- COMISIÓN EUROPEA, *Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento informativo de consenso* [online]. 2017 [fecha de consulta 15 de abril de 2019]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native>.
- COMISIÓN EUROPEA. *Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes. Documento informativo de consenso* [online]. 2013 [accedido el 23 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>.
- DELGADO SÁNCHEZ, O. GINARD VICENS, D. SAMPOL MAYOL, A. *et al.* Biosimilar medicines: Impact, opportunities and strategies. Twelve years of experience in Europe, *Medicina Clínica*, 2019, vol. 152, n.º 10, 411-415, DOI 10.1016/j.medcle.2018.11.021.
- DÍAZ GARCÍA, J. M. y DÍAZ PERDIGÓN, T. *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Pamplona, Cinfa, 2017, 63, ISBN 978-84-697-5248-7.

- DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste, *Farmacia Hospitalaria*, 2010, vol. 34, Supl. 1, 28, 25-28.
- DORANTES CALDERÓN, B. y MONTES ESCALANTE, I. M. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales, *Farmacia Hospitalaria*, 2010, vol. 34, Supl. 1, 29-44, DOI 10.1016/S1130-6343(10)70007-6.
- DORREGO DE CARLOS, A. El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares en España: realidad actual, propuestas y perspectivas. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 57-90, ISBN 978-84-697-6937-9.
- ESTEVA DE SAGRERA, J. *Historia de la Farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*, Barcelona, Masson, 2005, 342-349, ISBN 84-458-1424-9.
- ESTEVE SALA, E. Marco jurídico: introducción. Ley del medicamento y Directivas comunitarias. En AA. VV. (eds.). *La vida jurídica del medicamento: efecto de la nueva normativa sobre la titularidad, transferencia, uso y circulación del medicamento*, Madrid, Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación (CEFI), 1993, 23-32, ISBN 84-7028-219-0.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Guideline on Similar Biological Medicinal Products* (CHMP /437/04 Rev 1), 2014.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications* (EMA/940451/2011), 2012.
- FAUS & MOLINER ABOGADOS, Reforma del Derecho Farmacéutico Comunitario, *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, 2004, vol. 67, 4.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*.
- FRAMIÑÁN SANTAS, J., *Los acuerdos de resolución de conflictos con "reverse payments" en el sector farmacéutico*, Marcial Pons, Ediciones Jurídicas y Sociales, Madrid, 2014.
- GENAZZANI, A. A.; BIGGIO, G. CAPUTI, A.P. et al. Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities, *BioDrugs*, 2007, vol. 21, n.º 6, 351-356, DOI 10.2165/00063030-200721060-00003.
- GÓMEZ MARTÍNEZ, J. C. Medicamentos biosimilares: la visión de la farmacia comunitaria. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 227-248, ISBN 978-84-697-6937-9.
- GONZÁLEZ, A.; IVANOVA, Y.; ZOZAYA, N.; JIMÉNEZ, M.; HIDALGO, Á., *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*, Fundación Weber, Madrid, 2017.
- GONZÁLEZ BUENO, A. y RODRÍGUEZ NOZAL, R. *El medicamento de fabricación industrial en la España contemporánea*, Madrid Compañía Española de Reprografía y Servicios (CERSA), 2008, ISBN 978-84-92539-28-4.
- GONZÁLEZ BUENO, A. y RODRÍGUEZ NOZAL, R. *Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial del medicamento*, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2005, ISBN 978-84-00-09024-1.

- GOOZNER, M. *La píldora de los 800 millones de dólares*, Barcelona, Belacqva de Ediciones y Publicaciones, 2006, 349, ISBN 978-84-96326-81-1.
- HAUSTEIN, R.; DE MILLAS, C. HÖER, A. et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, n.º 3-4, 2012, 120-126.
- HEPLER C.D. y STRAND, L.M. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1990, vol. 47, n.º 3, 533-543.
- HERNÁNDEZ GARCÍA, C. Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 91-114, ISBN 978-84-697-6937-9.
- HIDALGO, Á. El 'valor' de los medicamentos biosimilares. En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 115-138, ISBN 978-84-697-0300-7.
- HIDALGO, Á. GONZÁLEZ, A. y ZOZAYA, N. El mercado de los medicamentos biosimilares en España: acceso y sostenibilidad. ¿Qué ha supuesto la introducción de los biosimilares en España 10 años después? En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 115-148, ISBN 978-84-697-6937-9.
- JARA, M. *Traficantes de salud. Cómo nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad*, 3.ª ed., Barcelona, Icaria, 2007.
- La competencia, clave de la FDA para bajar precios de insulinas. En *El Global* [online], 2019, fecha de consulta 5 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.elglobal.es/industria-farmacéutica/la-competencia-clave-de-la-fda-para-bajar-precios-de-insulinas-IF1997129>.
- LEMA DEVESA, C. y TATO PLAZA, A. *Patentes farmacéuticas y el acuerdo ADPIC*, Albolote (Granada), Comares, 2008, ISBN 84-9836-323-3.
- LENS [CABRERA], C. Prólogo: La importancia de los medicamentos biosimilares. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 5-8, ISBN 978-84-697-6937-9.
- LLEVAT VALLESPINOSA, J. Los acuerdos de pago a la inversa (reverse payment settlement) bajo sospecha: análisis de las sentencias del TGUE en el caso Lundbeck, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2016, vol. 59, 6-12.
- LOBO ALEU, F., *Economía de la salud y biosimilares*, Madrid, 2018.
- LOBO ALEU, F., *La investigación industrial farmacéutica. La política de patentes*, Madrid, Cuadernos CDTI, 1983.
- LOMAS HERNÁNDEZ, V. El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia, *Gabilex*, vol. 6, 2016.

- LOMAS HERNÁNDEZ, V. La legalidad de la polémica sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares en el ámbito de la farmacia hospitalaria. Límites a la libertad de prescripción, *Revista Aranzadi Doctrinal*, 2016, vol. 9, 75-84.
- LÓPEZ PÉREZ, J.M. *Biosimilares: presente y futuro. Discurso leído en la apertura del curso de la Académica de Farmacia Reino de Aragón el día 15 de febrero de 2017*, Zaragoza, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, 2017.
- LÓPEZ-PÚA, Y. RUIZ ANTÚNEZ, S. y CALVO ROJAS, G. Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo, *BioPharmaceuticals*, 2013, vol. 2, n.º 3, 20-30.
- MARTÍN SOBRINO, N. y CALABOZO FREILE, B. Medicamentos biosimilares: visión desde las CCAA. En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 249-264, ISBN 978-84-697-6937-9.
- MEZ-MANGOLD, L. *Breve Historia del Medicamento*, Basilea, F. Hoffmann-La Roche & Cía., S.A., 1971.
- MILLÁN RUSILLO, M. T. Biosimilares: un debate emergente, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2007, vol. 20, 14-18.
- MILLÁN RUSILLO, M. T. Biosimilares: una compleja realidad, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2012, vol. 43, 27-32.
- MIRANDA NARANJO, D.M. y FERNÁNDEZ-RAÑADA LÓPEZ-DÓRIGA, J. Innovación y propiedad industrial, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2012, vol. 41, 6-14.
- DE MORA, F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 37-60, ISBN 978-84-697-0300-7.
- DE MORA, F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?, en ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.) *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 33-56, ISBN 978-84-697-6937-9.
- NOGUERA PEÑA, A. La polémica en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español. *DS: Derecho y Salud*, 2019, vol. 29, n.º 1, 5-52.
- NOGUERA PEÑA, A. *La regulación de la sustitución e intercambio de los medicamentos biológicos en el ordenamiento jurídico español*, 2019, Zaragoza.
- NOGUERA PEÑA, A. y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ, C. Marco regulatorio del medicamento biosimilar en el ordenamiento jurídico español y europeo [online]. En *PhDay Farmacia Universidad Complutense de Madrid*, Madrid, 2018, [fecha de consulta 16 de abril de 2019]. Disponible en: https://farmaciaucmphday.files.wordpress.com/2018/12/Libro_abstract_PhDayII_2018.pdf.

- ORTEGA GÓMEZ, M. *Patentes farmacéuticas y países en desarrollo*, Madrid, Difusión Jurídica, D.L., 2011, ISBN 978-84-15150-25-1.
- PALOP BAIXAULÍ, R. y MILLÁN RUSILLO, M. T. Autorización y registro de medicamentos en España. En MANUEL GARCÍA, J. (ed.). *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*, Madrid, Instituto de Legislación Farmacéutica, 2014, 199-212, ISBN 978-84-616-9055-8.
- PUERTO SARMIENTO, F.J. *El Mito de Panacea: compendio de historia de la terapéutica y de la farmacia*, Aranjuez (Madrid), Doce Calles, 1997, ISBN 84-89796-79-3.
- PUERTO SARMIENTO, F. J. *Ciencia de doble uso: los farmacéuticos y los gases tóxicos durante la Guerra Civil Española (1936-1939). Discurso de inauguración del curso académico 2015*, Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España, Madrid, 2015, ISBN 978-84-942290-6-0.
- RODRIGO, J. Medicamentos biosimilares: innovación y sostenibilidad (actualización). En ZARAGOZÁ GARCÍA, F. VILLAESCUSA CASTILLO, L. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017, 265-276, ISBN 978-84-697-6937-9.
- RODRIGO, J. Medicamentos biosimilares: la visión de la industria. En ALERANY PARDO, C. y PI CORRALES, G. (eds.). *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2014, 249-263, ISBN 978-84-697-0300-7.
- RODRÍGUEZ RODRIGO, J. Derecho antitrust europeo en el sector farmacéutico: acuerdos colusorios. En FAUS SANTASUSANA, J. y VIDA FERNÁNDEZ J. (eds.). *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*, Cizur Menor (Navarra), Aranzadi, 2017, 1261-1300, ISBN 978-84-9059-995-2.
- SABRIDO BERMÚDEZ, R. Transparencia y medicamentos biosimilares, *DS: Derecho y Salud*, 2018, vol. 28, n.º Extra 1, 58-67.
- SHELLEKENS H. y MOORS, E. Clinical comparability and European biosimilar regulations, *Nature Biotechnology*, 2010, vol. 28, 2010, 28-31.
- SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD, *Medicamentos biosimilares: ¿qué son? Todo lo que necesita saber sobre medicamentos biosimilares* [online]. 2019 [accedido el 30 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/farm/hoja_de_informacion_pacientes_biosimilares_editada11_ms_bl_vc_mjc_da_luis.pdf.
- SEUBA HERNÁNDEZ, X. *Salud pública y patentes farmacéuticas: cuestiones de economía, política y Derecho*, Barcelona, Bosch, D. L., 2008, ISBN 978-84-7698-834-3.
- TOMILLO URBINA, J. y CAYÓN DE LAS CUEVAS, J. (eds.), *La protección jurídica del paciente como consumidor: selección de intervenciones en el I y II Encuentro Interautonómico sobre protección jurídica del paciente como consumidor*, Cizur Menor (Navarra), Thomson Reuters Aranzadi, 2010, ISBN 978-84-9903-411-9.
- TSIFTSOGLU, A.S. TROUVIN, J.H. CALVO, G. *et al.* Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe, *BioDrugs*, 2014, vol. 28, n.º 6, 2014, 479-486, DOI 10.1007/s40259-014-0109-y.

- TUDELA, C. ¿Qué debes saber sobre los medicamentos biológicos y biosimilares?, *Pharmatech*, 2016, vol. 21, 61-65.
- VAN DE VOOREN, K.; CURTO, A. y GARATTINI, L. Biosimilar Versus Generic Drugs: Same but Different?, *Applied Health Economics and Health Policy*, 2015, vol. 13, n.º 2, 125-127.
- VÁZQUEZ VEGA, P. La innovación en la industria farmacéutica, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, 2003, vol. 4, 6-8.
- VIDA FERNÁNDEZ, J. La prestación farmacéutica como «subsistema» prestacional sanitario. En MOLINA NAVARRETE, C. MONEREO PÉREZ, J. L. y MORENO VIDA, M. N. (eds.) *Comentario a la legislación reguladora de la sanidad en España. Régimen jurídico de la organización sanitaria, personal sanitario y prestaciones sanitarias*, Granada, Comares, 2007, 297-342, ISBN 978-84-9836-254-1.
- VILLALBA PÉREZ, F. L. *La profesión farmacéutica*, Madrid, Marcial Pons, 1996, ISBN 978-84-7248-390-3.
- WEISE, M. BIELSKY, M. C., DE SMET, K. *et al.* Biosimilars-why terminology matters. *Nature Biotechnology*. 2011, vol. 29, n.º 8, 690-693.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products* [online]. 2009 [accedido el 20 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRBIL2010.pdf.