

# BIOSIMILARES: PRESENTE Y FUTURO

POR EL PRESIDENTE DE LA ACADEMIA

EXCMO. SR. DR. D. MANUEL J. LÓPEZ PÉREZ

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO DE LA  
ACADEMIA DE FARMACIA REINO DE ARAGÓN  
EL DÍA 15 DE FEBRERO DE 2017

PRECEDIDO DE LA MEMORIA REGLAMENTARIA RESUMEN DE LAS  
ACTIVIDADES DE LA CORPORACION DURANTE EL AÑO 2016 POR  
EL SECRETARIO DE LA ACADEMIA  
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

Zaragoza

2017

# BIOSIMILARES: PRESENTE Y FUTURO

POR EL PRESIDENTE DE LA ACADEMIA

EXCMO. SR. DR. D. MANUEL J. LÓPEZ PÉREZ

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO DE LA  
ACADEMIA DE FARMACIA REINO DE ARAGÓN  
EL DÍA 15 DE FEBRERO DE 2017

PRECEDIDO DE LA MEMORIA REGLAMENTARIA RESUMEN DE  
LAS ACTIVIDADES DE LA CORPORACION DURANTE EL AÑO 2016  
POR EL SECRETARIO DE LA ACADEMIA  
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

Zaragoza

2017



*Edita:*

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z 248-2017

# Sumario

<i>Composición de la Academia de Farmacia Reino de Aragón .....</i>	5
<i>Memoria de actividades del curso 2016.....</i>	11
<i>Discurso Inaugural</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Manuel J. López Pérez	
Biosimilares: Presente y Futuro .....	15



*Composición de la Academia*  
*Relación de académicos*



**Académicos Fundadores:**

Excmo. Sr. D. Manuel José López Pérez  
Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón  
Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos

**Junta Directiva:**

Presidente: Excmo. Sr. D. Manuel José López Pérez  
Vicepresidente: Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón  
Secretario: Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas  
Vicesecretario: Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal  
Tesorero: Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos  
Vicetesorero: Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya  
Bibliotecario: Ilmo. Sr. D. Jesús de La Osada García

**Académicos de Número:**

Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya  
Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas  
Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal  
Ilmo. Sr. D. Jesús de La Osada García  
Ilmo. Sr. D. Fausto García Hegardt  
Ilma. Sra. Doña Carmen Torres Manrique  
Excma. Sra. Doña María del Carmen Francés Causapé  
Ilma. Sra. Doña Tránsito Salvador Gómez

**Académicos de Número Electos:**

Ilustre Sra. Doña M<sup>a</sup> Luisa Bernal Ruiz  
Ilustre Sr. D. Manuel Gómez Barrera

**Académicos Correspondientes:**

Ilustre Sra. Doña Ángela Idoipe Tomás  
Ilustre Sra. Doña Herminia Navarro Aznárez  
Ilustre Sra. Doña Daría Bermejo Ramos  
Ilustre Sr. D. Manuel Gómez Barrera  
Ilustre Sra. Doña Francisca Muñoz Espílez  
Ilustre Sr. D. Diego Marro Ramón  
Ilustre Sr. D. Daniel Tabuena Navarro  
Ilmo. Sr. D. Benito Del Castillo García  
Ilustre Sra. Doña M<sup>a</sup> Luisa Bernal Ruiz  
Ilustre Sr. D. Alberto Herreros de Tejada y López Coterilla

**Académicos Correspondientes Electos**

Dra. Esperanza Torija Isasa  
Dra. María Ángeles Sanz García  
Dr. Vicente Vilas Sánchez

**Académico de Honor Electo:**

Dr. José María Ordovás Muñoz



*Memoria reglamentaria  
del curso 2016*

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

Secretario de la Academia



Excelentísimo señor Presidente,  
Ilmos. Señoras y Señores académicos,  
Señoras y Señores,  
Queridos amigos:

El día 16 de febrero de 2016, nos encontrábamos reunidos en la histórica Farmacia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia de nuestra ciudad para celebrar la Sesión Inaugural del curso 2016 de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». El mal estado de ciertos elementos de la citada Farmacia y la falta de espacio en la misma para los asistentes a este acto ha llevado a la Academia a solicitar el traslado unos metros el sitio en que realizar este importante evento sin merma en la representatividad del local elegido. Esta iglesia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia está llena de alusiones a la Sanidad, la Farmacia y la Medicina.

Es una pequeña iglesia que formó parte del antiguo Hospital de Nuestra Señora de la Piedad, Santiago y San Valero o de Enfermos Convalecientes fundado a finales del siglo XVIII por el Arzobispo Diego Castrillo.

El presbiterio del templo está presidido por un gran retablo de madera dorada, realizado hacia 1770-75. En él se representa a la Virgen como «salud de los enfermos» (*salus infirmorum*), realizado por el pintor aragonés José Luzán, maestro de los Bayeu y de Francisco de Goya. Representa a la Virgen con el Niño en su regazo y en la parte inferior, a la izquierda, el arzobispo Castrillo arrodillado ante la Virgen; en la inferior derecha, los enfermos ruegan a la Virgen por su sanación.

En cada uno de los machones que sustentan la cúpula central, podemos ver cuatro lienzos con marcos rococó. Cada uno de estos lienzos fue comprado por el fundador del Hospital en Roma, cuando era auditor del Tribunal de La Rota. Destaca el lienzo de la Magdalena, realizado por el pintor italiano Giacinto Brandi (1670-75). Cabe recordar que es patrona de algunos Colegios de Farmacéuticos y de los fabricantes de medicamentos. Sobre cada lienzo una tribuna con una celosía de madera. La celosía situada encima del lienzo de la Magdalena pertenecía a los locales de la Farmacia y estaba unida a los aposentos del farmacéutico hasta mediados del siglo XX.

En el brazo derecho del transepto vemos el retablo de San Cosme y San Damián con lienzo central realizado por Asensio de Eleicegui, obra del siglo XVII. En el lienzo se representa a los santos Cosme y Damián, patronos de los médicos y farmacéuticos.

En el brazo izquierdo del transepto podemos ver a la Beata María Rafols Bruna, fundadora de la congregación de las hermanas de la Caridad de Santa Ana y una de las predecesoras de la enfermería actual.

Por todo ello pensamos que es un lugar idóneo para la realización de actividades científicas y académicas relacionadas con las profesiones sanitarias, contando como contamos con los debidos permisos y realizando las actividades con el respeto apropiado, tal y como se va a realizar esta sesión inaugural del curso 2017 de la Academia de Farmacia Reino de Aragón, que vamos a dar comienzo con la memoria académica del pasado año.

A continuación y como secretario de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» paso a resumir las actividades científicas y representativas celebradas durante el curso 2016, intentando cumplir con los objetivos fundacionales de la Academia.

En primer lugar quiero destacar que esta joven Academia sigue creciendo y en la sesión de junta general del 29 de septiembre de 2016 se acordaron los nombramientos de la Dra. María Luisa Bernal Ruiz y del Dr. Manuel Gómez Barrera como Académicos de Número electos así como a las Dras. María Ángeles Sanz García, Esperanza Torija Isasa, como Académicas Correspondientes electas. Reciban, todos, nuestra enhorabuena.

Mención especial merecen los Académicos de Número que a todos nos honran al haber recibido distinciones. Este año 2016 queremos destacar las distinciones que han sido concedidas al Excmo. Sr. Manuel

José López Pérez y en especial la **Orden Civil de Alfonso X el Sabio**. El ministerio precisa que se reconoce así a las personas y entidades, tanto españolas como extranjeras, que reúnan méritos destacados en los campos de la educación, la ciencia, la cultura, la docencia y la investigación o que hayan prestado servicios significativos en cualquiera de ellos en España o el extranjero.

También queremos subrayar las actividades en el extranjero de la Ilma. Sra. Doña Carmen Torres Manrique, que fue el año pasado conferenciante invitada en las Universidades de Cambridge (Inglaterra), Detroit y Notre Dame (USA) y en el Friedrich-Loeffler-Institut (Alemania). Distintos aspectos sobre el *Staphylococcus aureus* *Meticilin* resistente, de tanta importancia y actualidad, fueron los temas tratados en dichas conferencias.

El curso Académico comenzó el 16 de febrero con la conferencia inaugural del Ilmo. Sr. académico Jesús de la Osada, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, que impartió **¿Cómo consigue nuestra dieta que seamos lo que somos?**. El acto se celebró en la antigua farmacia del Hospital Real Nuestra Señora de Gracia.

El 15 de marzo, la Academia de Farmacia Reino de Aragón celebró la recepción como Académico Correspondiente del especialista en Farmacia Hospitalaria, Ilmo. Alberto Herreros de Tejada y López-Coterilla, Académico Correspondiente de la Academia Iberoamericana de Farmacia, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario «12 de Octubre» de Madrid. El nuevo académico correspondiente leyó el discurso de ingreso: **«Medicamentos y Serendipidad»**. Fue presentado por el Ilmo. Sr. Ignacio Andrés Arribas, Secretario de la Academia.

El 7 de abril de 2016, en la Sesión Científica de la Real Academia de Medicina, intervino el Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García. Académico de Número de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Pronunció la conferencia titulada: **«Animales modificados genéticamente. Una herramienta para el avance del conocimiento biomédico»**. Fue presentado por la Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. Caridad Sánchez Acedo, Académica de Número de dicha Real Academia.

El 28 de abril de 2016, la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» recibió a una nueva Académica de Número, la Ilma. Sra. Dña. Tránsito Salvador Gómez, Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Leyó el discurso de ingreso **«Innovación**

**terapéutica y su aportación a la salud**». El acto se celebró en la sede social de la Academia, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Zaragoza. Contestó a su discurso el secretario y académico de número, Ilmo. Sr. Ignacio Andrés Arribas.

El 8 de junio de 2016, la Academia de Farmacia Reino de Aragón organizó una sesión científica con la conferencia: «**Enfoque de problemas básicos en farmacocinética**», impartida por el Ilmo. Sr. D. Miguel Andériz López, Doctor en Medicina y Ciencias Matemáticas y Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. La conferencia se llevó a cabo en la sede colegial. Presentación a cargo del Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas, académico de número y secretario de la Academia de Farmacia Reino de Aragón.

El 1 de septiembre, en el Ciclo de conferencias «**Conocimiento y valores**» celebrado en el Palacio de la Magdalena de la Universidad Menéndez Pelayo en Santander, el Excmo. Sr. Manuel J. López Pérez, expresidente de la Conferencia de Rectores de las Universidades Españolas (CRUE), exrector de la Universidad de Zaragoza y Presidente de esta Academia, impartió la conferencia «Los valores de la Universidad española actual».

Por último queremos destacar la presencia del vicepresidente de nuestra Academia, Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón, como invitado en los **actos de inauguración del curso académico** de la Real Academia Nacional de Farmacia, el 12 enero del presente año.

Por último y como despedida, quiero mostrar mi deseo de volvernos a ver en la Sesión Inaugural del año 2018 y mi más sincero agradecimiento por la atención que han dispensado en la lectura de esta Memoria.

*Conferencia inaugural*  
*Biosimilares: presente y futuro*

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel J. López Pérez

Académico de número



Excelentísimos e ilustrísimos señores y señoras académicos,

Señores y señoras:

Soy académico de esta institución desde hace ya varios años, pero es la primera vez que tengo el honor y la satisfacción de poderme dirigir a esta Academia para poder exponer una disertación. Esta ocasión viene subrayada además por tener lugar en un entorno tan solemne, y permítanme que añada tan sanitario como es éste.

Cuando consideraba el tema con el que me podía dirigir a esta Academia pensé inmediatamente que más que abordar uno que estuviera relacionado directamente con mi investigación, prefería hacerlo abordando alguna cuestión que fuera de interés y actualidad en el ámbito farmacéutico. Una elección de este tipo siempre entraña el reto de ser menos experto que eligiendo un tema en el que llevara trabajando muchos años, pero preferí aceptarlo. Creo que las Academias tienen una misión de transmisión de conocimientos, de difusión de las materias que deben ser de interés y de actualidad dentro de su ámbito de competencia pero también pensando en la sociedad en general y por tanto cómo una voluntad divulgadora del conocimiento más avanzado. Los medicamentos de origen biológico, los medicamentos biotecnológicos suponen uno de esos retos del conocimiento en la moderna Farmacia y Medicina. Parecía pues que en este contexto habría que elegir un tema que pudiera tener un impacto de actualidad; así elegí hablar hoy de *Biosimilares*.

Quiero aprovechar esta ocasión para agradecer a esta Academia de Farmacia Reino de Aragón la posibilidad que me ha dado de volver a encontrarme con el ámbito profesional farmacéutico. Muchas gracias a todos sus componentes por darme esta oportunidad y aprovecho también para agradecer al Colegio Oficial de Farmacéuticos el apoyo

que nos brinda y el impulso definitivo que supuso la creación de esta Academia de Farmacia.

Con las imperfecciones que pueda tener mi discurso de hoy pero con la mejor voluntad de poder cooperar en la misión de la Academia de Farmacia Reino de Aragón, le dedico esta intervención a mis compañeros y amigos académicos y académicas.

## 1. ANTECEDENTES

Los medicamentos biológicos, o sea los obtenidos a partir de un material biológico, sean organismos vivos (vegetales, animales u hongos), a partir de células y tejidos o a partir de algunos de sus componentes biológicos, aunque en realidad han estado siempre en la terapéutica tradicional, en las últimas dos décadas han adquirido una importancia terapéutica extraordinaria. Es más, estos medicamentos biológicos cuando se han podido procesar u obtener a partir de organismos vivos o células manejadas tecnológicamente, o *ingenierizadas* genéticamente, han producido una innovación terapéutica sin precedentes.

Sin embargo, más recientemente la evolución de estos medicamentos biológicos o biotecnológicos ha producido otros nuevos conocidos como *biosimilares*. Estos nuevos medicamentos biosimilares tienen y van a tener aún más un impacto extraordinario en la terapéutica moderna. El objetivo de este trabajo consiste en describir el presente y el futuro de los mismos de una forma comprensible pero rigurosa.

## 2. PRESENTE

### 2.1 ¿Qué son los biosimilares?

Un biosimilar es un medicamento de origen biotecnológico que está producido de acuerdo a las exigencias específicas que están establecidas, en el caso de Europa, por la Agencia Europea del Medicamento (13, 14, 15), conocida abreviadamente como EMEA (son diferentes a las exigidas en Estados Unidos) (18). Estas exigencias se refieren a la seguridad, eficacia y calidad del medicamento que deben ser comparables a la de un medicamento de referencia, innovador y biotecnológico cuando la patente de éste ya ha expirado. Los biosimilares deben estar claramente diferenciados en su apariencia con respecto al medi-

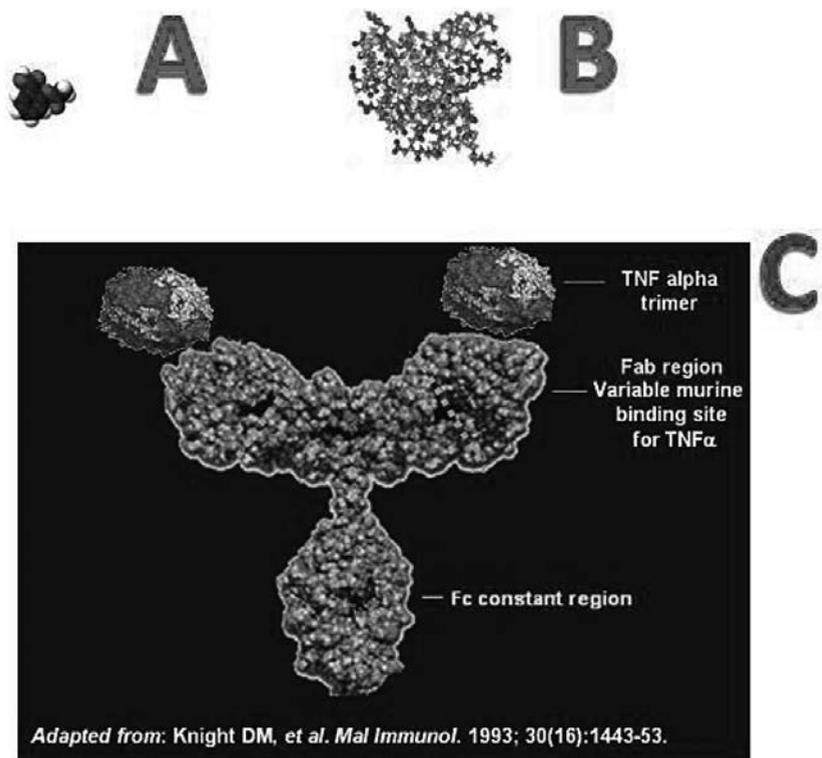


Figura 1. Tamaño molecular relativo de un medicamento químico (A), biológico (B) y biotecnológico (C).

camento innovado. En otras palabras, un medicamento biosimilar es un medicamento derivado de un medicamento biotecnológico de origen con las características y exigencias antes mencionadas. Más adelante pondremos énfasis en que existen claras diferencias entre biosimilares y genéricos.

Para comenzar sería interesante marcar diferencias claras entre lo que es un medicamento químico, otro biológico y un biotecnológico. Casi un paradigma de un medicamento químico es el ácido acetilsalicílico (180Da de peso molecular). Es una molécula pequeña obtenida por procedimientos químicos bien definidos, cuya síntesis está muy estandarizada y de la cual se pueden obtener genéricos fácilmente (Figura 1).

Un medicamento como la hormona de crecimiento (21.500Da de peso molecular) (Figura 1B) es una molécula compleja con una far-

# Humira

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal. Su mecanismo de acción es doble: por una parte, disminuye el efecto del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), que es una citoquina que aumenta los síntomas inflamatorios. Por otra, induce la apoptosis (muerte celular) de linfocitos que se encuentran anormalmente activados. Entre las aplicaciones de adalimumab se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, la psoriasis y la Hidradenitis supurativa

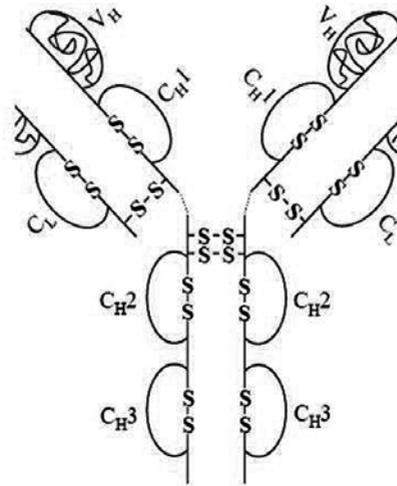


Figura 2. Humira (Adalimumab).

macocinética diferente de la de la de un fármaco químico, que debe administrarse por vía sistémica, y cuya producción puede ser variada, con procesos diferentes y no fácilmente repetible en la calidad del producto final. Pues bien, cuando consideramos un producto de origen biotecnológico, como puede ser un anticuerpo monoclonal (140.000Da de peso molecular) (Figura 1C) de un medicamento innovador o uno biosimilar, nos encontramos con una variabilidad intrínseca en su origen, con una complejidad estructural muy grande y con posibilidades de aplicaciones terapéuticas y de riesgos en su seguridad biológica mayores. Estas diferencias son las que marcarán las cuestiones que subyacen en el resto de mi exposición.

## 2.2. Los biosimilares más empleados en España

Con el objeto de poder concretar más en su naturaleza, indicará que los biosimilares más empleados en España son: Adalimumab, Bevacizumab y Trastuzumab (7). Adalimumab se utiliza en la artritis reumatoide y es un anticuerpo monoclonal. Bevacizumab se utiliza para el tratamiento del cáncer de colon y Trastuzumab para el cáncer de mama y los dos son anticuerpos monoclonales humanizados. Pues bien, la

# Remicade

Infliximab  
Anticuerpo quimérico  
Acción antiinflamatoria  
Semejante adalimumab

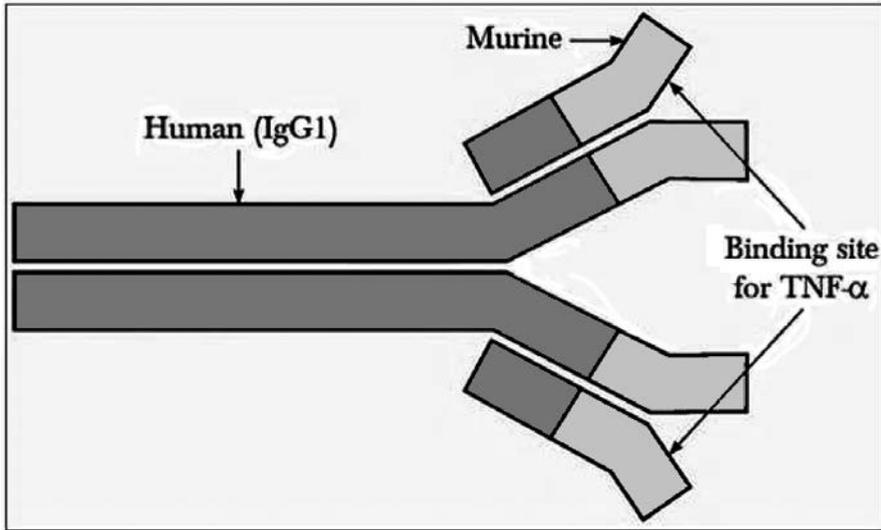


Figura 3. Remicade (Infiximab).

mayoría de los biosimilares más empleados en España y el mundo son anticuerpos monoclonales (3, 12, 20, 22, 24). Los anticuerpos monoclonales se obtienen de hibridomas que es el resultado de la fusión de células esplénicas y de mieloma. A partir de las células de hibridoma se pueden seleccionar líneas celulares específicas en la producción de anticuerpos monoclonales.

Humira es la marca comercial de Adalimumab, que es un biosimilar de Remicade, marca comercial de Infiximab. Como ejemplo de una línea de aparición de un biosimilar puede apuntarse la aparición de agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ , como es el caso de Infiximab y Adalimumab. En primer lugar se obtuvo un anticuerpo murino, luego un anticuerpo quimérico murino y humano (75%) que es el Infiximab, un anticuerpo humanizado (95% humano) y posteriormente un anticuerpo ingenierizado 100% humano (Adalimumab) (Figura 4), y finalmente un anticuerpo humanizado y unido a PEG (pegilado) (19).

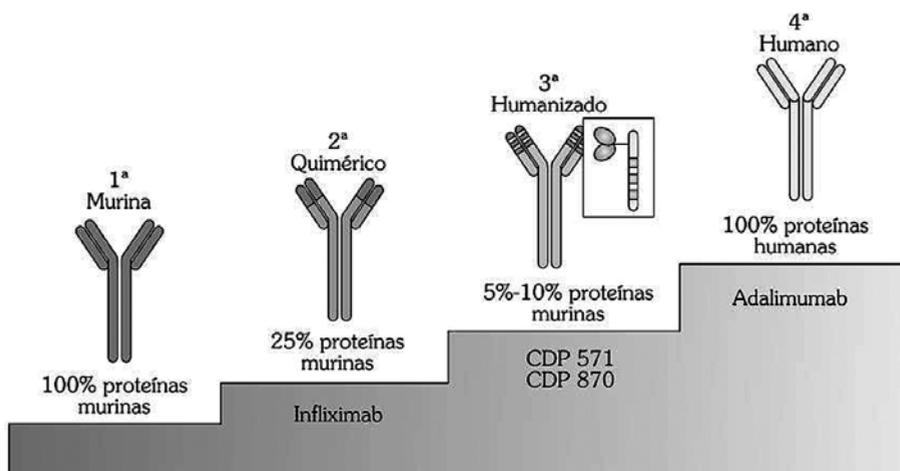
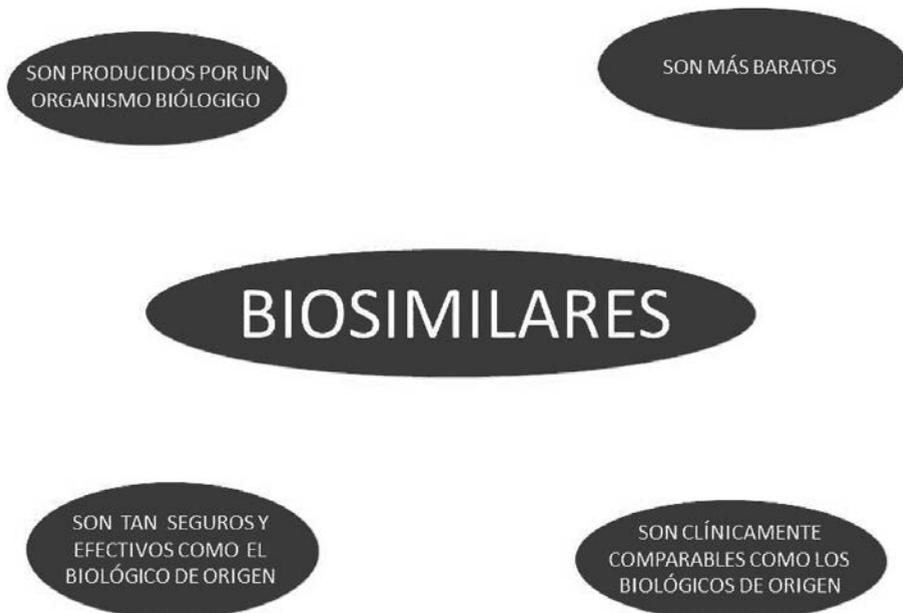


Figura 4. Evolución innovadora desde Infiximab a Adalimumab.

Medicamento	Venta 2014 (en miles de millones de dólares)
Humira***	12.54
Sovaldi	10.28
Remicade***	9.24
Rituxan***	8.68
Embrel***	8.54
Lantus	7.28
Avastin***	6.96
Herceptin***	6.79
Advair	6.43
Crestor	5.87
Neulasta***	5.86

Fuente: Quartz; Bloomberg.

Tabla 1. Biosimilares más vendidos en el mundo en 2014.



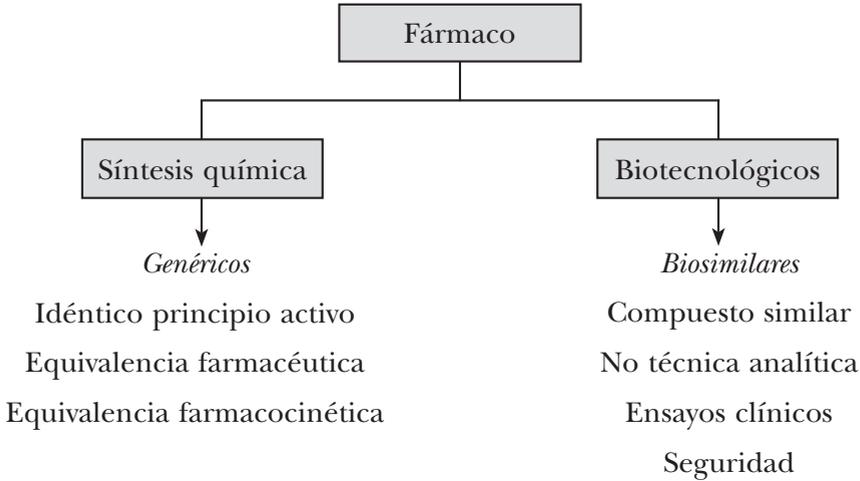
*Figura 5. Características de los biosimilares,*

No obstante cada vez aparecen más medicamentos biotecnológicos o biosimilares que no son anticuerpos monoclonales. Unos ejemplos no exhaustivos de medicamentos biológicos o biotecnológicos se encuentran en la tabla 1. Un caso bien conocido y de reciente aparición en España es el de la Insulina glargina (Lantus) que es una insulina modificada obtenida a partir de un ADN recombinante (ADNr). Es un caso significativo de un biosimilar de las insulinas obtenidas por ADNr recombinante. En este caso, esta insulina modificada microprecipita en el tejido subcutáneo y se libera lentamente en forma de hexámeros de insulina manteniendo una acción prolongada.

### **2.3. Características de los medicamentos biosimilares**

Los medicamentos biosimilares tienen en su conjunto una serie de características inherentes o asociadas a su naturaleza. La primera de ellas evidentemente corresponde a la de ser medicamentos de origen biológico, o lo que es lo mismo hoy en día de origen biotecnológico. Sin embargo debe señalarse con claridad que un biosimilar deriva de un biotecnológico innovador, pero que es diferente al medicamento

## Genéricos y Biosimilares



El Producto es el proceso

*Esquema 1. Diferencia entre genéricos y biosimilares.*

de procedencia porque ha sido obtenido en un proceso diferente y/o de un origen biológico diferente. Consecuencia de este hecho y de los requisitos necesarios para su autorización es que son tan seguros y efectivos como el medicamento de origen, aunque sea diferente a esta. Sin embargo puesto que su aparición se produce una vez caducada la patente del medicamento de origen y de procesos biotecnológicos más innovadores resultan más baratos aunque tienen que ser comparables con los mismos. Todas estas características intrínsecas o asociadas a los biosimilares dan lugar a que nos encontremos con un grupo terapéutico con un futuro muy interesante.

### 3. FUTURO

#### 3.1. Biosimilares vs genéricos

Se ha producido una amplia controversia entre el concepto de genérico (aplicables a fármacos químicos) y el de biosimilares (para medicamentos biotecnológicos) (10, 11). Las diferencias entre uno y otro quedan resumidas en el Esquema 1. Debe entenderse que la gran diferencia entre ellos se encuentra en su proceso de produc-

ción consecuencia de la diferente naturaleza química y biológica de los fármacos o medicamentos de referencia. Como ya se apuntaba al comienzo de esta exposición el genérico es una molécula química idéntica al principio activo de referencia. Al ser moléculas pequeñas y derivadas de síntesis químicas los procesos de producción pueden ser fácilmente (y rigurosamente) reproducidos. Por tanto, la equivalencia farmacocinética y sus consecuencias terapéuticas son equivalentes y resultan intercambiables.

Los biosimilares, por el contrario son moléculas de gran complejidad estructural, con su acción biológica similar pero no igual a la molécula de referencia. Mientras que un genérico resulta fácilmente analizable y su estructura comprobable, y por tanto se puede confirmar la misma identidad química que el de referencia, en el caso de un biosimilar esto no es así debido a su complejidad molecular. Es por tanto necesario para su autorización la realización de ensayos clínicos que comprueben la farmacocinética, las indicaciones terapéuticas y la seguridad del biosimilar. Es más, se le acompaña de protocolos de farmacovigilancia específicos para garantizar la seguridad del biosimilar, con su marca comercial y el lote correspondiente.

En este punto es también necesario señalar la variabilidad biológica que se produce en los productos biotecnológicos que puede afectar alguna de sus propiedades farmacológicas o terapéuticas. En este sentido cabe señalar que la mayor variabilidad se puede producir en su inmunogenicidad (17) que puede condicionar las reacciones alérgicas del medicamento y que exige la mayor vigilancia posible sobre su seguridad (22, 23).

No obstante lo anterior, esta cuestión está abierta a una discusión sobre si el aumento muy presumible de biosimilares como consecuencia de la caducidad de las patentes de sus medicamentos de referencia no debería ir acompañado de una mayor agilidad en su autorización, pero este tema se verá más comentado en el apartado siguiente.

### **3.2. EL impacto futuro de los biosimilares**

La tabla 1 muestra el impacto de la venta de los biosimilares más vendidos en el mundo durante 2014. Basta señalar que Humira hace tres años tuvo una venta superior a 12.000 millones de dólares, y que el crecimiento de las ventas de los biosimilares en los últimos años es casi exponencial (1, 2). Aparte de sus evidentes ventajas terapéuticas y

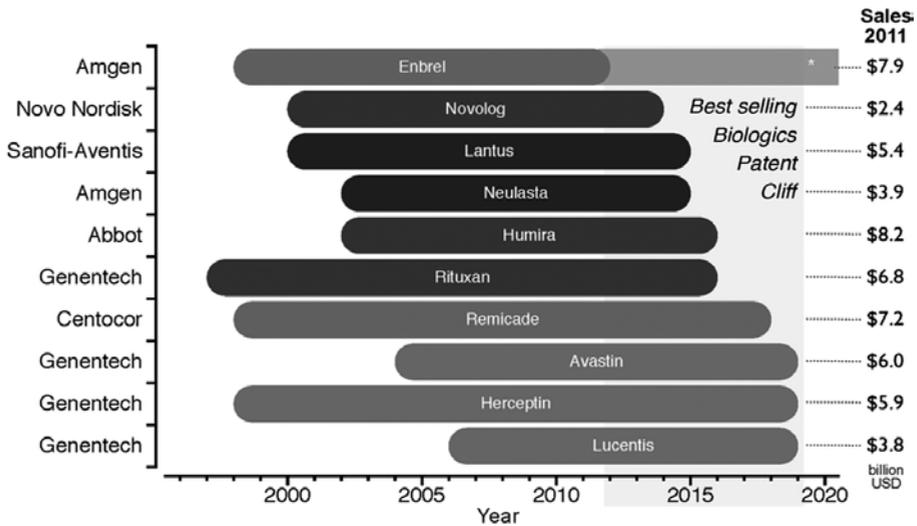


Figura 6. Caducidad de patentes y ventas en 2011 de productos biotecnológicos en Estados Unidos. Autores: Bruno Calo-Fernández y Juan Martínez-Hurtado.

de su menor costo, cabe señalar que en el futuro la aparición de más biosimilares es fácilmente predecible si se observa la fecha de caducidad de sus patentes apuntadas en la figura 6, donde se ve que la mayor parte de los productos biotecnológicos de diferencia para biosimilares en pocos años caducaran en sus derechos comerciales.

Para señalar el importante incremento en el gasto hospitalario en biosimilares en España que presumiblemente se reducirá en los próximos años, puede observarse en la tabla 2 que las estimaciones existentes sugieren que en 2020 se producirá una disminución del costo de medicamentos biológicos, pero el de biosimilares será multiplicado casi

Gasto Hospitalario	2015	2020
Medicamentos Biológicos	3'6mM€	2'8mM€
Biosimilares	0'08	1'5mM€
Químicos	—	1'7mM€

Fuente: Bio Sim.

Tabla 2. Previsiones de gasto hospitalario en España en el año 2020.

## Aspectos diferenciales biosimilares

### Producción

Producción	Genéricos	Biosimilares
Tamaño molecular Da	100-1.000	18.000-145.000
Registros por lote	<10	>250
Test calidad proceso	<100	>2000
Procesos críticos	<100	>5000
Datos proceso	<4.000	>60.000

Cambios pequeños (temperatura o pH) pueden producir grandes diferencias

Cada fabricante debe asegurar la consistencia del proceso.

Figura 7. Diferencias relativas en las características de registro entre biosimilares y genéricos.

por 20 y sería próximo al gasto de medicamentos químicos hospitalario (7). Todos estos puntos señalan sin lugar a duda que nos encontramos ante un futuro de mayor consumo de biosimilares aunque su proceso de autorización europeo resulta complejo.

Las diferencias relativas en las características de registro de biosimilares y registros se encuentran resumidas en la figura 7. Siempre indicando que el hecho diferencial de unos y otros está en su tamaño molecular y consecuentemente, en su proceso de producción, podemos observar que las dificultades y requisitos de autorización son muchísimo más complejos para un biosimilar que para un genérico. En este sentido es necesario añadir también que el proceso de autorización no garantiza que el biosimilar y el medicamento biotecnológico de referencia obtenga el mismo DCI (Denominación Común Internacional). Una dificultad añadida en la caracterización de los biosimilares consiste en que los procesos analíticos para su caracterización son también más complejos que los que se utilizan para un fármaco químico. Sin embargo, se están produciendo avances tecnológicos muy innovadores que van a ir facilitando esta capacidad del análisis y caracterización molecular de los biosimilares (4, 5, 6, 21).

En definitiva nos encontramos con un gran futuro y una larga vida para los biosimilares, no carente de cuestiones a resolver y de discusiones a realizar. Pero si esto es así es porque este grupo de medicamentos ha supuesto una innovación terapéutica decisiva en la farmacia y la medicina del siglo XXI.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aggarwal, S. R. *What's fueling the biotech engine-2012 to 2013*. Nature Biotechnology 32 (1), 32-39, 2014.
- (2) Al-Sabbagh A; Olech E; McClellan JE y Kirchhoff CF. *Development of biosimilars*. Semin Arthritis Rheum; 45 (5 Suppl): S 11-8, 2016.
- (3) Amiot A y Peyrin-Biroulet L. *Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel disease*. Therapeutic Advances in Gastroenterology 8 (2), 66-82, 2015.
- (4) Beck A; Debaene F; Diemer H; et al. *Cutting edge mass spectrometry characterization of originator, biosimilar and biobetter antibodies*. Journal of Mass Spectrometry 50 (2), 285-297, 2015.
- (5) Beck A; Debaene F; Diemer H; et al. *Cutting-edge mass spectrometry characterization of originator, biosimilar and biobetter antibodies*. Journal of Mass Spectrometry 50 (2), 285-297, 2015.
- (6) Berkowitz, Steven A; Engen, John R; Mazzeo, Jeffrey R; et al. *Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars*. Nature Reviews Drug Discovery 11 (7), 527-540, 2012.
- (7) BioSim. Asociación Española de Biosimilares (online)
- (8) Doerner T. y Kay J. *Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt*. Nature Reviews Rheumatology 11 (12), 713-724, 2015.
- (9) Doerner T; Strand V; Cornes P; et al. *The changing landscape of biosimilars in rheumatology*. Annals of the Rheumatic Diseases 75 (6), 974-982, 2016.
- (10) Dorantes Calderón B; Montes Escalante I.M. *Medicamentos biosimilares. Controversias científicas*. Farmacia Hospitalaria (34), 29-44, 2010.

- (11) Fundación Salud 2000. *¿Qué son los biosimilares?*. VII encuentro. 2006 (online)
- (12) Goncalves J; Araújo F; Cutolo M. y Fonseca JE. *Biosimilar monoclonal antibodies: preclinical and clinical development aspects*. *Clinical and Experimental Rheumatology* 34 (4), 698-705, 2016.
- (13) Herrero Ambrosio A. *Biosimilares: situación regulatoria para su autorización*. *Farmacia Hospitalaria* 34, 16-18, 2010.
- (14) Información tecnológica. *Medicamentos Biotecnológicos: requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de biosimilares*. *Inf. Tecnol.* 21 (6), 125-132, 2010
- (15) Información tecnológica. *Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de Biosimilares*. *Inf. Tecnol* 21 (6), 125-132, 2010.
- (16) Informe anual del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
- (17) Lambert J; Wyand M; Lassen C; Shneyer L; Thomson E; Knight A; Willers J y Kay J. *Bioavailability, safety and immunogenicity of biosimilar infliximab (BOW015) compared to reference infliximab*. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*; 54 (4), 315-22, 2016.
- (18) Lemery SJ; Esteva FJ y Weise M. *Biosimilars. Here and Now*. *Am Soc Clinical Oncology Education Book*; 35, 151-7, 2016.
- (19) Mantzaris GJ. *Anti-TNFs. Originators and Biosimilars*. *Dig Dis*; 34(1-2): 132-9, 2016.
- (20) Salvador Gómez, T. *Innovación terapéutica y su aportación a la salud*. Academia de farmacia Reino de Aragón. Zaragoza. 2016.
- (21) Shubhakar A; Reiding, Karli R; Gardner, Richard A; et al. *High-Throughput Analysis and Automation for Glycomics Studies*. *Chromatographia* 78 (5-6), 21-333, 2015.
- (22) Smolen Josef S; Landewe R; Breedveld F; Ferdinand C; et al. *Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (3), 429-509, 2014.

- (23) Weise M; Bielsky Marie-Christine; De Smet K; et al. *Biosimilars: what clinicians should know*. *Blood* 120 (26), 5111-5117, 2012.
- (24) Willrich ,Maria A. V.; Murray, David L. y Snyder, Melissa R. *Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical utility in autoimmune diseases*. *Translational Research* 165 (2), 270-282, 2015.





Edición patrocinada por:



**COLEGIO  
OFICIAL DE  
FARMACÉUTICOS DE  
ZARAGOZA**