

LA POLÉMICA EN TORNO A LA SUSTITUCIÓN E INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL ORDENAMIENTO JURÍDICO ESPAÑOL

Alfonso Noguera Peña

Cuerpo de Farmacéuticos Titulares del Estado

Técnico Superior Centro Militar de Farmacia de la Defensa

SUMARIO: I. Introducción; II. Marco regulatorio de los medicamentos biosimilares; II.1. Concepto; II.2. Autorización y registro; III. Los medicamentos biosimilares en la Unión Europea; IV. Luces y sombras de los medicamentos biosimilares; IV.1. Prescripción y dispensación de medicamentos biosimilares; IV.2. Los medicamentos biosimilares en la contratación pública; V. Intercambiabilidad y sustitución de los medicamentos biosimilares; V.1. Conceptos básicos; V.2. Normativa de aplicación; V.3. Posicionamientos sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea; V.4. Posicionamientos sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en Estados Unidos; V.5. Perspectiva de los profesionales sanitarios; V.6. Visión doctrinal; V.7. Visión de los Tribunales españoles; V.8. Sentencia del Tribunal de Oslo de 31 de marzo de 2011 (caso Neupogen); V.9. Comparativa del caso Neupogen con la visión de los Tribunales del Estado español; VI. Conclusión; VII. Bibliografía.

RESUMEN

La sustitución e intercambiabilidad de biosimilares son objeto de controversia entre los profesionales sanitarios, industria farmacéutica y Administración pública. En este trabajo se revisa el marco legal de estos medicamentos.

PALABRAS CLAVE

Derecho Farmacéutico, marco regulatorio, intervención administrativa, Sistema Nacional de Salud, Orden SCO/2874/2007.

ABSTRACT

The replacement and exchange of biosimilar products are controversial features among health professionals, pharmaceutical industry and public administration. In this work, the legal framework of these drugs is reviewed.

KEYWORDS

Pregulatory framework, administrative intervention, pharmaceutical law, National Health System, Order SCO/2874/2007.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son un instrumento que permite hacer efectivo el derecho a la protección de la salud, consagrado en el artículo (en adelante, art.) 43.1 de nuestra actual carta constitucional. Por este motivo, la trazabilidad del medicamento (incluyendo las etapas extremas: las etapas iniciales de investigación clínica y la vigilancia durante su comercialización) está regulada por diferentes disposiciones normativas, fundamentalmente de Derecho Administrativo¹, de ahí que se pueda hablar de «Derecho farmacéutico»², y que se considere que el sector del medicamento es el segundo sector más regulado a nivel mundial, detrás del sector aeronáutico³.

En el sector farmacéutico pueden distinguirse dos tipos de intervenciones de la Administración. Por un lado, una intervención de carácter sanitario, pues de acuerdo con el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁴, todo medicamento debe satisfacer unas garantías de calidad, seguridad, eficacia, información e identificación previa su comercialización en el mercado. Por otro lado, también es preciso garantizar el acceso de los ciudadanos a los medicamentos en un contexto de uso racional de estos recursos⁵.

1 Efectivamente, la intervención de los poderes públicos en el sector farmacéutico podría justificarse debido a la inmediata e ingente incidencia de los medicamentos en la salud de los administrados.

2 La expresión de «Derecho farmacéutico» fue acuñada en 1950 por el Profesor Robert POPLAWSKI en su «*Traité de droit pharmaceutique*». En nuestro país, las obras pioneras sobre Derecho farmacéutico se publicaron dos décadas después: PÉREZ FERNÁNDEZ, José: *Derecho Farmacéutico Español (legislación, doctrina y jurisprudencia)*, vols. 1-3, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1971 y GONZÁLEZ PÉREZ, Jesús; ESCALANTE, José Antonio: *Derecho farmacéutico*, Boletín Oficial del Estado, Madrid, 1972.

3 Cfr. MILLÁN RUSILLO, María Teresa; PALOP BAIXAULÍ, Ramón: «Autorización y registro de medicamentos en España», en GARCÍA, J.M. (Ed.). *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*, Instituto de Legislación Farmacéutica, Madrid, 2014, p. 199.

4 Boletín Oficial del Estado (en adelante, BOE) 177, de 25 de julio.

5 La profesora VILLALBA defiende que el término «uso racional de los medicamentos» responde a una necesidad sanitaria, en contraposición de las frecuentes connotaciones económicas que plantean diversos autores. Cfr. VILLALBA PÉREZ, Francisca Leonor: *La profesión farmacéutica*, Marcial Pons, Madrid, 1996, p. 89. Por otro lado, sobre el uso racional de los medicamentos se ha ocupado especialmente el profesor VIDA FERNÁNDEZ. Vid., por todos, VIDA FERNÁNDEZ, José: «La prestación farmacéutica como «subsistema» prestacional sanitario» en MOLINA NAVARRETE, C.; MONEREO

Hasta la fecha los medicamentos biosimilares han sido poco explorados por el Derecho Farmacéutico, posiblemente por su reciente aparición⁶, lo que motiva y justifica el estudio que llevamos a cabo.

II. MARCO REGULATORIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

II.1. Concepto

Los medicamentos biosimilares básicamente son medicamentos de naturaleza biológica (es decir, producidos mediante organismos vivos) que se desarrollan una vez que ha expirado la patente⁷ del medicamento original o de referencia⁸. La Agencia Europea del Medicamento (en adelante, EMA) ofrece la siguiente definición de medicamento biosimilar:

«es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado llamado medicamento de referencia. El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar al del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y

PÉREZ, J. L.; 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, 2007, p. 302 y ss., y VIDA FERNÁNDEZ, José: «Financiación pública y fijación del precio de los medicamentos», en FAUS SANTASUSANA, J; VIDA FERNÁNDEZ, J. (Eds.) *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*, Cizur Menor (Navarra), 2017, p. 1037.

6 En la Unión Europea los medicamentos biotecnológicos comenzaron a comercializarse ya en 1986, pero los medicamentos biosimilares se comercializaron a partir desde 2006.

7 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 (BOE 177, de 25 de julio), establece que se deben cumplir tres requisitos, que coinciden con la anterior Ley 11/1986, de Patentes (BOE 73, de 26 de marzo), y son los siguientes: novedad, actividad inventiva, y aplicación industrial.

8 En la literatura científica existen abundantes estudios que aclaran el concepto de los medicamentos biosimilares y los diferencian del resto de los medicamentos distinguidos por nuestro ordenamiento. Vid., por todos, DE MORA, Fernando: «Biosimilar: what it is not», *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 80, n.º 5, 2015, pp. 949-956. Este farmacólogo hace una excelente distinción entre los biosimilares y otros medicamentos biológicos que mejoran la eficacia clínica («biobetters») y otros medicamentos biológicos que no tienen una eficacia, seguridad y/o calidad comparable a otro medicamento de referencia, pero que son autorizados en países con legislaciones más laxas con respecto a la Unión Europea («stand-alone»).

seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones.»⁹

Por lo tanto, estos medicamentos constituyen una de las numerosas variantes englobadas dentro de los medicamentos biológicos¹⁰ o *biopharmaceuticals* y, como consecuencia, están sujetos a la regulación general de los medicamentos biológicos y, además, a las disposiciones que regulen de manera específica a los biosimilares.

Hay que destacar que bajo ninguna circunstancia puede indicarse que los medicamentos biosimilares son medicamentos genéricos¹¹, porque dada la variabilidad inherente de los seres vivos y de los procesos de producción de los medicamentos biológicos, existen diferencias fisicoquímicas entre el medicamento original (o de referencia) y sus biosimilares, por ejemplo, en el grado de glicosilación. Por tanto, en biotecnología se habla del paradigma «el producto es el proceso», pues, por definición, los productos biológicos generados a partir de diferentes sistemas de producción (v. gr., empleo de diferentes líneas celulares, sistemas de expresión, procedimientos de purificación o de filtración, etc.) nunca podrán ser ni iguales, ni idénticos¹² o, en otras palabras, siempre

existe un cierto grado de microheterogeneidad que condiciona las propiedades del producto final. Entonces, es evidente que la relación entre el biosimilar y el medicamento de referencia es de similitud, es decir, son similares o semejantes o comparables o parecidos, con lo cual, hoy en día se ha resultaría inaceptable emplear los términos «biogénicos»¹³ o «genéricos» para designar a estos medicamentos, pues, por ejemplo, para el legislador comunitario estos medicamentos biológicos no pueden regularse como medicamentos genéricos debido «principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica»¹⁴. Por este motivo, la normativa sectorial inicialmente no empleaba el término de biosimilares, sino de medicamentos biológicos similares a otro de referencia¹⁵.

algunos ejemplos con diferencias temporales y lingüísticas significativas, *vid.*, GENAZZANI, Armando A.; BIGGIO, Giovanni; CAPUTI, Achille Patrizio; DEL TACCA, Mario; DRAGO, Filippo; FANTOZZI, Roberto; CANONICO, Pier Luigi: “Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities”, *BioDrugs*, vol. 21, n.º 6, 2007, pp. 351-352; Ledford, Heidi: “Biotech go generics: The same but different”, *Nature*, vol. 449, n.º 7160, 2007, p. 274; TSIFTSOGLOU, Asterios S.; TROUVIN, Jean Hugues; CALVO, Gonzalo; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol: “Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe”, *BioDrugs*, vol. 28, n.º 6, 2014, p. 482; AA.VV.: “Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos”, *Boletín de Información Farmacoterapéutica de la Comarca*, vol. 24, 3, 2016, p. 19. En este sentido, Daller hace un símil entre los biosimilares y los copos de nieve: «no existen dos exactamente iguales». Cfr. DALLER, Justin: “Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 76, 2016, p. 202.

No obstante, también hay que tener en cuenta que tampoco se puede garantizar que distintos lotes de un mismo medicamento biológico -independientemente de que se trate de medicamentos biosimilares o sus medicamentos de referencia- sean iguales, debido a la variabilidad inherente a los seres vivos a la que acabamos de hacer alusión.

13 Inicialmente, algunos trabajos doctrinales y académicos emplearon este término para referirse a los medicamentos biosimilares. Por citar algunos de estos trabajos preliminares, *vid.* FAUS & MOLINER ABOGADOS: “Reforma del Derecho Farmacéutico Comunitario”, *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, vol. 67, 2004; INESTA, Antonio: “Biogénicos”, *Farmacia Profesional*, vol. 20, 2006, pp. 45-6; BELSEY, Mark J.; HARRIS, Laura M.; DAS, Romita R.; CHERTKOW, Joanna: “Biosimilars: initial excitement gives way to reality”, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, n.º 7, 2006, p. 535.

14 *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).

15 *Vid.*, art. 9 y apartado 4 de la parte II del Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 267, de 7 de noviembre), y art. 17.4 TRLGURMPS. Sin embargo, el art. 89 TRLGURMPS, como

9 European Medicines Agency. «Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications» (EMA/940451/2011), 11 de abril de 2012 [actualizado el 8 de febrero de 2019].

10 De acuerdo a la normativa comunitaria, representada por Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano [Diario Oficial de la Unión Europea (en adelante, DOUE) L159, de 27 de junio], un medicamento biológico está constituido por un principio activo de naturaleza biológica, es decir, una «sustancia que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control». Siguiendo a WEISE y colaboradores, el principio activo de los biosimilares no es más que otra versión de la sustancia activa empleada por el laboratorio fabricante del medicamento de referencia. Cfr. WEISE, Martina; KURKI, Pekka; WOLFF-HOLZ, Elena; BIELSKY, Marie-Christine; SCHNEIDER, Christian K.: “Biosimilars: the science of extrapolation”, *Blood*, vol. 124, n.º 22, 2014, p. 3191.

11 Actualmente ningún miembro de la comunidad científica pondría en duda este axioma, pues existe bastante bibliografía que justifica las importantísimas diferencias entre estos dos tipos de medicamentos reconocidos por nuestro Ordenamiento. *Vid.*, la opinión vertida por la actual jefa de la División Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología de la AEMPS, LÓPEZ-PÚA, Yolanda; RUIZ, Sol; CALVO, Gonzalo: “Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo”, *BioPharmaceuticals*, vol. 2, n.º 3, 2013, pp. 21-23, 28.

12 La máxima «el proceso es el producto» es mencionada continuamente en la literatura especializada. Por citar sólo

Sin embargo, en la literatura especializada¹⁶ desafortunadamente pueden encontrarse muy diversas maneras de referirse a este tipo de medicamentos biológicos, lo que ha dificultado esclarecer el concepto de estos medicamentos. La EMA empleó la expresión “*similar biological medicinal products*”, pero actualmente ha preferido utilizar sencillamente el vocablo “*biosimilar*”, término empleado también por la Organización Mundial de la Salud. En cambio, la *Food and Drug Administration* estadounidense prefiere el uso de “*follow-on biologics*” o “*follow-on protein*”, “*follow-on protein products*”. En Canadá se designan como “*subsequent entry biologics*”. Otras formas usuales de nombrar a estos medicamentos son: “*second entry biologics*”, “*unpatented biologic products*”, etc. En definitiva, por todo lo expuesto, no cabe ninguna duda relativa a la necesidad de una normativa específica para este tipo de medicamentos¹⁷. Asimismo, también es esencial la existencia de

un consenso en la denominación y concepto de estos medicamentos, v. gr., mediante un Tratado Internacional, o un documento oficial fruto de una reunión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (en adelante, OMS), con vistas a distinguirlos de otro tipo de medicamentos biológicos que -en otros territorios regulatorios- no tienen un perfil de eficacia y seguridad semejante al de los medicamentos de referencia.

En este orden de cosas, merece la pena destacar que en nuestro entorno regulatorio -la Unión Europea- fuimos pioneros en establecer una regulación para este tipo de medicamentos especiales¹⁸, es decir, se produjeron avances normativos con mayor rapidez que en otros territorios con grandes avances científicos y técnicos, como los Estados Unidos de América, o Japón. Acaso la OMS tomó como modelo a la Unión Europea para iniciar su regulación de este tipo de productos farmacéuticos.

veremos, sí emplea el término de biosimilar.

16 *Vid.*, entre otros, NOWICKI, Michal: “Basic facts about biosimilars”, *Kidney & Blood Pressure Research*, vol. 30, 2007, p. 268; RUIZ [ANTÚNEZ], SULLEIRO, Elisa; CALVO, Gonzalo: “Medicamentos biotecnológicos; from dream to reality”, *Farmacéuticos de Atención Primaria*, vol. 9, n.º 3, 2011, p. 88; WEISE, Martina; BIELSKY, Marie-Christine; DE SMET, Karen; EHMANN, Falk; NARAYANAN, Gopal, *et al.*: “Biosimilars-why terminology matters”, *Nature Biotechnology*, vol. 29, 8, 2011, p. 691; DE MORA, Fernando: “Biosimilar: what it...”, *op. cit.*, p. 952; TSIFTSOGLOU, Asterios S.; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol; SCHNEIDER, Christian K.: “Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges”, *BioDrugs*, vol. 27, n. 3, 2013, p. 205; TSIFTSOGLOU, Asterios S.; TROUVIN, Jean Hugues; CALVO, Gonzalo; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol: “Demonstration of Biosimilarity...”, *op. cit.*, 2014, p. 484; DE MORA, Fernando: “Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?”, en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, 2014, pp. 43-44; SÁNCHEZ FIERRO, Julio: “El marco regulatorio de los medicamentos biológicos. Necesidad de unas reglas específicas”, Ponencia presentada en el XXI Congreso Nacional de Derecho Sanitario, Madrid, 2014; SÁNCHEZ FIERRO, Julio: “Los medicamentos biológicos en el centro de la innovación terapéutica”, en PARA RODRÍGUEZ-SANTANA I. (Ed.) *Accesibilidad y equidad a la innovación terapéutica*, Fundación Bamberg, Madrid, 2015, p. 198; LÓPEZ PÉREZ, Manuel J.: *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*, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, Zaragoza, 2017; DE MORA, Fernando: “Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, p. 41; HERNÁNDEZ GARCÍA, César: “Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de...* *op. cit.*, p. 99

17 En este sentido, también se han postulado previamente otros autores. *Vid.*, por todos, MORAN, Nuala: “Fractured European market undermines biosimilar launches”, *Nature Biotechnology*, vol. 26, n.º 1, 2008, p. 5; SCHELLEKENS, Huub; MOORS, Ellen: “Clinical comparability and European biosimilar regulations”, *Nature Biotechnology*, vol. 28, 2010, p. 31.

Desde el punto de vista regulatorio, podemos distinguir dos fases en la generación de nuevos medicamentos biosimilares. Una primera generación donde se desarrollaron fármacos de naturaleza peptídica con “escasa” complejidad estructural (v. gr. insulina, hormona del crecimiento, etc.). Sin embargo, actualmente se están desarrollando anticuerpos monoclonales, con una complejidad estructural muy superior tanto a los medicamentos de síntesis química, como a los biosimilares de primera generación, de ahí la importancia de la exhaustiva y adecuada caracterización fisicoquímica durante la etapa de desarrollo pre-clínico de estos medicamentos biológicos. Pero, además, también se prevé una tercera etapa en el desarrollo de medicamentos biosimilares, debido a que la normativa vigente, representada por la directriz europea “*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*” (EMA/CHMP/BWP/49348/2005), no exige el desarrollo de medicamentos biológicos obtenidos por métodos no biotecnológicos, pues ya disponemos de algunos ejemplos -es el caso de las heparinas de bajo peso molecular-, pero podrían comercializarse biosimilares de medicamentos con una complejidad superior, como las vacunas, o acaso los medicamentos de terapias avanzadas, etc. Sin embargo, los organismos regulatorios deben realizar una evaluación individualizada de las solicitudes recibidas para la autorización de comercialización de nuevos medicamentos biosimilares,

18 *Vid.*, 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, de 30 de abril de 2004).

pues sólo concederán las autorizaciones administrativas pertinentes cuando se demuestre el cumplimiento de la legislación específica para este tipo de medicamentos. Así pues, hasta la fecha la EMA ha rechazado la autorización de dos medicamentos biosimilares que contienen principios activos para los que aún no se han desarrollado biosimilares. Por otro lado, también se ha intentado registrar -sin éxito- un medicamento biosimilar que contenía toxina botulínica¹⁹.

II.2. Autorización y registro

El art. 9 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, TRLGURMPS) regula la autorización y registro de los medicamentos de elaboración industrial. Dispone que todo ellos deben tener una autorización preceptiva por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS), o bien, por parte de la EMA, y posterior inscripción en el registro de medicamentos.

El punto 1 del Anexo I del Reglamento (UE) 2019/5 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, que modifica el Reglamento (CE) n.º 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano²⁰, exige que los medicamentos de uso humano obtenidos por procesos biotecnológicos, concretamente a través de la técnica del ADN recombinante, la expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas, y los métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal, sean autorizados por el procedimiento centralizado, que está coordinado por la EMA²¹. El

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE²², en su art. 42.2.a) establece la misma exigencia para los medicamentos veterinarios. Por estos motivos, la mayoría de los biosimilares son autorizados por este procedimiento, pero no todos, como excepción encontramos las heparinas de bajo peso molecular.

Acaso merece la pena recordar la opinión del farmacólogo clínico DE MORA, quien considera que los biosimilares deben autorizarse de acuerdo con un Documento Técnico Común reducido, pues, en su opinión, la exigencia de presentar los estudios relativos a un desarrollo clínico completo sería un requisito inaceptable desde el punto de vista científico y, además, éticamente reprochable²³. En este sentido, debe recordarse la consideración previa n.º 15 de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, que dispone *in fine*:

«cuando un medicamento biológico no reúna todas las condiciones para ser considerado un medicamento genérico deben facilitarse los resultados de las pruebas adecuadas para satisfacer las condiciones relacionadas con la seguridad (pruebas preclínicas) o la eficacia (pruebas clínicas), o estos dos ámbitos.»

En términos similares, *vid.*, art. 17, apartado 4 TRLGURMPS, que reza:

«cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamento genérico, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones, y demás requisitos establecidos reglamentariamente.»

19 *Vid.* este y otros tantos ejemplos fallidos de comercialización de este tipo de medicamentos en: WEISE, Martina; BIELSKY, Marie-Christine; DE SMET, Karen; EHMAN, Falk; NARAYANAN, Gopal, *et. al.*: “Biosimilars-why terminology...”, *op. cit.*, pp. 690-693.

20 DOUE L 4, de 7 de enero de 2019.

21 Hay que tener en cuenta que esta misma exigencia había sido recogida previamente en el punto 1 del Anexo del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen

procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DOUE L 136, de 30 de abril de 2004). Nótese que tras su modificación en enero de 2019 el título y el ámbito de aplicación se vio mermado, pues la disposición normativa citada ya no es aplicable a los medicamentos veterinarios.

22 DOUE L 4, de 7 de enero de 2019.

23 *Cfr.* DE MORA, Fernando: “Biosimilar: what it...”, *op. cit.*, p. 953.

Sin embargo, para el jurista MEDRANO IRAZOLA el art. 17.4 TRLGURMPS es de aplicación para todos los laboratorios farmacéuticos que difieran del laboratorio titular de la autorización de comercialización del propio medicamento de referencia, pues argumenta que «*en cualquier otro caso habrá diferencias en materias primas y, sobre todo, en el proceso de fabricación*»²⁴.

III. LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN LA UNIÓN EUROPEA

Como hemos anticipado, los medicamentos biosimilares, por definición, se podrán comercializar en nuestro entorno regulatorio una vez que hayan expirado los derechos de explotación comercial que otorga la patente a los medicamentos biológicos originales o de referencia, es decir, veinte años después del registro de la patente del producto original. Los primeros medicamentos biotecnológicos se introdujeron

en la terapéutica en los años ochenta. Por ejemplo, Humulina® (insulina humana regular), el primer medicamento biotecnológico aprobado para su uso humano fue autorizado en 1982 por la *Food and Drug Administration* (en adelante, FDA), y también en el Reino Unido. En esta década también se autorizaron el interferón y la hormona de crecimiento (o somatropina). Otros medicamentos biotecnológicos fueron autorizados en los años noventa. Por ejemplo, Neupogen® (filgrastim) en 1991, y posteriormente los primeros anticuerpos monoclonales, por ejemplo, los medicamentos dirigidos frente al TNF- α (o anti-TNF), v. gr. Enbrel® (etanercept), Remicade® (infliximab) y Humira® (adalimumab), fueron comercializados entre 1998 y 2002.

Desde el año 2006, en el que se autorizó el primer medicamento biosimilar (Omnitrope®) hasta la fecha²⁵, se han autorizado cincuenta y cuatro medicamentos biosimilares que contienen hasta dieciséis principios activos diferentes (*vid.* tabla 1).

Principio activo	Medicamento biosimilar	Fecha de autorización	Laboratorio TAC	Registrado en España
Adalimumab	Amgevita®	22/03/2017	Amgen Europe B.V.	Sí
	Cyltezo®	10/11/2017	Boehringer Ingelheim International GmbH	No
	Halimatoz®	26/07/2018	Sandoz GmbH	No
	Hefiya®			No
	Hulio®	17/09/2018	Mylan S.A.S.	Sí
	Hyrimoz®	26/07/2018	Sandoz GmbH	Sí
	Imraldi®	24/08/2017	Samsung Bioepis UK Limited	Sí
	Solymbic®	22/03/2017	Amgen Europe B.V.	No
Bevacizumab	Mvasi®	15/01/2018	Amgen Europe B.V.	No
	Zirabev®	13/12/2018 ²⁶	Pfizer Europe Ma EEIG	No
Enoxaparina sódica	Inhixa®	15/09/2016	Techdow Europe AB	Sí
	Thorinane®		Pharmathen SA	No
Epoetina alfa	Abseamed®	28/08/2007	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	No
	Binocrit®		Sandoz GmbH	Sí
	Epoetin alfa Hexal®		Hexal AG	No

24 *Vid.* MEDRANO IRAZOLA, Sabiniano. “El suministro de medicamentos biológicos a compradores públicos: singularidades y conflictos”. Cuadernos de Derecho Farmacéutico, vol. 56, 2016, p. 28.

25 También resulta imprescindible apuntar que en 2013 se autorizaron (en la misma fecha) los primeros anticuerpos

monoclonales biosimilares: Inflectra® y Remsima®, cuyo principio activo es infliximab.

26 A diferencia del resto de los medicamentos indicados en la tabla 1, éste es el único que todavía no ha sido autorizado por la Comisión Europea. La “fecha de autorización” indicada

Epoetina Zeta	Retacrit®	18/12/2007	Pfizer Europe MA EEIG	Sí
	Silapo®		Stada Arzneimittel AG	No
Etanercept	Benepali®	14/01/2016	Samsung Bioepis UK Limited	Sí
	Erelzi®	23/06/2017	Sandoz GmbH	Sí
Filgastrim	Accofil®	18/09/2014	Accord Healthcare Limited	Sí
	Filgastrim Hexal®	06/02/2009	Hexal AG	No
	Grastofil®	18/10/2013	Apotex Europe BV	No
	Nivestim®	08/06/2010	Pfizer Europe MA EEIG	Sí
	Ratiogastrim®	15/09/2008	Ratiopharm GmbH	Sí
	Tevagastrim®		Teva GmbH	Sí
	Zarzio®	06/02/2009	Sandoz GmbH	Sí
Folitropina alfa	Bemfola®	27/03/2014	Gedeon Richter PLC.	Sí
	Ovaleap®	27/09/2013	Teva Pharma BV	Sí
Infliximab	Flixabi®	26/05/2016	Samsung Bioepis UK Limited	Sí
	Inflectra®	10/09/2013	Pfizer Europe MA EEIG	Sí
	Remsima®		Celltrion Healthcare Hungary Kft	Sí
	Zessly®	18/05/2018	Sandoz GmbH	Sí
Insulina glargina	Abasaglar® (Abasria®)	09/09/2014	Eli Lilly Nederland B.V.	Sí
	Lusduna®	04/01/2017	Merck Sharp & Dohme B.V.	Sí
	Semglee®	23/03/2018	Mylan S.A.S.	Sí
Insulina lispro	Insulina lispro Sanofi®	19/07/2017	Sanofi-Aventis	No
Pegfilgastrim	Fulphila®	20/11/2018	Mylan S.A.S.	No
	Pelgraz®	25/09/2018	Accord Healthcare Ltd	Sí
	Pelmeg®	20/11/2018	Cinfa Biotech S.L.	Sí
	Udenyca®	20/09/2018	ERA Consulting GmbH	No
	Ziextenzo®	22/11/2018	Sandoz GmbH	Sí
Rituximab	Blitzima®	13/07/2017	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	No
	Ritemvia®			No
	Rituzena® (Tuxella®)			No
	Rixathon®	15/06/2017	Sandoz GmbH	Sí
	Riximyo®			Sí
	Truxima®	17/02/2017	Celltrion Healthcare Hungary Kft	Sí
Somatropina	Omnitrope®	12/04/2006	Sandoz GmbH	Sí
Teriparatida	Movymia®	11/01/2017	STADA Arzneimittel AG	Sí
	Terrosa®	04/01/2017	Gedeon Richter Plc.	Sí

en realidad hace referencia a aquella en la que recibió una opinión positiva para su autorización por la administración sanitaria, es decir, el CHMP de la EMA.

Trastuzumab	Herzuma®	09/02/2018	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Sí
	Kanjinti®	16/05/2018	Amgen Europe B.V.	Sí
	Ogivri®	12/12/2018	Mylan S.A.S.	Sí
	Ontruzant®	15/11/2017	Samsung Bioepis Uk Limited	Sí
	Trazimera®	26/07/2018	Pfizer Europe MA EEIG	Sí

Tabla 1. Medicamentos biosimilares autorizados en la UE.

Además, existen 4 medicamentos biosimilares que han recibido una opinión positiva para su autorización por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (en adelante, CHMP) de la EMA, pero todavía no han recibido una autorización de comercialización comunitaria por parte de la Comisión Europea²⁷. Sin embargo, se espera que se autoricen más en los próximos años, debido a la expiración de patentes de medicamentos biológicos, pues la patente permite que el medicamento sea comercializado en exclusividad –es decir, sin competencia- durante un período máximo de veinte años.

Actualmente los únicos medicamentos biosimilares autorizados en España que son de dispensación

en la farmacia comunitaria son los que contienen condroitín sulfato, enoxaparina sódica, folitropina alfa e insulina glargina como principio activo. El resto se emplean en el ámbito hospitalario y, por tanto, su dispensación queda restringida a estas instituciones.

Por otro lado, no todos los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos biosimilares que han seguido el procedimiento centralizado han registrado sus medicamentos en la AEMPS, así pues, en el Estado español sólo se han registrado treinta y ocho medicamentos biosimilares, de los cuales sólo veintiséis están comercializados en la actualidad (*vid.* tablas 1 y 2).

Principio activo	Medicamento de referencia	Medicamento biosimilar	Fecha de autorización	Laboratorio TAC
Condroitina sulfato sodio	Condrosulf®	Cerise®	07/07/2016	Abamed Pharma, S.L.
	Condrosulf®	Condroitin sulfato Kern Pharma®	26/10/2015	Kern Pharma, S.L.
		Condroitina sulfato Abadmed®	13/11/2015	Abamed Pharma, S.L.
Enoxaparina sódica	Clexane®	Crusia®	20/02/2018	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.
		Enoxaparina Rovi®	27/02/2018	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.
		Hepaxane®	27/09/2018	Chemi S.P.A.

Tabla 2. Otros medicamentos biosimilares autorizados en España.

²⁷ En el procedimiento comunitario de autorización la Comisión Europea es la institución comunitaria responsable de emitir una autorización de comercialización para el medicamento. En el resto de los procedimientos (nacional, descentralizado y de reconocimiento mutuo), son las Agencias nacionales de los Estados miembro donde se autorice el medicamento las responsables de emitir la autorización pertinente.

Hasta la fecha, los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de tres medicamentos biosimilares han decidido retirar voluntariamente la autorización sanitaria que habían obtenido los medicamentos que comercializaban (*vid.* tabla 3).

Principio activo	Medicamento biosimilar	Fecha de autorización	Fecha de retirada	Laboratorio TAC
Filgastrim	Biogastrim®	15/09/2008	22/12/2016	CT Arzneimittel
	Filgastrim Ratiopharm®		20/04/2011	Ratiopharm
Somatropina	Valtropin®	23/04/2006	10/05/2012	BioPartners GmbH

Tabla 3. Medicamentos biosimilares con autorización anulada en la UE.

Finalmente, en 2006, año en el que se autorizó el primer medicamento biosimilar (Omnitrope®), el CHMP decidió rechazar la autorización de dos medicamentos biosimilares: Alpheon® (19 de febrero) y Biferonex® (28 de junio) debido fundamentalmente a que los datos de calidad y de seguridad de los medicamentos anteriormente citados no podían asegurar una relación clara de similitud con los medicamentos originales correspondientes (*vid.* tabla 3). En febrero de 2008 el CHMP también rechazó la autorización de tres medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes mellitus²⁸, debido fundamentalmente a la no demostración de la biosimilitud entre los medicamentos que se querían registrar y sus medicamentos de referencia y, además, también se observaron problemas relacionados con el incumplimiento de

las Normas de Correcta Fabricación (NCF) o *Good Manufacturing Practices* (GMP), unas normas de obligado cumplimiento para asegurar la calidad de los medicamentos que se ponen a disposición de los pacientes.

IV. LUCES Y SOMBRAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biosimilares presentan diferentes beneficios. Contribuyen a la investigación y desarrollo en diferentes etapas de su fabricación; por ejemplo, en la selección de nuevas líneas celulares y métodos de cultivo, y en el desarrollo de nuevas técnicas analíticas²⁹, aunque es de justicia afirmar

Principio activo	Medicamento biosimilar	Fecha de decisión	Laboratorio TAC
Interferón recombinante humano alfa-2a	Alpheon®	19/02/2006	BioPartners GmbH
Interferón beta-1a	Biferonex®	28/06/2006	
Insulina humana regular o soluble	Insulin Marvel Short®	21/02/2008	Marvel Life Sciences
Insulina NPH	Insulin Marvel Intermediate®		
Insulina humana regular e insulina NPH	Insulin Marvel Long®		

Tabla 4. Medicamentos biosimilares rechazados en la UE.

²⁸ Hay que tener en cuenta que el 20 de diciembre de 2007 el propio laboratorio que emitió una solicitud de registro para los tres medicamentos que quería comercializar a través del procedimiento de “medicamentos biológicos similares a un medicamento de referencia” solicitó la finalización del procedimiento de evaluación de la solicitud, y rechazar así la autorización sanitaria que otorgaría la autoridad europea competente.

²⁹ *Vid.* CALVO, Gonzalo (Ed.). Biosimilares: nuevas formas de innovar. [online], pp. 4-5. Disponible en la URL: <http://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf> [Con acceso el 14.01.2019].

que también existen voces que opinan que la industria de los biosimilares no es innovadora³⁰. En cualquier caso, a nuestro juicio, la principal ventaja de la introducción de los biosimilares en el incremento de la competencia en el mercado, lo que se ha traducido en una reducción del precio a los que se comercializan con respecto a los medicamentos originales, del orden del 15 al 40 %, aunque existe una amplia de variabilidad del rango en función de los estudios consultados³¹. Efectivamente, GÜNTHER VERHEUGEN, durante su mandato como vicepresidente de la Comisión Europea de Empresas e Industria, ya expresó, con suficiente razón que estos medicamentos «ofrecen nuevas oportunidades tanto para el crecimiento de nuestra propia industria como para el control de los gastos de nuestros países en salud»³².

Entonces, debido a que los medicamentos biosimilares se comercializan a precios más bajos que los medicamentos de referencia, los biosimilares permitirían ofrecer tratamientos de última generación (biológicos) a un mayor número de pacientes manteniendo el mismo coste total, extremo que no es cuestión baladí, pues la inmensa mayoría de los habitantes del planeta carecen de recursos económicos suficientes para costear un tratamiento con estos medicamentos innovadores. Sin embargo, no debemos olvidar que el coste del desarrollo de un medicamento biosimilar es sustancialmente más costoso que el de los

medicamentos genéricos³³, puesto que en los medicamentos biosimilares se requieren estudios que avalen la eficacia, calidad y seguridad del nuevo medicamento, mientras que en los medicamentos genéricos las autoridades sanitarias exigen menor cantidad de estudios -concretamente, son necesarios estudios farmacocinéticos de bioequivalencia y estudios relacionados con la garantía de calidad-, con el consecuente ahorro económico de cara a la autorización y registro de estos últimos medicamentos. En este orden de cosas, es interesante recordar las palabras arrojadas sobre este asunto por DÍAZ GARCÍA y DÍAZ PERDIGÓN: «los biosimilares se desarrollan como una alternativa más económica al medicamento biológico original de referencia [...] Los biosimilares deben ser considerados como medicamentos que aportan sostenibilidad, accesibilidad y ayudan a la continuidad de la innovación»³⁴, aunque CALVENTE se opone a esta postura, pues declaró que estos medicamentos no suponen una innovación relevante en el campo de la farmacoterapia³⁵.

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 en materia de prestación farmacéutica] choca frontalmente con el incremento en el coste de algunos tratamientos, sobre todo en algunas especialidades, como oncología o 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»³⁶.

En este sentido, los medicamentos biosimilares contribuyen a la sostenibilidad de las administraciones sanitarias, en tanto que su empleo -en sustitución

30 *Vid.*, en este sentido, MONTEAGUDO MARTÍNEZ, [Nuria], ROMERO MACÍAS, [Juan Ramón]; TEJADA CIFUENTES, [Francisco]: “Medicamentos biosimilares”, *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, vol. XVI, n.º 4, 2015.

31 Efectivamente, la introducción de los medicamentos genéricos ha permitido una menor reducción de los costes con respecto a los medicamentos originales procedentes de síntesis química. En este sentido, *vid.* DORANTES CALDERÓN, Benito: “Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 33, n.º 4, 2009, p. 182; CAÑAS MENDO, José Manuel: “Biosimilares, aspectos específicos y situación actual”, *Pharmatech*, vol. 4, 2013, p. 79; VAN DE VOOREN, Katelijne; CURTO, Alessandro; GARATTINI, Livio: “Biosimilar Versus Generic Drugs: Same But Different?”, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 13, n.º 2, 2015, p. 126; AGUSTÍ ESCASANY, Antònia; RODRÍGUEZ CUMPLIDO, Dolores: “Biosimilares: una realidad presente, ¿un futuro prometedor?”, *Medicina Clínica*, vol. 145, n.º 1, 2015, p. 19; HIDALGO, Álvaro; GONZÁLEZ, Almudena; ZOZAYA, Néboa: “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 PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de... op. cit.*, pp. 118,126.

32 *Vid.* DORANTES CALDERÓN, Benito; MONTES ESCALANTE, Inés M.: “Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 34, Suppl. 1, 2010, p. 34.

33 Se ha estimado que la inversión necesaria en materia de investigación y desarrollo (i+D) de un medicamento biosimilar se encuentra en una horquilla de entre 30 y 100 millones de euros, frente a la inversión de 0,6 y 4 millones para los medicamentos genéricos.

34 *Vid.* DÍAZ GARCÍA, Juan Miguel; DÍAZ PERDIGÓN, Teresa: *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Cinfa, Pamplona, 2017, p. 76.

35 *Cfr.* CALVENTE CESTAFE, Natividad: “Los medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares”, *Pharmatech*, vol. 18, 2015, p. 90.

36 *Vid.* ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA: “Biosimilares: seguridad, eficacia y farmacoeconomía”, Grupo Acción Médica, Madrid, 2014, p. 3.

de los medicamentos originales- permite un ahorro significativo de los costes derivados de la prestación farmacéutica. Recordemos las palabras vertidas por el médico SABRIDO BERMÚDEZ sobre este asunto: «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»³⁷, e insiste -al tiempo que critica la falta de transparencia sobre estos asuntos- que se refiere a los precios y no a los costes, dado que estos últimos son desconocidos para la sociedad³⁸, pues actualmente constituyen parte de los denominados «secretos industriales».

En resumen, la introducción de los medicamentos biosimilares ha permitido un ahorro de 478.340.000 € en el período comprendido entre 2009 y 2016 para el Sistema Nacional de Salud³⁹, con lo cual, facilitan la consecución de uno de los objetivos prioritario en los sistemas de salud de los Gobiernos de los países desarrollados: la reducción del gasto público afecto a Sanidad, como puede observarse en la tendencia del legislador de establecer una serie de medidas para contener el gasto farmacéutico vía Real Decreto-Ley⁴⁰, un tipo de disposición normativa que

37 Vid. SABRIDO BERMÚDEZ, Roberto: «Transparencia y medicamentos biosimilares», *Derecho y Salud*, vol. 28, n.º 1 Extra, 2018, p. 59.

38 *Ibid.*, pp. 60 y ss.

39 Un estudio interesantísimo sobre el potencial ahorro económico del gasto público que supone el empleo de los biosimilares en la práctica clínica diaria se encuentra en: GONZÁLEZ, Almudena; IVANOVA, Yoana; ZOZAYA, Néboa; JIMÉNEZ, Margarita; HIDALGO, Álvaro: *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*, Fundación Weber, Madrid, 2017, pp. 9 y ss.

Algunos de estos autores se preocuparon de esta misma temática en: HIDALGO, Álvaro; GONZÁLEZ, Almudena; ZOZAYA, Néboa: «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 PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 115-148.

En este sentido, también son interesantes los siguientes estudios: HAUSTEIN, Robert; DE MILLAS, Christoph; HÖER, Ariane; HÄUSSLER, Bertram: «Saving money in the European healthcare systems with biosimilars», *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, n.º 3-4, 2012, pp. 120-126; los autores realizan determinadas estimaciones del ahorro potencial con el uso de ciertos medicamentos biosimilares en la Unión Europea durante el período comprendido entre 2007 y 2020; AITKEN, Murray. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines [online]. 2016. Disponible en la URL: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/TMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf> [Con acceso el 16.2.2019].

40 Vid., por todas, el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20

sólo se debería adoptar en caso de «extraordinaria y urgente necesidad», según dispone la CE (art. 86).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que los aspectos relativos a las garantías sanitarias -especialmente en relativo a la inmunogenicidad⁴¹-, la extrapolación de indicaciones⁴², la farmacovigilancia⁴³, la trazabilidad⁴⁴, la sustitución⁴⁵, la intercambiabilidad, ... de estos medicamentos son objeto de controversia entre los profesionales sanitarios, industria farmacéutica y Administración pública⁴⁶. En adelante,

de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE 98, de 24 de abril de 2012; rect. BOE 116, de 15 de mayo de 2012).

41 Las reacciones de inmunogenicidad son de etiología multifactorial, y sus consecuencias pueden tener poca o nula trascendencia clínica, o bien, pueden tener mayor envergadura, o incluso, comprometer la vida del paciente. Sobre estos aspectos en el ámbito concreto de los medicamentos biosimilares, vid., WADHWA, Meenu; THORPE, Robin: «Unwanted Immunogenicity: Implications for Follow-on Biologicals», *Drug Information Journal*, vol. 41, n.º 1, 2007, pp. 1-9.

42 Vid., entre otros trabajos, CALVENTE CESTAFE, Natividad: «Los medicamentos biológicos...», *op. cit.*, pp. 88-91; AGUSTÍ ESCASANY, Antònia; RODRÍGUEZ CUMPLIDO, Dolores: «Biosimilares: una realidad...» *op. cit.*, pp. 18-20; MONTEAGUDO MARTÍNEZ, [Nuria], ROMERO MACÍAS, [Juan Ramón]; TEJADA CIFUENTES, [Francisco]: «Medicamentos biosimilares», *op. cit.*; TUDELA, Chelo: «¿Qué debes saber sobre los medicamentos biológicos y biosimilares?», *Pharmatech*, vol. 21, 2016, pp. 61-65; DALLER, Justin: «Biosimilars: A consideration...» *op. cit.*, pp. 109-208.

43 Vid., por citar sólo parte de la numerosa bibliografía sobre este aspecto, NOWICKI, Michal: «Basic facts about...», *op. cit.*, pp. 267-272; GENAZZANI, Armando A.; BIGGIO, Giovanni; CAPUTI, Achille Patrizio; DEL TACCA, Mario; DRAGO, Filippo; FANTOZZI, Roberto; CANONICO, Pier Luigi: «Biosimilar Drugs: Concern...», *op. cit.*, pp. 351-356; MARTOS-ROSA, Alba: «Biosimilares, el camino ha comenzado», *Farmacia Hospitalaria*, vol. 39, n.º 2, 2015, pp. 114-117; LARRAYOZ, Beatriz: «Concepto, regulación y controversias en su utilización», *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, vol. 23, n.º 3, 2015, pp. 1-10.

44 Vid., por todos, COVIC, Adrian; KUHLMANN, Martin K: «Biosimilars: recent developments», *International Urology and Nephrology*, vol. 39, n.º 1, 2007, pp. 261-266; CALVENTE CESTAFE, Natividad: «Los medicamentos biológicos...», *op. cit.*, pp. 88-91; MINGHETTI, Paola; ROCCO, Paolo; CILURZO, Francesco; DEL VECCHIO, Lucia; LOCATELLI, Francesco: «The regulatory framework...», *op. cit.*, pp. 63-70.

45 Vid., entre otros, MILLÁN RUSILLO, María Teresa: «Biosimilares: una compleja realidad», *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 43, 2012, pp. 14-18; BERNHARDT, Cintia: «Medicamentos biosimilares: 'Hotspots'», *Actualidad Jurídica Aranzadi*, vol. 914, 2015.

46 Siguiendo a LÓPEZ PÉREZ, presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» las disputas en torno a los medicamentos biosimilares se justifican debido a la gran innovación que han supuesto para el campo de la terapéutica. Cfr. LÓPEZ PÉREZ, Manuel J.: *Biosimilares: presente y*

centraremos nuestra exposición en los aspectos relativos a la “sustitución” e “intercambiabilidad” dada su trascendencia en el ámbito jurídico⁴⁷, y a la reciente reapertura del debate sobre estas cuestiones.

IV.1. Prescripción y dispensación de medicamentos biosimilares

El art. 106 del actualmente derogado Decreto 2065/1974, de 30 de mayo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social establece que el médico es el profesional sanitario responsable de la prescripción de los medicamentos⁴⁸, extremo que ha sido confirmado por la jurisprudencia⁴⁹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el derecho a la libertad de prescripción médica, como otros tantos, no tiene carácter de absoluto, ni incondicional, ni ilimitado, sino que, de acuerdo con la Sentencia firme del Tribunal Superior de Justicia de Madrid (en adelante, TSJM), Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sección 8ª, núm. 186/2015 de fecha 24-03-2015, Ponente (en adelante, Pte): María del Pilar García Ruiz⁵⁰, se trata de un derecho «relativo y restringido»⁵¹, cuyo límite general se encuentra en el derecho consagrado en el art. 43 de nuestra Carta Constitucional, es decir, el derecho a la tutela de la salud por parte de los poderes públicos.

futuro... op. cit.

47 Actualmente se cuestionan asuntos tan relevantes como la libertad de prescripción del facultativo, o el derecho de los pacientes de recibir el tratamiento más adecuado a sus necesidades clínicas. Vid., por todos, ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Conflictos de intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos en el Sistema de Precios de Referencia y en la contratación Pública, *Fundación Salud 2000* (Ed.). [online]. Informe del experto n.º 4, 2012. Disponible en la URL: <http://www.fundacionmercksalud.com/informe-de-experto/no-4-conflictos-intercambiabilidad-medicamentos-biotecnologicos-sistema-precios-referencia-la-contratacion-publica/> [Con acceso el 17.02.2019].

48 El texto literal de dicha disposición normativa es el siguiente: «Los facultativos encargados de los servicios sanitarios de este Régimen General **podrán prescribir libremente** las fórmulas magistrales y las especialidades farmacéuticas reconocidas por la legislación sanitaria vigente que sean convenientes para la recuperación de la salud de sus pacientes.»

49 Vid. Sentencias dictadas por el TS, Sala Primera, de lo Civil, de 04-04-2001, rec. 913/1996 [Fundamento de Derecho (en adelante, FD) 4º, § 2], Pte: Martínez-Pereda Rodríguez, José Manuel; de 08-02-2006, rec. 2297/1999, Pte: Seijas Quintana, José Antonio.

50 Esta Sentencia ha sido objeto de análisis doctrinal en LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente: “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*, vol. 9, 2016.

51 Vid. FD 7º, § 4 y ss.

Y en particular, el citado derecho se encuentra limitado por las normas promulgadas en materia de racionalización del gasto farmacéutico sufragado por las arcas del Estado, así como en materia de uso racional de estos recursos sanitarios⁵². En este sentido, la Sentencia del TSJM, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 8ª, de 16-05-2013, recurso (en adelante, rec.) 355/2012, Pte: Inés María Huerta Garicano⁵³, esclarece que la «*racionalización del gasto farmacéutico público, siempre, claro está, que no implique un detrimento en el tratamiento, ha de primar sobre la libertad de prescripción médica, cuando ésta se enmarca en la sanidad pública, sostenida con fondos públicos*»⁵⁴, es decir, la libertad en el ámbito de la prescripción del personal facultativo en el Sistema Nacional de Salud se ve limitado, entre otros, a la exigencia de prescribir por principio activo enmarcada en el art. 87.2.c.) TRLGURMPS.

Por otro lado, no puede negarse que los conflictos en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares han llegado a cuestionar incluso la propia libertad de prescripción médica, autonomía que ha sido confirmada por la jurisprudencia, por ejemplo, en Sentencia del TS 125/2006 de ocho de febrero de 2006, donde el Alto Tribunal atestiguó que:

«el médico, en su ejercicio profesional, es libre para escoger la solución más beneficiosa para el bienestar del paciente poniendo a su alcance los recursos que le parezcan más eficaces al caso a tratar; siempre y cuando sean generalmente aceptados por la Ciencia médica, o susceptibles de discusión científica, de acuerdo con los riesgos inherentes al acto médico que practica, en cuanto está comprometido por una obligación de medios en la consecución de un diagnóstico o una terapéutica determinada, que tiene como destinatario la vida, la integridad humana y la preservación de la salud del paciente.»⁵⁵

52 En términos similares, vid., Sentencia del TSJM, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 8ª, de 5 de febrero de 2014, rec. 887/2012, Pte: Emilia Teresa Díaz Fernández, FD 4º, § 5.

53 Esta Sentencia ha sido analizada en LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente: “La legalidad de...”, op. cit.

Por otra parte, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos recurrió la citada sentencia -en casación-, recurso que fue admitido por Auto de 16 enero 2014 de la Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sección Primera del Tribunal Supremo (en adelante, TS). Finalmente, la Sección Tercera de dicha sala del TS, en Sentencia núm. 696/2016 de 28 marzo anuló la citada Sentencia del TSJM de 16 de mayo de 2013.

54 Vid. FD 3º, § 1.

55 Vid. FD 4º, § 1.

De acuerdo con la legislación vigente, representada por el art. 87 TRLGURMPS, la prescripción es un acto médico que «se efectuará en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes»⁵⁶, y matiza *in fine* que asimismo se debe perseguir la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (en adelante, SNS), por lo que se desprende que la libertad de prescripción médica es un derecho coartado. El apartado 2 habilita la prescripción por principio activo, o bien, por nombre comercial. Sin embargo, el art. 87.2.c) restringe la prescripción de medicamentos por denominación comercial a los supuestos en los que se cumplan unas condiciones determinadas, a saber: (1) que la prescripción responda a una patología de carácter crónico, (2) que no sea la primera prescripción del medicamento o, en otras palabras, que esta prescripción responda a la necesidad de dar continuidad a un tratamiento instaurado previamente, y (3) que el medicamento prescrito se encuentre incluido en el sistema de precios de referencia, o bien, que su precio sea el menor dentro de la agrupación homogénea a la que pertenece. Además, añade el tercer apartado del artículo citado otro supuesto: (4) que se trate de un medicamento calificado como “no sustituible” y se respeten los principios enunciados en el apartado 1.

IV.2. Los medicamentos biosimilares en la contratación pública

La conformación de lotes de medicamentos biológicos en lo relativo a la facultad de la adquisición de estos bienes por la Administración -concretamente, por parte de los hospitales- en el contexto de la contratación pública (v. gr. a través de compras directas y concursos), ha sido causa de numerosos litigios, pues, como veremos a continuación, en ocasiones se ha vuelto a poner en peligro la libertad de prescripción médica, así como el derecho a la prestación farmacéutica por parte de los pacientes⁵⁷. Por poner uno de los numerosos ejemplos, *vid.* el documento de pliegos del Acuerdo Marco para la selección de suministradores de medicamentos, fijación de precios y establecimiento de bases que regirán los contratos derivados de éste, para varias Comunidades Autónomas, Ministerios de Defensa e Interior y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, donde los lotes 1 y 13 están conformados por principios activos de

naturaleza biológica, concretamente epoetina alfa y filgastrim, respectivamente. Del lote 1 fueron adjudicatarios: Janssen Cilag, S.A. y Sandoz Farmacéutica, S.A. y del lote 13, resultaron adjudicatarios: Accord Healthcare, S.L.U., Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios, S.L. y Sandoz Farmacéutica, S.A. Como se observa en la tabla 1, tras la publicación del anuncio de adjudicación del contrato, existían otros medicamentos biosimilares comercializados con dichos principios activos y, por tanto, el intercambio terapéutico sería obligatorio cuando el médico prescribiese medicamentos que fuesen comercializados por laboratorios que no hubiesen licitado en el citado Acuerdo Marco. Sobre este tema se han ocupado tanto los Tribunales Administrativos, como veremos a continuación en el presente epígrafe, como la doctrina, pues afirma FAUS SANTASUSANA:

«[...] en todos aquellos procedimientos cuya finalidad sea la adquisición, por cualquier ente administrativo, de una determinada clase o tipo de medicamentos, la incorporación en un mismo lote de varios medicamentos no sustituibles, impide el cumplimiento de la finalidad perseguida, lo cual nos permite concluir que en este caso el fraccionamiento del contrato se habrá realizado de modo contrario a lo dispuesto en el artículo 86.3 del Texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público (TRLCP)»⁵⁸.

La Resolución 124/2013 del Tribunal Administrativo Central de Recursos Contractuales (en adelante, TACRC), de 27 de marzo de 2013, rec. 124/2013 se pronunció ante el recurso interpuesto contra el pliego de cláusulas administrativas particulares y el pliego de prescripciones técnicas del Acuerdo marco para la selección de medicamentos por varias Comunidades Autónomas y organismos de la Administración del Estado, convocado por el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Una de las pretensiones de recurrente es la modificación del apartado 2 del pliego de prescripciones técnicas, puesto que entiende que

58 El TRLCP fue derogado por la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014 (BOE 272, de 9 de noviembre de 2017).

59 *Vid.* FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Equivalentes terapéuticos. Los...”, *op. cit.*, p. 17.

En términos similares, se postuló MOLLINER: «la agrupación de los medicamentos biológicos en un mismo lote no permite [...] atender la demanda de medicamentos necesarios para el correcto funcionamiento de los centros sanitarios». *Vid.*, MOLINER BERNADES, Xavier. “¿Agrupación de biológicos en un mismo lote?”. *El Global*, 11 de mayo de 2015, p. 40.

56 *Vid.* art. 87.1 TRLGURMPS.

57 *Vid.*, por todos, MEDRANO IRAZOLA, Sabiniano. “El suministro de medicamentos biológicos a compradores públicos: singularidades y conflictos”. Cuadernos de Derecho Farmacéutico, vol. 56, 2016, pp. 25-36, esp. p. 34 y ss.

la separación de epoetina alfa (lote 2) y epoetina zeta (lote 6) no es una medida ajustada a derecho o, en todo caso, argumentan que en lote 2 se deberían incorporar medicamentos con principio activo «epoetina alfa o equivalente». Sin embargo, la Administración entiende que los lotes se han conformado en función del nivel 5 del sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química que se corresponde con el principio activo de los mismos. Este último criterio es compartido por el Tribunal, que afirma lo siguiente:

«La lógica de la regulación sanitaria impone como más correcta la interpretación del órgano de contratación, identificando para la elaboración de lotes el principio activo y no las aplicaciones terapéuticas o los efectos, como pretende el recurrente, que, además de estar abiertas a interpretación, no implican intercambiabilidad, pues suponen la existencia de distintos efectos secundarios, excipientes, etc., que pueden y deben ser tenidos en cuenta en el momento de la adquisición del medicamento»⁶⁰.

La Resolución del Tribunal Administrativo de Recursos Contractuales de la Junta de Andalucía (en adelante, TARCJA) 21/2014, de 12 de marzo de 2014, rec. 134/2013 ha recibido duras críticas por parte de la doctrina, especialmente por DORREGO, quien afirma que *«ha resultado muy decepcionante por su falta de claridad y, en nuestra opinión, errónea en los planteamientos de fondo con las equivalencias terapéuticas aplicadas a la contratación pública»⁶¹.*

El Tribunal resuelve un recurso especial en materia de contratación interpuesto por Farmaindustria contra la licitación y los pliegos por los que se rige el Acuerdo marco de homologación para la selección de principios activos para determinadas indicaciones, del Catálogo de Bienes y Servicios del Servicio Andaluz de Salud. Sorprendentemente, el Tribunal admite la conformación de un lote con medicamentos del mismo subgrupo terapéutico, que tienen idénticas indicaciones terapéuticas, pero difieren en los principios activos responsables de la acción farmacológica, pues afirma que:

«no hay una indefinición del objeto del contrato como alega la recurrente, sino que éste queda definido en el Anexo del PPT de la forma expuesta y justificado el fraccionamiento del objeto del AM en lotes que agrupan principios activos en función de la indicación terapéutica y del subgrupo terapéutico al que pertenecen, por lo que la unidad funcional del lote a que se refiere el artículo 86.3 del TRLCSP, queda también justificada y todo con el fin de conseguir el mejor precio dentro de los principios activos que componen cada lote y así lograr una eficiente utilización de los fondos públicos logrando un ahorro considerable al Servicio Andaluz de Salud»⁶².

En torno a la cuestionable intercambiabilidad de los medicamentos que conforman los lotes del citado Acuerdo Marco, el TARCJA dice así:

«[...] lo que se pretende es seleccionar sólo uno de ellos por cada lote, el que presente la oferta económicamente más ventajosa, al responder cualquiera de los principios activos que se enumeran en el lote a la indicación con que éste se define, lo que no implica que se consideren equivalentes o intercambiables, sino que todos responden a la misma unidad funcional (indicación terapéutica) con que se define el lote y el órgano de contratación quiere adquirir dentro de cada lote, el que presente la oferta económicamente más ventajosa».

La Resolución 82/2015, de 28 de julio de 2015, del Órgano Administrativo de Recursos Contractuales de la Comunidad Autónoma de Euskadi estimó el recurso especial interpuesto por Hospira productos farmacéuticos y hospitalarios, S.L. contra los pliegos rectores del Acuerdo Marco para el Suministro de Epoetina Alfa, que exigían que los medicamentos ofertados contuviesen epoetina alfa como principio activo, pues el objeto del contrato al que nos referimos no es otro que el abastecimiento de medicamentos para dar cobertura a los pacientes que deben mantener un tratamiento con epoetina alfa, otra cosa sería que el objeto del contrato sea suministrar medicamentos para iniciar tratamientos con epoetinas. En este orden de cosas, el citado laboratorio se vio excluido de la participación en el concurso, pues aun siendo titular de la autorización de comercialización del medicamento Retacrit®, el principio activo que contiene es otra epoetina: zeta. En este caso la

60 Vid. FD 7º.

61 Vid. DORREGO DE CARLOS, Alberto: «Racionalización del gasto farmacéutico y alternativas terapéuticas equivalentes: cuestiones jurídicas», en RECUERDA GIRELA, M.A. (Ed.); *Problemas prácticos y actualidad del Derecho Administrativo: Anuario 2015*, Madrid, 2015, p. 377 y ss.

62 Vid. FD 6º.

Administración sanitaria defiende la imposibilidad de que los laboratorios oferten medicamentos biosimilares, en tanto que éstos son no sustituibles por su carácter biológico. Sin embargo, el Tribunal entiende que estos argumentos no son suficientes para imposibilitar la participación del laboratorio recurrente⁶³, en tanto que los medicamentos que contienen epoetina alfa y epoetina zeta como principios activos se incluyen dentro del mismo grupo terapéutico y han sido autorizados para las mismas indicaciones terapéuticas. Finalmente, concluye este órgano administrativo, que «*el argumento que se aduce en el expediente para restringir la compra del medicamento a un principio activo concreto comercializado por varias marcas no es suficiente; más bien al contrario, justifica el que se pueda ampliar a medicamentos biosimilares*».

Recientemente la Resolución 288/2018 del Tribunal Catalán de Contratos del Sector Público de 9 de enero 2019, rec. 165/2018, ha tenido ocasión de ocuparse de un recurso especial en materia de contratación contra los pliegos que rigen la licitación del contrato de suministro de medicamentos para una determinada corporación sanitaria ubicada en Sabadell. El asunto es de gran interés, puesto que en la licitación se incluyen una serie de lotes conformados por medicamentos originales o de referencia, y en otro, medicamentos biosimilares. Por tanto, el fondo del asunto consiste en discernir si la inclusión de los lotes 31- EX212801, con números de orden 52856, 53310, 54487-, y 86 - EX684001, con número de orden 52601, ha sido una medida ajustada a Derecho.

La parte actora considera que la configuración de los lotes 31 y 86 no sólo es perjudicial para sus intereses, sino que, debido a la insuficiente justificación de su conformación, arguyen que se trata de una medida ilegal aportando un total de siete argumentos para justificar su posición:

«1. La configuración de la licitación en lotes exclusivos para el suministro de medicamentos con el mismo principio activo Etanercept y Infliximab es incorrecta, porque tendrían que haberse incluido en un solo lote medicamentos biológicos y sus biosimilares que, por razón del principio activo, constituyen una unidad funcional y, por

lo tanto, no pueden licitarse en expedientes y lotes separados [...] 2. La eventual imposibilidad de sustitución de los medicamentos que compartan un mismo principio activo solo resulta de aplicación a las oficinas de farmacia [...] La configuración del objeto del contrato se tendría que hacer por principio activo puesto que la prescripción médica se llevará a cabo por indicación del principio activo [...] La configuración de los lotes abiertos a la concurrencia permitiría un tratamiento igualitario para los licitadores de no efectuar distinción entre biosimilar y no biosimilares [...] 4. La justificación del contrato contenida en el informe de necesidad es limitativa de la concurrencia y contraria a los principios de la contratación pública. [...] 5. La configuración actual de la licitación, basada en la limitación a medicamentos supuestamente exclusivos y basada en la necesidad de continuar con los tratamientos impide participar al medicamento biológico como a sus biosimilares, aunque todos contengan el mismo principio activo. [...] 7. Mantener una configuración limitada a los medicamentos innovadores y cerrada a los biosimilares vulnera también los principios rectores de la contratación pública [el texto original de la Resolución está escrito en catalán; la traducción es nuestra]»⁶⁴.

En cambio, el órgano de contratación se opone rotundamente al cuarto argumento aportado por la parte actora, en tanto que considera que la división en lotes del contrato tiene un efecto positivo sobre la concurrencia. Además, también afirma que la decisión sobre sustituir los medicamentos de naturaleza biológica es una decisión que cuenta con el amparo de la discrecionalidad técnica, es más, añade que existe:

«un protocolo concreto respecto de la posibilidad de sustitución de los medicamentos biológicos por sus biosimilares, por el cual se aplica, como norma general, el criterio clínico de inmovilidad respecto de medicamentos por sus biocompatibles una vez ya se ha iniciado el tratamiento, excepto por indicación del responsable clínico del enfermo [la traducción es nuestra]»⁶⁵.

Este Tribunal, haciendo alusión a la Resoluciones del TACRC 214/2013, de 12 de junio, rec. 236/2013, y 772/2017, que afirman que la sustitución

⁶³ «El argumento de que se trata de un medicamento no sustituible y la continuidad de los tratamientos iniciados no puede justificar el que las prescripciones técnicas contengan una fabricación o una procedencia determinada y no admitan soluciones que cumplan de forma equivalente los requisitos definidos en las correspondientes prescripciones técnicas». Vid. FD 9º.

⁶⁴ Vid. FD 6º, § 1.

⁶⁵ Vid. FD 6º, § 2.

de un medicamento biotecnológico concreto puede ser sustituido por el farmacéutico hospitalario si existe conformidad con el médico prescriptor al ser una cuestión eminentemente «*técnica y asistencial*», va incluso más allá, acaso llega a afirmar que esta práctica es ajustada a Derecho para cualquier otro tipo de medicamento en el ámbito hospitalario⁶⁶. En otras palabras, el Tribunal catalán entiende que la Orden SCO 2847/2007 es aplicable exclusivamente al ámbito de la farmacia comunitaria. Sin embargo, también afirma que la sustitución de un medicamento por otro biosimilar o biocompatible⁶⁷ debe ser un proceso individualizado que, a su vez, debe contar con una justificación sanitaria y previa autorización del médico responsable del tratamiento del paciente⁶⁸.

En conclusión, admite el Tribunal que la licitación de un mismo principio activo en diferentes lotes, en función si forman parte de un medicamento de referencia o un biosimilar no contraviene la normativa en materia de contratación pública. Por tanto, desestima el recurso interpuesto por Biogen.

La Resolución del TACRC, de 13 de noviembre de 2015, n.º 1042/2015, rec. 991/2015, desestima el recurso interpuesto por Farmaindustria contra los pliegos del procedimiento Acuerdo Marco para el suministro de hormona de crecimiento (Somatropina) con destino a los Servicios de Farmacia de los hospitales dependientes del Servicio Murciano de Salud. Debe tenerse en cuenta que sólo tres laboratorios farmacéuticos serán adjudicatarios de contrato, hecho que ha servido como base para numerosas reivindicaciones del recurrente. En el caso que nos ocupa, debemos indicar que el Tribunal remite a su previo Acuerdo de 17 de septiembre de 2014: «[...] como bien señala el órgano de contratación el artículo 86 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos, se refiere a la dispensación farmacéutica y queda claro que en el caso que nos ocupa se trata de la adquisición de medicamentos con destino a determinados hospitales del SERMAS, esto es de uso

hospitalario»⁶⁹. Por tanto, entiende este Tribunal que la “Orden de no sustitución” es aplicable sólo al ámbito de la oficina de farmacia.

La Resolución n.º 394/2015 del TARCJA, de 17 de noviembre de 2015, rec. 188/2015, resuelve el recurso interpuesto por el laboratorio MERCK SHARP & DOHME de España, S.A. contra el anuncio y los pliegos que rigen un contrato de suministro de medicamentos con principio activo infliximab para diversos centros sanitarios ubicados en Huelva. El Tribunal reconoce que no existe una interpretación definitiva acerca del ámbito de aplicación de la Orden SCO/2874/2007, y aunque no muestra un posicionamiento claro, remite a la interpretación efectuada por otros Tribunales⁷⁰. También es cierto que el Tribunal administrativo andaluz reconoce que «*el carácter sustituible o no de los medicamentos biológicos en el ámbito hospitalario es una cuestión de carácter eminentemente clínico y asistencial*»⁷¹, y reconoce que en el ámbito de su jurisdicción que la posibilidad de sustituir o no el medicamento en un ámbito asistencial «*no tiene por qué afectar a la configuración del objeto del contrato por principio activo*». Finalmente, el Tribunal concluye que la seguridad del paciente es la máxima del sistema sanitario, de tal forma que, con independencia de los adjudicatarios del contrato, existen vías alternativas para proporcionar al paciente el medicamento más adecuado de acuerdo a sus necesidades clínicas.

V. INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

V.1. Conceptos básicos

Los Estados miembros son los responsables de legislar en su territorio sobre la sustitución e intercambiabilidad de medicamentos o, en otras palabras, estos aspectos no son objeto de estudio de la ciencia, por tanto, la EMA no emiten opinión alguna sobre la sustitución e intercambiabilidad de medicamentos, pues de estos aspectos se ocupa la política sanitaria,

66 Vid. FD 6º, § 2.

67 Consideramos que el vocablo «biocompatible» no resulta adecuado ni desde el punto de vista técnico, puesto que tiene una serie de acepciones que no resultan de aplicabilidad en el caso de interés, ni tampoco dentro del ámbito de los Tribunales de Justicia. Como hemos determinado al inicio de este trabajo, existen un sinfín de términos para referirse a los medicamentos biosimilares, acaso existen otros términos para referirse a otro tipo de medicamentos biológicos que no cumplen con los requisitos de biosimilitud. No obstante, insistimos, el término «biocompatible» no resulta adecuado en el ámbito farmacéutico para referirse a medicamentos biológicos «no innovadores».

68 Vid. FD 8º, § 1.

69 Vid. FD 8º.

70 Vid. Resolución del TACRC 214/2013, de 12 de junio, rec. 236/2013, FD 6º. Además, este Tribunal Administrativo concluye que los medicamentos biológicos pueden formar parte de un mismo lote en un contrato de adquisición de medicamentos por la Administración.

71 Vid. FD 7º, § 5.

concretamente, la política farmacéutica⁷². Por tanto, una vez que un medicamento biosimilar recibe una autorización sanitaria que posibilita su puesta en el mercado, constituye una alternativa terapéutica adicional disponible para el paciente, y se ve sujeto en cada Estado miembro a su política nacional de sustitución de medicamentos.

La mayoría de los países que conforman la Unión Europea han regulado la sustitución automática y/o la intercambiabilidad de este tipo de medicamentos especiales⁷³. Estos dos actos profesionales sólo son aceptados actualmente en tres Estados miembros, concretamente, en Bélgica, Dinamarca y Finlandia, mientras que en Francia y Alemania se admiten bajo ciertas restricciones⁷⁴, por ejemplo, Alemania permite la sustitución para medicamentos fabricados por el mismo laboratorio farmacéutico, y en Francia el Código de Salud Pública actualmente faculta al farmacéutico a sustituir medicamentos biológicos siempre y cuando se trate de pacientes *naïve* -es decir, individuos que inicien un tratamiento con un medicamento biológico-, y cuando el médico no se haya expresado por escrito su oposición a la sustitución del medicamento prescrito. En Reino Unido el intercambio terapéutico está permitido, y en tres Estados

miembros (Holanda, Italia y Portugal) se permite sólo en determinadas circunstancias. Por otro lado, la gran mayoría de los Estados de la Unión (España⁷⁵, Holanda, Italia, Portugal, Reino Unido, Suecia) han establecido una regulación que impide la sustitución de medicamentos biológicos por el farmacéutico. Además, en otros territorios regulatorios, concretamente, en cuarenta y cinco Estados que conforman los Estados Unidos de América, y en Puerto Rico se han decretado normas que permiten que el farmacéutico efectúe la sustitución de medicamentos biológicos bajo ciertas condiciones⁷⁶.

Una vez hecha la introducción pertinente, antes de proceder a definir los términos de “sustitución” e “intercambiabilidad”, es preciso valernos de la opinión del reumatólogo HERNÁNDEZ GARCÍA, pues afirmó que se tratan de unos conceptos relativamente novedosos que empezaron a emplearse a partir de principios del presente siglo, tras la introducción de los medicamentos genéricos en la terapéutica⁷⁷. Por supuesto, con la introducción de los medicamentos biosimilares, medicamentos con una complejidad estructural muy superior a los anteriores, se ha vuelto a reabrir el debate sobre estos conceptos, aunque han formado parte de la práctica clínica diaria *ab antiquo*.

El cambio o *switching* es un acto médico que consiste en la modificación de un tratamiento farmacológico habitual en un paciente determinado por otro con la misma indicación terapéutica. Por ejemplo, el cambio de una prescripción de un antidepresivo por otro fármaco con las mismas propiedades terapéuticas.

La intercambiabilidad o *interchangeability* es una práctica médica que consiste en cambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga un mismo

72 Efectivamente, la Agencia Europea del Medicamento afirmó ya en el año 2011 que en la evaluación que realiza sobre la idoneidad de autorizar o no un nuevo medicamento biosimilar, omitiría el examen sobre estos aspectos, de tal modo que no emitiría ninguna opinión ni recomendación sobre la sustitución o intercambiabilidad de medicamentos biológicos. Así las cosas, las autoridades competentes de los Estados miembros (en España, la AEMPS) de la Unión adquieren competencia estos asuntos. Cfr. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: “Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications” (EMA/940451/2011), 2011; WEISE, Martina; BIELSKY, Marie-Christine; DE SMET, Karen; EHMANN, Falk; GRAVANIS, Iordanis, *et al.*: “Biosimilars: what clinicians should know”, *Blood*, vol. 120, n.º 26, 2012, pp. 5111-5117; WEISE, Martina; KURKI, Pekka; WOLFF-HOLZ, Elena; BIELSKY, Marie-Christine; SCHNEIDER, Christian K.: “Biosimilars: the science...”, *op. cit.*, pp. 3191-3196; COMISIÓN EUROPEA: Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento informativo de consenso. [online]. 2013, pp. 5-6,33. Disponible en la URL: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native> [Con acceso el 15.01.2019]; EUROPEAN MEDICINES AGENCY: “Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012), 2014.

73 Cfr. PORTELA, Maria da Conceição Constantino; SINOGAS, Carlos; ALBUQUERQUE DE ALMEIDA, FERNANDO; BAPTISTA-LEITE, Ricardo; CASTRO-CALDAS, Alexandre: “Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe”, *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 17, n.º 7, 2017, pp. 872-874.

74 Hay que tener en cuenta que inicialmente algunos Estados miembros (v. gr. Francia) se mostraron reticentes a la sustitución automática de los medicamentos biológicos.

75 Vid. Orden SCO/2874/2007 por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 239, de 5 de octubre de 2007). Además, con relación a esta Orden Ministerial, se publicó la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de 24 de abril de 2009, sobre medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor.

76 Para ampliar la información sobre este asunto, *vid.*, KUYERS, KUYERS, Sara Beth. 45 States Now Have Biosimilar Substitution Laws, *The National Law Review*. [online]. 2019. Disponible en la URL: <https://www.natlawreview.com/article/45-states-now-have-biosimilar-substitution-laws> [Con acceso el 17.02.2019].

77 Cfr. HERNÁNDEZ GARCÍA, César: “Sustitución e intercambiabilidad...”, *op. cit.*, p. 97.

efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente por iniciativa del médico prescriptor⁷⁸. Por ejemplo, el cambio de una prescripción de un antidepresivo registrado con marca comercial por un medicamento genérico con el mismo principio activo. Hay que tener en cuenta que es posible intercambiar medicamentos biológicos entre sí, de hecho, esta praxis es común en la práctica clínica diaria pues no parece problemática⁷⁹, pero debe contar con el visto bueno del prescriptor y el consentimiento del paciente.

En cambio, la sustitución se refiere al acto farmacéutico de dispensar un medicamento distinto al prescrito sin el conocimiento del médico prescriptor. De acuerdo con el art. 89.1 TRLGURMPS, con carácter ordinario, «*el farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico*». Por lo tanto, en nuestro país, la operación de sustitución es una situación excepcional admitida reglamentariamente exclusivamente en unas situaciones concretas⁸⁰. Además, se deberá garantizar que el medicamento prescrito y el dispensado sean equivalentes e intercambiables, es decir, que tengan la misma composición cuantitativa (referida al principio activo), forma farmacéutica y vía de administración, y el farmacéutico debe informar al paciente que ha efectuado una sustitución del tratamiento prescrito por el facultativo.

V.2. Normativa de aplicación

En nuestro país, tuvimos que esperar a la promulgación del ya derogado Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, sobre receta médica⁸¹, para conseguir que, a tenor del art. 12.3 de la citada norma⁸²,

78 Vid. COMISIÓN EUROPEA: Lo que debe saber... *op.cit.*, p. 42.

79 Cfr. DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Alfonso: "Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste", *Farmacia Hospitalaria*, vol. 34, Supl. 1, 2010, p. 27. En sentido similar, *vid.*, HERNÁNDEZ GARCÍA, César: "Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares", *Reumatología Clínica*, vol. 10, n.º 6, 2014, p. 352.

80 En el apartado 2 del art. 89 TRLGURMPS se establecen una serie de situaciones particulares que constituyen una excepción a la norma general anteriormente expuesta. Por ejemplo, en una situación de desabastecimiento.

81 BOE 259, de 29 de octubre de 1984.

82 El citado precepto legal disponía lo siguiente: «*Cuando por causa legítima en la oficina de farmacia no se disponga de la especialidad farmacéutica prescrita, el farmacéutico podrá, con conocimiento y conformidad del interesado, sustituirla por otra especialidad farmacéutica que tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. En estos casos al dorso de la receta anotará, tras la expresión*

el farmacéutico comunitario tuviese por primera vez en nuestra historia un marco legal para sustituir los medicamentos⁸³, aunque fuese en unas condiciones relativamente restrictivas, pues es evidente que la facultad del farmacéutico de sustituir los medicamentos prescritos a los pacientes es excepcional y limitada⁸⁴. La Orden de 28 de mayo de 1986 por la que se establecen los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos por otros en la dispensación⁸⁵ estableció un *numerus clausus* de excepciones a la facultad de sustitución que ese otorgó previamente al farmacéutico. Entre las excepciones establecidas reglamentariamente se incluyen algunos principios activos de origen biológico: las insulinas y los hemostáticos (medicamentos hemoderivados). Asimismo, también se establecen algunos medicamentos que hoy en día siguen siendo no sustituibles por el farmacéutico a tenor de la Orden Ministerial de 2007, como son los medicamentos de especial control médico y los glucósidos cardiotónicos -a razón de su estrecho margen terapéutico-.

La Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento⁸⁶, hoy en día derogada, supuso un cierto avance según los farmacéuticos BONAL y SÁNCHEZ SOBRINO⁸⁷, aunque el art. 90 de la Ley del Medicamento

<sustituyo por>, la especialidad que dispense, la fecha, su firma y su rúbrica [...]».

83 Desde el propio nacimiento de la Farmacia como una profesión independiente en la Baja Edad Media, se promulgaron normas que prohibían al boticario preparar o dispensar medicamentos diferentes a los prescritos por el médico. Por ejemplo, las Ordenanzas Medicinales de Federico II de Hohenstaufen (1194-1250), decretadas en 1240 para el Reino de las Dos Sicilias o de Nápoles impedían la sustitución por el farmacéutico, pues éste se debía a limitar a dispensar los medicamentos prescritos por el médico. En palabras del profesor PUERTO, «*Los farmacéuticos debían dispensar sólo ante la presencia de la receta de un licenciado en Medicina y las debían ejecutar con fidelidad en lo respectivo a las proporciones de simples, a su identidad y a cerciorarse de su adecuación con respecto a los formularios adoptados por los gremios de farmacéuticos y los cuerpos de médicos. Si percibía cualquier anomalía, debía hacérsela saber a los médicos, prohibiéndoseles la sustitución de cualquier simple, -los «quid pro quo»- si no lo autorizaba el médico prescriptor o estaba contemplado en los formularios consensuados de «quid pro quo»*. Vid. PUERTO SARMIENTO, Francisco Javier: *El Mito de Panacea: compendio de historia de la terapéutica y de la farmacia*, Doce Calles, Aranjuez (Madrid), 1997, p. 204. Además, las disposiciones de Aviñón y de Niza, promulgadas en 1241 y 1274, respectivamente, también prohibieron la sustitución de los remedios por los boticarios.

84 Cfr. Resolución del TACRC 124/2013, de 27 de marzo, rec. 124/2013, FD 8º, § 2.

85 BOE 135, de 6 de junio de 1985.

86 BOE 306 de 22 de diciembre de 1990.

87 Vid. BONAL DE FALGÁS, Joaquim; SÁNCHEZ SOBRINO, Julián: *Legislación y farmacia*, MAPFRE, Madrid,

tenía una redacción semejante al Real Decreto de 1984 citado anteriormente. Por tanto, en nuestra opinión, los avances en esta materia concreta de la legislación farmacéutica han sido demasiado lentos⁸⁸, incluso insuficientes, como detallaremos en las siguientes líneas.

Como acabamos de anticipar en el apartado anterior, en nuestro país la normativa de aplicación sobre la «sustitución por el farmacéutico» queda actualmente constituida por el art. 89 TRLGURMPS y la Orden SCO/2874/2007 por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, LGURMPS).

El apartado 4 del art. 89 TRLGURMPS dispone que el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social podrá impedir la sustitución de algunos medicamentos en ninguna circunstancia, «por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico». Esta disposición dio amparo legal a la promulgación de la Orden Ministerial de 28 de septiembre 2007 (conocida como “Orden de no sustitución”). Y, a su vez, el apartado 2 del art. 1 de esta norma da amparo legal a la publicación de la Nota Informativa de la AEMPS de 24 de abril de 2009, sobre medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor.

En este contexto, es especialmente significativo el apartado 1.a) del art. único de la Orden de no sustitución⁸⁹, que impide la sustitución de los medicamentos biológicos en el acto profesional de dispensación.

1997, pp. 7-8.

88 No nos referimos solamente a todos los siglos en los que los boticarios no pudieron realizar ninguna sustitución de los medicamentos prescritos por los facultativos prescriptores, al menos, no en alguna situación al amparo de la Ley, sino que el desarrollo del apartado 3 del art. 90 de la Ley del Medicamento, que rezaba: «quedarán exceptuadas de esta posibilidad de sustitución aquellas especialidades que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo» no tuvo un desarrollo legal hasta un año después de la promulgación de la Ley de garantías, que derogó la Ley del Medicamento de 1990.

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

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

Finalmente, la redacción de los arts. 86.5 de la LGURMPS y 89.5 TRLGURMPS no ha sido una cuestión nada pacífica para el legislador. En este orden de cosas, opinamos que las modificaciones del art. 89.5 TRLGURMPS tienen gran importancia de cara al debate sobre la sustitución de los medicamentos biosimilares. En el texto original de 2006 el art. 86 LGURMPS sólo disponía de cuatro apartados, hubo que esperar la creación del último apartado por el art. 4.4 del Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones⁹⁰, que legitimaba la sustitución automática de medicamentos biológicos de referencia por uno de sus biosimilares, pues rezaba lo siguiente:

«Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al de precio más bajo de su agrupación homogénea el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por éste y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico o el medicamento biosimilar correspondiente.»

Efectivamente, el art. 86.4 LGURMPS parecía contradecir otras disposiciones normativas, entre ellas, la Orden Ministerial SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, que deberían ser resueltas en un futuro próximo, cuando los medicamentos biosimilares se introdujeran en la farmacia comunitaria. Sin embargo, no hizo falta un desarrollo reglamentario para superar la citada discordancia, pues el art. 86.5 LGURMPS fue modificado *a posteriori* por el art. único.32 de la Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁹¹, que introdujo modificaciones sutiles en relación al sistema de precios de referencia, pero más importante fue la no inclusión de la sustitución automática de los medicamentos biosimilares, como puede constatarse en su redacción:

90 BOE 98, de 24 de abril de 2012; rect. BOE 116, de 15 de mayo de 2012.

91 BOE 177, de 25 de julio de 2006.

«Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo de su agrupación homogénea, y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico.»

El segundo párrafo del art. 86.5 LGURMPS apuntaba un régimen jurídico diferente para la sustitución de los medicamentos biosimilares, pues afirmaba *in fine* que, en el caso de los medicamentos biológicos similares a un medicamento de referencia *«se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad»*, aunque el legislador no precisa cuál es esa normativa concreta. El TRLGURMPS⁹² pone fin al fomento de la dispensación de medicamentos genéricos, pues elimina la obligación de dispensar éstos en aquellos casos en los que exista igualdad de precios entre distintos medicamentos de la misma agrupación homogénea, y mantiene su redacción *in fine*, es decir, no se hacen modificaciones en cuanto a la normativa relativa a los medicamentos biosimilares. Con lo cual, parece claro que la Orden Ministerial de 28 de septiembre 2007 resulta de aplicación para este tipo particular de medicamentos biológicos. Sin embargo, el debate no se centra en si los biosimilares entran dentro del campo de aplicación de la citada Orden, sino en su ámbito de su aplicación, como veremos a continuación.

Según la normativa vigente, es posible sustituir un medicamento original por uno de sus genéricos, o la sustitución de un medicamento genérico por otro genérico. Sin embargo, a tenor del apartado 1.a) del art. único de la Orden SCO/2874/2007, no se permite la sustitución de medicamentos biológicos, lo que impide la sustitución de un medicamento original por un biosimilar, y tampoco permitiría la sustitución entre biosimilares.

La principal razón por la que se prohíbe la sustitución automática de medicamentos biológicos por otros –ya sean originales o biosimilares– es que no han demostrado que sean intercambiables –los genéricos sí han demostrado la intercambiabilidad a través los estudios de bioequivalencia–. Además, la

sustitución por el farmacéutico podría incrementar el riesgo de inmunogenicidad para el paciente. Es decir, la sustitución automática de los medicamentos biológicos se prohíbe con vistas a proteger la salud de los pacientes⁹³.

V.3. Posicionamientos sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea

En la mayoría de los Estados que conforman la Unión Europea existen normas que prohíben la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos, y en los Estados que no se han acogido a esta reglamentación, sí han emitido recomendaciones en las que se oponen a esta práctica. En el caso concreto de España, desde el año 2007 el debate sobre la «intercambiabilidad» y «sustitución» de los medicamentos biosimilares ha sido muy intenso. Reflejo de ello es el gran número de posicionamientos publicados por instituciones, principalmente sociedades científicas, sobre los medicamentos biosimilares, donde incluyen su opinión sobre estos aspectos. Por lo general, las sociedades médicas han cuestionado el uso terapéutico de los medicamentos biosimilares, especialmente en aquellas indicaciones en las que no han demostrado una equivalencia en el perfil de eficacia y seguridad con respecto al medicamento original, y también han manifestado reservas en cuanto a la intercambiabilidad por el personal médico una vez se ha iniciado un tratamiento y la sustitución automática por los especialistas en el medicamento.

La presente discusión ha trascendido del ámbito meramente sanitario, puesto que las fuerzas políticas han llegado a plantear cuestiones en el Congreso de los Diputados. El Gobierno de la Nación, ante la pregunta formulada hace cinco años por María Concepción TARRUELLA TOMÁS relativa a las previsiones relativas a la aprobación de una regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biológicos similares a otro de referencia, aportó la siguiente respuesta: *«Los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos y que como tal no son sustituibles o intercambiables en la dispensación sin el conocimiento del médico prescriptor»*⁹⁴.

⁹² El apartado 5 del art. 89 TRLGURMPS volvió a ser modificado por la Ley 48/2015, de 29 de octubre, de Presupuestos Generales del Estado para el año 2016 (BOE 260, de 30 de octubre de 2015). Como hemos comentado, sólo se ha modificado la redacción del primer párrafo; concretamente, el legislador cesa el fomento de la dispensación de los medicamentos genéricos a través del acto de sustitución.

⁹³ Cfr. NI AEMPS de 24-04-2009.

⁹⁴ El Gobierno también declaró que *«cuando un medicamento biosimilar ha sido autorizado para una indicación determinada del medicamento biológico innovador, ello quiere decir que los resultados clínicos y el riesgo esperable son iguales a los del medicamento innovador y que, por tanto, es*

Por otro lado, el 14 de marzo de 2018, el grupo parlamentario popular de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social instó al Gobierno, a través de una moción en la Cámara Alta, a adoptar las medidas necesarias para articular una regulación específica en materia de intercambiabilidad entre medicamentos biológicos y biosimilares y de su prescripción.

Más recientemente, el 14 de noviembre del año pasado, María Teresa ANGULO ROMERO diputada del Partido Popular, formuló al Gobierno una cuestión que tiene gran relevancia para nosotros:

«¿Tiene previsto el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social desarrollar alguna medida para dar respuesta a las críticas realizadas por las sociedades médicas y la industria farmacéutica innovadora ante la posición sostenida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en materia de sustitución de medicamentos en el ámbito hospitalario?»⁹⁵»

El 14 de noviembre de 2019, el Gobierno, en respuesta a la citada pregunta, indicó inequívocamente que la Orden SCO/2874/2007 *«es de aplicación en la dispensación de medicamentos efectuada por el farmacéutico en oficina de farmacia»*, y remitió información publicada previamente por la AEMPS (vid. infra).

En definitiva, se han erguido voces que cuestionan la intercambiabilidad y sustitución de ellos medicamentos biosimilares, lo que justifica que se hayan postulado diversos posicionamientos por diferentes instituciones científicas. Lo que probablemente más llama la atención es la modificación del criterio que han adoptado las autoridades sanitarias de nuestro país a lo largo de los años.

V.3.1. Posicionamiento de las autoridades sanitarias nacionales

V.3.1.1. Posicionamiento del Ministerio de Sanidad y Consumo (2008)

igualmente elegible para el inicio de un nuevo tratamiento. En segundo lugar, no todas las situaciones clínicas en las que puede ser aplicable un tratamiento biosimilar como alternativa a un innovador biológico son iguales en cuanto a cronicidad de la enfermedad y del tratamiento o repercusión clínica de una hipotética inmunogenicidad [...]». Vid. Boletín Oficial de las Cortes Generales (en adelante, BOCG). Congreso de los Diputados, serie D n.º 472, de 5 de junio de 2014, pp. 345-346.

⁹⁵ Vid. BOCG. Congreso de los Diputados, serie D n.º 458, de 26 de noviembre de 2018, pp. 345-346.

María Teresa PAGÉS JIMÉNEZ, Directora de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se dirigió a José Luis Poveda, entonces Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través de una carta⁹⁶ firmada en Madrid a 25 de septiembre de 2008, donde interpretó que la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre es de aplicación sólo a OF, amparándose en que el art. 86 LGURMPS, se encuadra en el capítulo IV, que regula el uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia⁹⁷.

Este documento a pesar de interpretar una disposición normativa que resulta de sumo interés en este debate y daría cauce legal a la sustitución de ciertos medicamentos en el ámbito hospitalario, fue destruido en el año 2013 por el Ministerio de Sanidad, pues sólo lo conservaron durante un período de 5 años. Este hecho alimenta el debate sobre su aplicabilidad, pues la destrucción de la interpretación oficial de la citada Orden Ministerial, a nuestro juicio, cuestiona el principio de publicidad de las normas, pues ésta no se ha publicado en ningún Boletín Oficial, y, es más, actualmente la autoridad sanitaria declara no disponer copia alguna del documento.

V.3.1.2. Posicionamiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2008; 2018)

En abril de 2008 la directora de la AEMPS, Cristina AVENDAÑO SOLÁ, emitió una carta⁹⁸ al presidente de Farmaindustria (Humberto ARNÉS CORELLANO) donde interpretó que la Orden de no sustitución de medicamentos era aplicable a todos los medicamentos, pues afirmaba taxativamente que:

«Esta orden ministerial se refiere tanto a medicamentos de uso o diagnóstico hospitalario como al resto de medicamentos y se refiere a la sustitución tanto por las oficinas de farmacia como por los servicios de farmacia hospitalaria, puesto que los principios que han llevado a establecer

⁹⁶ Vid. PAGÉS JIMÉNEZ, María Teresa: “Carta de la Directora General de la DGFPs a D. José Luis Poveda, Presidente de la SEFH”, 2008.

⁹⁷ En este sentido, recuérdese que el Capítulo III del Título VII TRLGURMPS regula El uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada.

⁹⁸ Vid. AVENDAÑO SOLÁ, Cristina: “Carta de la Directora de la AEMPS a D. Humberto Arnés Corellano, Director General de FARMAINDUSTRIA”, 2008. Este documento ha sido obtenido por el autor principal de este trabajo a través del Portal de la Transparencia de la Administración del Estado.

esta precaución no se ven afectados por el nivel asistencial en el que se produce la sustitución [...] Por ello, los medicamentos de dicha relación no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo y, en general, no deben prescribirse por principio activo.»

Sin embargo, después de más de diez años, concretamente, el 4 de septiembre de 2018, observamos un cambio en la postura de la AEMPS, que coincide con la promulgada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2008, pues en la página web oficial de esta Institución actualmente se afirma que la Orden «es de aplicación en la dispensación de medicamentos efectuada por el farmacéutico en oficina de farmacia». Este hecho ha provocado que, a pesar de que este texto carezca de valor jurídico alguno, el debate en torno al ámbito de aplicación de la Orden Ministerial de no sustitución se haya vuelto a intensificar.

Además, a continuación del texto anteriormente citado, en la página web de la AEMPS añade que «la política de uso de medicamentos en el ámbito hospitalario se fija en comisiones interdisciplinarias que promueven el Uso Racional del Medicamento atendiendo a la Ley y buena práctica, incluido el intercambio terapéutico». Sobre este asunto María Jesús LAMAS DÍAZ (actual directora de la AEMPS) se vuelve a dirigir al presidente de Farmaindustria a través de una carta⁹⁹ fechada el 21 de diciembre de 2018 para clarificar la posición sobre el intercambio terapéutico en el ámbito hospitalario:

«[...] En el caso particular de los medicamentos biológicos, recordamos que tanto la prescripción como la notificación debe realizarse por denominación comercial y hacemos propias las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su Guía de Información a Profesiones de Salud y en su Guía de Información a Pacientes sobre Medicamentos Biosimilares, que indican la conveniencia de que, para cualquier decisión relativa a un cambio de medicamento por otro, participe en el prescriptor en consulta con el paciente, y se tengan en cuenta las políticas nacionales que existan en relación con la prescripción en cada país y, por lo tanto, en el marco de la legalidad vigente en nuestro país.»

⁹⁹ Vid. LAMAS DÍAZ, María Jesús: “Carta de la Directora de la AEMPS a D. Humberto Arnés Corellano, Director General de FARMAINDUSTRIA”, 2018.

V.3.2. Posicionamiento de la Alianza General de Pacientes (2013)

En el Informe del Grupo de Trabajo Biosimilares de la Alianza General de Pacientes (en adelante, AGP) manifestaron su posicionamiento sobre estos medicamentos¹⁰⁰. Consideran que ante la ausencia de bibliografía acerca de la seguridad del intercambio terapéutico de medicamentos biológicos, este acto sólo debería realizarse bajo la supervisión y responsabilidad del médico prescriptor. Por otro lado, consideran que la sustitución automática de los medicamentos biológicos por parte de farmacéutico se trata de un acto inconveniente, «*muy perjudicial para el paciente e ilegal*» a tenor de la Orden de no sustitución del año 2007, y que vulnera la función prescriptora del personal médico. Antonio Bernal, en representación de la AGP, recientemente (2018) se ha vuelto a ratificar sobre su posicionamiento, y propone al paciente como protagonista del proceso pues, en su opinión, debería requerirse el consentimiento informado de paciente para producir una sustitución entre alternativas terapéuticas¹⁰¹.

V.3.3. Posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva (2013; 2018).

La Sociedad Española de Farmacología, junto con la Sociedad Española de Patología Digestiva (en adelante, SEPD) fueron las primeras en posicionarse sobre los medicamentos biosimilares a través del documento “Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal”¹⁰². El posicionamiento de estas sociedades se centra en las garantías sanitarias de estos medicamentos, en la farmacovigilancia, trazabilidad y extrapolación de

¹⁰⁰ Vid. DE QUIROGA, Santiago; LÓPEZ ALEMANY, José María; PALOMERA, Patricia; BRIONES, Rocío: *Informe Grupo de trabajo Biosimilares*, Alianza General de Pacientes, Madrid, 2013, pp. 3-5.

¹⁰¹ Cfr. RODRÍGUEZ, Carlos B. Expertos en derecho farmacéutico piden zanjar desde la ley la polémica de la no sustitución, *El Global*. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/expertos-en-derecho-farmacéutico-piden-zanjar-desde-la-ley-la-polemica-de-la-no-sustitucion-EY1742879> [Con acceso el 27.09.2018].

¹⁰² Vid. ARGÜELLES-ARIAS, Federico; BARREIRO-DE-ACOSTA, Manuel; CARBALLO, Fernando; HINOJOSA, Joaquín; TEJERINA, Teresa: “Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal”, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 105, n.º 1, 2013, pp. 37-43.

indicaciones, dejando de lado otros aspectos, como son la sustitución, e intercambiabilidad. Sobre la sustitución de biosimilares, puede consultarse el punto 5 de la posición institucional de estas sociedades: «*La sustitución del medicamento original por un biosimilar no puede ser una práctica aceptada*»¹⁰³. Sin embargo, no se observa postura alguna sobre la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares.

En el año 2018 la SEPD actualizó su posicionamiento sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁰⁴, en esta ocasión sin contar con la colaboración de la Sociedad Española de Farmacología. En esta ocasión, la SEPD ha decidido no postular su opinión acerca de la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares, por tanto, nos planteamos: dado que omiten su anterior dictamen acerca de la sustitución de estos medicamentos, ¿implicaría esto que se posicionan a favor -en todas o, al menos, en alguna- de esta práctica? Asimismo, también nos preguntamos: ¿a qué esperan para expresar su opinión sobre la intercambiabilidad de estos medicamentos?

V.3.4. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (2015)

La Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) en su documento de posicionamiento sobre identificación, intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biosimilares¹⁰⁵ publicado el 17 de septiembre de 2015 se muestra en contra de la sustitución automática por el farmacéutico en cualquier ámbito asistencial¹⁰⁶, por ello ponen énfasis en trasladar este requisito de la legislación sectorial a la normativa

relativa a los contratos del sector público¹⁰⁷. Además, también opinan que sólo podría cambiarse el tratamiento cuando un facultativo considere que existen motivos para ello¹⁰⁸.

V.3.5. Posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (2015; 2018)

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicó su primer Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares en el año 2015, y lo actualizó tres años más tarde debido a la inminente llegada de nuevos anticuerpos monoclonales biosimilares en el campo de la oncología, especialmente destinados al tratamiento de tumores sólidos.

En su primer documento¹⁰⁹ manifiestan que resulta «*difícil entender diferencias entre sustitución e intercambiabilidad*». También reivindican la libertad de prescripción médica al tiempo que defienden que ni el intercambio ni la sustitución deben realizarse de manera automática¹¹⁰, sino que deben existir criterios médicos que justifiquen el intercambio, pues en su opinión:

«no hay, al menos aún, datos que lo avalen. Además, si se perdiese el control de la enfermedad (recaídas de la enfermedad, o progresión

107 «Los concursos y acuerdos para la adquisición de biosimilares deben respetar los principios mencionados, de modo que se eviten cambios innecesarios en los pacientes individuales y que se mantenga la prohibición a la sustitución de la marca prescrita por el médico. Ello supone evitar el suministro exclusivo y obligado de una marca de modo que imponga modificar el tratamiento que vienen recibiendo los pacientes». Vid. *Ibid*, p. 2.

108 Para justificar su criterio, aluden a diversos motivos, entre los que se encuentran: «la ausencia de demostración de intercambiabilidad, la necesidad de atribuir las reacciones adversas que ocurran a cada marca concreta, o la repercusión que el cambio puede tener en la adherencia del paciente o en el entrenamiento en el uso de un dispositivo concreto. También debe señalarse el riesgo de generar dudas en médicos y pacientes tras un cambio de marca y cuando aparezca un empeoramiento de la situación clínica, coincidencia previsible en este contexto de enfermedades graves de curso en brotes o con riesgo de recaídas». Vid. *Ibid*, pp. 2-3.

109 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre los Anticuerpos Biosimilares. [online]. Disponible en la URL: www.ser.es/wp-content/uploads/2015/12/Posicionamiento_SEOM_Biosimilares.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

110 Cfr. MORENO-MUELAS, José Vicente; KLEIN, Kevin; DELGADO SÁNCHEZ, Olga; DE ABAJO [IGLESIAS], Francisco José; ZARAGOZA, Francisco, *et al.*: “Roundtable on Biosimilars: Pharmacovigilance, Traceability, Immunogenicity, 15 November 2016, Madrid, Spain”. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 6, n.º 1, 2017, pp. 31-37.

103 *Ibid*.

104 Vid. ARGÜELLES ARIAS, Federico; HINOJOSA DEL VAL, Joaquín; VERA MENDOZA, Isabel: “Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease”, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 110, n.º 6, 2013, p. 407.

105 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA: “Posicionamiento Sobre Identificación, Intercambiabilidad y Sustitución de Medicamentos Biosimilares”. [online]. 2015. Disponible en la URL: <http://www.se-fc.org/index.php/comunicacion/documentacion/448-posicionamiento-sobre-identificacion-intercambiabilidad-y-sustitucion-de-medicamentos-biosimilares> [Con acceso el 14.01.2019].

106 Concretamente, indican que «*La sustitución de una marca por otra en el momento de la dispensación a un paciente está prohibida. Ni el ámbito hospitalario ni el amparo de comisiones colegiadas en las que haya médicos (por ejemplo la Comisión de Farmacia) pueden suplantar la responsabilidad del médico prescriptor ante un paciente*». Vid. *Ibid*, p. 1.

tumoral) o apareciese una toxicidad sería difícil discriminar un posible papel del cambio de tratamiento, además de que se añadiría complejidad a la trazabilidad de los medicamentos.»¹¹¹

En su segundo documento¹¹² afirman mantener la visión general de su primer posicionamiento. Además, nos recuerdan que «los datos sobre intercambiabilidad de fármacos biosimilares son escasos en la literatura científica en indicaciones no oncológicas», y afirman que no disponen de datos sobre el intercambio terapéutico de medicamentos biológicos dirigidos al tratamiento de tumores sólidos. Por ello, desde la SEOM desaconsejan la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos¹¹³ y desaprueban la sustitución automática por el farmacéutico.

V.3.6. Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología (2015; 2018)

La Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó su primer Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares en el año 2015, y lo actualizó tres años más tarde, aunque estimó haber concluido su actualización para el año 2017¹¹⁴. En sendos posicio-

namientos defienden la protección de la libertad de prescripción médica.

En su primer documento¹¹⁵ también admiten en el apartado 3 que los biosimilares no son comparables a los medicamentos genéricos, por ello, prohíben la sustitución automática por parte del farmacéutico, y se muestran a favor de un intercambio por parte del facultativo tras haber obtenido el consentimiento informado por parte de paciente. Además, también abogan por la formación, información y coordinación de todos los agentes implicados en el intercambio y la sustitución de estos medicamentos especiales, como se desprende del apartado 8:

«El uso óptimo de los BS [biosimilares] requiere diálogo e interacción continuo entre médicos, farmacólogos y entidades reguladoras, con la intención de preservar el derecho a la salud de los pacientes, con el objetivo de ofertarles productos de calidad eficaces y seguros.»¹¹⁶

En su segundo posicionamiento actualizan fundamentalmente los puntos del 1 al 5 del documento publicado en 2015. En el tema que nos ocupa, destacaremos los tres últimos apartados¹¹⁷, donde mani-

111 En resumen, la SEOM afirma que: «la intercambiabilidad no debe ser automática en el momento de la dispensación y sólo puede ser aceptable en casos seleccionados y con justificación clínica si se realiza por parte del médico prescriptor, en quién recae además la responsabilidad del tratamiento frente al paciente. La situación sería distinta si se realizan estudios clínicos específicos que constaten la seguridad de la intercambiabilidad a nivel individual, tal como regula la FDA. Sin embargo, la viabilidad de estos estudios clínicos es difícil». Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Posicionamiento de la..., op. cit.

112 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre los Anticuerpos Biosimilares. [online]. 2018. Disponible en la URL: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

113 Concretamente, en su último documento de posicionamiento indican que: «SEOM desaconseja en general la intercambiabilidad de biológicos para una misma indicación en pacientes oncológicos una vez iniciado el tratamiento por esta falta de evidencia y porque si ocurren efectos adversos o progresiones en el contexto de intercambios, la percepción del paciente puede en algunos casos atribuir los eventos al intercambio. En enfermedades oncológicas, en las que con frecuencia se producen cambios en la evolución de la enfermedad, es fundamental que no exista confusión ni se genere desconfianza en el paciente con respecto a las causas que puedan influir en el curso de la enfermedad atribuyéndose erróneamente al cambio de un medicamento por otro, especialmente si, llegado el caso, esta no hubiese contado con el consentimiento expreso del prescriptor y el paciente». Vid. Ibid, p. 3.

114 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE

REUMATOLOGÍA. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. [online]. 2015, p. 2 (punto 9). Disponible en la URL: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/documento-posicionamiento-sociedad-espanola-reumatologia/articulo/S1699258X1500056X/> [Con acceso el 14.01.2019].

115 ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel; ANDREU, José Luis, CARACUEL RUIZ, Miguel Ángel; BELMONTE SERRANO, Miguel Ángel; DÍAZ-GONZÁLEZ, Federico; MORENO MUELAS, José Vicente; et. al.: “Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares”, *Reumatología Clínica*, vol. 11, n.º 5, 2015, p. 276.

116 Ibid.

117 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA: “Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares”. [online]. 2018. Disponible en la URL: <https://www.ser.es/la-actualiza-documento-posicionamiento-farmacos-biosimilares> [Con acceso el 14.01.2019].

Los apartados que queremos destacar indican lo siguiente: «3. Una vez elegida qué diana bloquear y con qué principio activo, la elección de un fármaco innovador o un BS es responsabilidad del médico y se debe decidir exclusivamente en el contexto de la relación médico-paciente. En esta decisión se tendrán en cuenta la seguridad y coste/efectividad. 4. El intercambio de un biológico por su BS [biosimilar] debe ser realizado exclusivamente por el médico prescriptor, con el consentimiento del paciente. En el caso de pacientes con enfermedad estable puede ser aceptable un intercambio entre el fármaco biológico de referencia y su biosimilar, aunque debe ser una decisión individualizada y con el consentimiento del paciente. 5. Actualmente no hay evidencias científicas sobre la eficacia y la seguridad del intercambio entre distintos BS de un mismo

fiestan que los aspectos farmacoeconómicos deberían considerarse en el acto de intercambio terapéutico y destacan la ausencia de estudios científicos adecuados que evalúen la eficacia y seguridad del intercambio entre medicamentos biosimilares.

V.3.7. Posicionamiento de la Asociación Española de Bioempresas (2016)

La Asociación Española de Bioempresas (ASE-BIO) publicó en el año 2016 su Documento de posicionamiento de biosimilares¹¹⁸ expresan su preocupación de la ausencia de evidencia científica sobre la sustitución de medicamentos biológicos obtenidos por diferentes laboratorios fabricantes. Además, afirman que, debido a sus diferencias a nivel farmacocinético, la bioequivalencia de diferentes medicamentos biológicos no estaría garantizada y, por ello, desaconsejan la sustitución automática de los biosimilares por parte del farmacéutico.

V.3.8. Posicionamiento de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2016)

La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (en adelante, SEHH), en su Documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares¹¹⁹ destaca que la ausencia de evidencia científica sobre la sustitución de medicamentos biológicos¹²⁰ tiene un poder tal que recomiendan que no se practique ni el intercambio terapéutico entre medicamentos biosimilares «por motivos de gestión»¹²¹. Por otro lado,

fármaco de referencia. Esto debería de ser tenido en cuenta e informar sobre este punto al paciente en el caso de que el médico prescriptor aconseje un intercambio entre BS».

118 Vid. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGÍA. Documento de posicionamiento de biosimilares. [online]. 2008. Disponible en la URL: http://asebio.com/sites/default/files/2018-12/DOCUMENTO%20POSICIONAMIENTO%20DE%20BIOSIMILARES%20ASEBIO_vf.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

119 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. Documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia [online], 2016. Disponible en la URL: https://www.sehh.es/images/stories/PosicionamientoSEHH_biosimilares.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

120 La SEHH afirma que «no se dispone de datos científicos contrastados que apoyen el intercambio de marcas, ya que la trazabilidad para los efectos adversos, efectos sobre el paciente y su adherencia son específicos de cada marca, y no de un fármaco original ni de otro biosimilar alternativo». Vid. *Ibid.*, p. 2.

121 La SEFH revela que «cuando un paciente ha empezado un tratamiento con un biosimilar nunca se debe hacer un cambio automático del fármaco prescrito. Esto se basa en que

consideran que el hematólogo prescriptor es el facultativo responsable del acto de prescripción, defienden su libertad en esta práctica profesional, que debe ajustarse «a los criterios de sostenibilidad y evidencia científica» y, además, opinan que las comisiones hospitalarias no deberían participar en estas decisiones¹²². Por todo lo expuesto, solicitan una regulación adecuada en cuanto a la compra hospitalaria de medicamentos biológica, en especial en lo que afecta a la Ley de contratos del sector público¹²³.

Por otro lado, la SEHH interpreta que la normativa vigente impide en ninguna circunstancia la sustitución de ningún medicamento biológico, pues concluyen que «no se dispone de datos suficientes sobre seguridad, eficacia, inmunogenicidad y efectos adversos de cada marca».

V.3.9. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2017)

En el Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) sobre los medicamentos biosimilares¹²⁴ admiten, a diferencia de las sociedades y organizaciones que postularon su posicionamiento en los años precedentes, que las diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia de los medicamentos originales y sus biosimilares no imposibilitan la realización de un intercambio terapéutico seguro, y citan hasta un total de cinco estudios que evidencian la seguridad en esta práctica profesional¹²⁵. No obstante, consideran que

*los estudios clínicos miden efectos sobre grupos de pacientes de determinadas patologías, y su cambio entre marcas de biosimilares supone cambios en pacientes individuales. No se dispone de evidencias científicas que avalen estos intercambios, por lo que se perdería la trazabilidad de cada producto y no se podrían controlar y atribuir los efectos adversos». Vid. *Ibid.**

122 Recuérdese que, como ya indicamos previamente, esta opinión contradice la interpretación que realiza la AEMPS sobre la normativa vigente con relación al papel que juegan las Comisiones de Farmacia en los hospitales.

123 La SEFH indica que «los acuerdos o concursos para la adquisición de biosimilares deben programarse para evitar que se hagan intercambios entre las marcas, manteniendo el principio de no sustitución de una marca por otra. No se debe apoyar el uso exclusivo y obligado de una marca por el departamento de salud, y así evitar situaciones en las que haya que cambiar la marca del biosimilar». Vid. *Ibid.*, p. 2.

124 Vid. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. [online]. 2017. Disponible en la URL: http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

125 Vid. *Ibid.*, p. 14., concretamente, las referencias n.º 9-14.

este proceso debe realizarse bajo la vigilancia del facultativo responsable de la prescripción, que se debe obtener el consentimiento informado de paciente, y contar con el visto bueno por parte de las Comisiones hospitalarias de farmacia¹²⁶.

V.3.10. Posicionamiento de Farmaindustria (2017)

Farmaindustria, patronal de la industria farmacéutica en el territorio español publicó en 2017 el documento denominado “Posición sobre sustitución de medicamentos biológicos”¹²⁷, donde reconoce que «la entrada de biosimilares debe hacerse con un adecuado respeto de la normativa técnica», que dictamina que estos medicamentos son no intercambiables y no sustituibles. Farmaindustria aboga por la libertad de prescripción médica, pero al mismo tiempo manifiesta que los cambios en el tratamiento de los pacientes deben ser consensuados con los profesionales médicos, en aras a la protección de la salud del paciente¹²⁸.

V.3.11. Posicionamiento de la Fundación Centro de Estudios Para El Fomento de la Investigación (2014; 2018)

La Fundación Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación (en adelante, CEFI) el 12 de junio de 2014 publicó un documento de conclusiones del seminario “visión jurídica medicamentos biosimilares”¹²⁹ donde interpretó que la normativa sectorial impide la sustitución automática de los medicamentos biosimilares en la oficina de farmacia,

puesto que, como ya habíamos indicado previamente en el epígrafe 2.1. de este trabajo, la relación que existe entre el medicamento de referencia y sus biosimilares no es de equivalencia, sino de similitud. En cuanto al intercambio terapéutico, opinan que esta práctica debería realizarse con precaución debido a los riesgos de seguridad que comportaría para el paciente¹³⁰.

Finalmente, la Fundación CEFI, a raíz del cambio de doctrina de la AEMPS en septiembre del año pasado, decidió publicar en octubre de 2018 un Documento de posición sobre la sustitución de medicamentos en hospitales¹³¹, donde defienden que la Orden de no sustitución del año 2007 es de aplicación tanto en Oficina de Farmacia como en el ámbito hospitalario, aludiendo hasta nueve argumentos diferentes¹³².

V.3.12. Otros posicionamientos

130 La Fundación CEFI afirma que «los biológicos y sus biosimilares no son intercambiables por principio, solo una deliberación clínica individualizada podría aconsejar cambiar un tratamiento que ya funciona bien para un determinado paciente. Además en ocasiones los medicamentos biológicos generan problemas de inmunogenicidad, lo que dificulta aún más la posibilidad de intercambio». Vid. *Ibid*, p. 3.

131 Vid. FUNDACIÓN CEFI. Documento de posición sobre la sustitución de medicamentos biológicos en hospitales. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://cefi.es/es/page.cfm?news=70&title=documento-de-posicion-cefi-sobre-la-sustitucion-de-medicamentos-biologicos-en-hospitales> [Con acceso el 14.01.2019]; FUNDACIÓN CEFI: “Documento de posición sobre la sustitución de medicamentos biológicos en hospitales”. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 67, 2019, pp. 41-45.

132 A nuestro juicio, los argumentos más significativos a los que alude la Fundación CEFI son los siguientes: «1) La propia Orden se refiere en todo momento a la “sustitución por el farmacéutico”, sin hacer distinción en función del lugar de dispensación (hospital u oficina de farmacia). 2) El artículo 89 de la Ley de Garantías [sic; Texto Refundido de la Ley de Garantías -TRLGURMPS-] no hace tampoco ninguna limitación al ámbito hospitalario. 3) El listado que acompaña a la Orden incluye medicamentos de dispensación exclusiva en hospital. 4) [...] Los medicamentos son sustituibles o no en función de sus características, no por el lugar donde se dispensan. 5) La exclusión de esos medicamentos se hace con la finalidad expresa de “asegurar la protección de la salud de los pacientes” dadas las características de estos fármacos [...] 7) Resulta ilógico pensar que el legislador intencionadamente haya querido regular solo para el ámbito de las oficinas de farmacia una serie de cuestiones que afectan igualmente al ámbito hospitalario, como la sustitución de medicamentos por el farmacéutico, los protocolos asistenciales o el uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas [...]. 9) La aplicación de la Orden SCO/2874/2007 al ámbito hospitalario garantiza de manera efectiva el ejercicio de los derechos de información y libre decisión de los pacientes reflejados en la Ley 41/2002, de autonomía del paciente». Vid. FUNDACIÓN CEFI: “Documento de posición ...”, *op. cit.*, pp. 44-45.

126 Una de las conclusiones del documento de posicionamiento de la SEFH es la siguiente: «5. El papel de las CFyT [Comisiones de Farmacia y Terapéutica] de los Hospitales así como el de las Comisiones Autonómicas sobre la evaluación e inclusión de los medicamentos biosimilares en los hospitales es clave. En estas comisiones se establecerán los criterios de uso, intercambio terapéutico y seguimiento como con cualquier otro medicamento biológico». Vid. *Ibid*, pp. 9-10, conclusión n.º 5.

127 FARMAINDUSTRIA. “Posición sobre sustitución de medicamentos biológicos”. [online]. 2017. Disponible en la URL: <http://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/posicion-farmaindustria-la-sustitucion-medicamentos-biologicos/> [Con acceso el 16.01.2019].

128 Farmaindustria también se opone a la sustitución automática de los medicamentos biológicos, puesto que se plantearían conflictos en torno a quién correspondería la responsabilidad civil -o incluso, o penal- si el citado acto produjese un perjuicio en el paciente. Vid. *Ibid*.

129 Vid. FUNDACIÓN CEFI. Documento de conclusiones seminario visión jurídica medicamentos biosimilares. [online]. 2014. Disponible en la URL: http://cefi.es/es/download_file.cfm?file=177&event=16 [Con acceso el 14.01.2019].

La Catedrática de Farmacología María Jesús SANZ FERRANDO, en representación de la Sociedad Española de Farmacología por su condición de presidenta, recientemente se mostró a favor de que los médicos pudiesen realizar intercambio de medicamentos biológicos, pero, sin embargo, no aceptó la sustitución automática como un proceso habitual en la práctica clínica¹³³.

Un hecho que, lamentablemente, ha sido objeto de nuestra atención es la ausencia de un posicionamiento oficial y firme del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (en adelante, CGCOF) sobre los medicamentos biosimilares. Por ello, en el mes de abril del año pasado el autor principal del presente artículo les preguntó explícitamente por su opinión sobre estos medicamentos que gozan cada vez de mayor protagonismo en el sector farmacéutico y que se espera una mayor penetración en las oficinas de farmacia. Carmen RECIO JARABA, directora del Gabinete de Presidencia del CGCOF, en respuesta a nuestras cuestiones, comunicó lo siguiente:

«La opinión de este Consejo General respecto a los medicamentos biosimilares, como con el resto de los medicamentos, es asegurar su accesibilidad a los pacientes a través de las Farmacias Comunitarias, siempre que no esté justificada su dispensación en hospitales por razones de monitorización clínica directa durante o después de la administración del medicamento, un margen terapéutico particularmente estrecho o por motivos justificados y documentados de salud pública».

En definitiva, el CGCOF persigue la penetración de todos los medicamentos biosimilares que sean posibles en función de sus condiciones de uso, con vistas a mejorar la accesibilidad de estos fármacos a los pacientes¹³⁴.

Aunque los objetivos del presente estudio no se integran dentro de los habituales en el Derecho comparado, se han examinado los posicionamientos de instituciones de otros Estados, así como de

instituciones supranacionales con el fin de completar el análisis efectuado sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en nuestro entorno regulatorio.

V.3.12.1. Posicionamiento de la National Institute for Health and Care Excellence (2016)

La *National Institute for Health and Care Excellence* (en adelante NICE) es una institución del Reino Unido que en el año 2016 publicó en su página web su posicionamiento sobre los medicamentos biosimilares¹³⁵. Este organismo afirma que examinará los medicamentos biosimilares junto con los medicamentos biológicos en un proceso de «evaluación de tecnología múltiple», en el que no se tendrán en cuenta ni la sustitución ni la intercambiabilidad¹³⁶. Asimismo, esta institución también dispone que todas las guías publicadas que apliquen a medicamentos biológicos también aplicarán para los medicamentos biosimilares¹³⁷.

V.3.12.2. Posicionamiento de la International Pharmaceutical Federation (2018)

La Federación Internacional Farmacéutica (en adelante FIP) actualizó en octubre del año anterior su posicionamiento sobre la autoridad del farmacéutico en la selección de productos farmacéuticos: intercambio terapéutico y sustitución¹³⁸. El texto, en líneas generales, no supone un cambio en su esencia, sino que se trata de una actualización al panorama actual, e incluye unas consideraciones en cuanto a los novedosos medicamentos biológicos y biosimilares.

La FIP establece dos puntualizaciones para proceder a la sustitución de los medicamentos biológicos: si los medicamentos contienen diferentes principios, se requiere conformidad por el facultativo prescriptor; y, además, se debe tener en cuenta la

133 Cfr. SANZ, María Jesús: “La SEF opina y su internacionalización se afianza en 2018”, *Actualidad en farmacología y terapéutica*, vol. 16, n.º 1, 2018, p. 8. Volveremos a referirnos posteriormente a la citada farmacóloga, pues ha efectuado un interesante análisis sobre el marco regulatorio de la sustitución e intercambiabilidad de los anticuerpos monoclonales en el territorio regulatorio europeo y estadounidense.

134 Vid. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BIOSIMILARES: *Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos*, Asociación Española de Biosimilares (BioSim) D.L., Madrid, 2019, p. 23.

135 Vid. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE: “NICE’s biosimilars position statement”. [online]. 2016. Disponible en la URL: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Biosimilar-medicines-position-statement-aug-16.pdf> [Con acceso el 14.01.2019].

136 *Ibid.*

137 *Ibid.*

138 Vid. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION. FIP Statement of Policy. Pharmacist’s authority in pharmaceutical product selection: therapeutic interchange and substitution. [online]. 2018. Disponible en la URL: https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=403&table_id [Con acceso el 14.01.2019].

composición completa del medicamento, es decir, considerar los excipientes.

V.4. Posicionamientos sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en Estados Unidos

Los Estados Unidos de América forman parte de la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), junto con la Unión Europea y Japón, por lo que consideramos necesario analizar la postura de la FDA sobre la intercambiabilidad y sustitución de este tipo de medicamentos especiales.

De acuerdo con la legislación norteamericana¹³⁹, el titular de cualquier medicamento biológico -incluyendo los medicamentos biosimilares-, en el momento de su registro puede aportar una serie de datos con el fin de demostrar su equivalencia con otro medicamento, de tal suerte que, si la autoridad sanitaria competente -la FDA- considera que se han cumplido los requisitos determinados reglamentariamente¹⁴⁰, se considerará que el nuevo medicamento es equivalente con el medicamento de referencia y, por tanto, podrá sustituirse por el farmacéutico comunitario sin contar con el consentimiento del médico prescriptor. Sin embargo, esta posibilidad todavía sigue figurando exclusivamente en el papel y, lamentablemente, no es una realidad.

V.5. Perspectiva de los profesionales sanitarios

Los farmacéuticos hospitalarios DORANTES y MONTES critican que las controversias y disputas en torno a la sustitución de los medicamentos biológicos haya emergido con un considerable retraso en el ámbito científico y sanitario. Cabe decir que nosotros nos unimos a la opinión de estos profesionales,

pues, como hemos tenido ocasión de comentar a lo largo de este artículo, las reticencias sobre el empleo de los biosimilares no surgieron cuando el mercado estaba monopolizado por los medicamentos de referencia, aun cuando «tratamientos se intercambiaban, por causas no siempre achacables a la bondad del producto, a su eficiencia o la mejora del paciente»¹⁴¹. En este mismo sentido también se ha postulado HERNÁNDEZ GARCÍA, quien opina que deben despejarse las discusiones y altercados que ya tuvieron lugar con la introducción de los medicamentos genéricos en nuestro país¹⁴², lo que trae a colación la significativa máxima del jurista Nicolás AVELLANEDA, «los pueblos que olvidan su historia están condenados a repetirla».

Los trabajos fundadores sobre la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares emergidos en el mundo académico sugerían a los profesionales sanitarios que actuaran con cautela, y que sus decisiones clínicas sobre prescripción, intercambiabilidad y sustitución no respondiesen a razones económicas, sino a otros criterios inherentes al propio paciente¹⁴³. En otras palabras, debido a que los medicamentos biosimilares presentan diferentes propiedades fisicoquímicas -incluyendo diferencias farmacocinéticas, v.gr., biodisponibilidad- con respecto a los medicamentos originales y debido a la ausencia de experiencia clínica suficiente, los expertos en el medicamento no defendían ni la intercambiabilidad ni la sustitución automática de este tipo de medicamentos¹⁴⁴. Efectivamente, la situación es considera-

141 Vid. DORANTES CALDERÓN, Benito; MONTES ESCALANTE, Inés M.: “Medicamentos biosimilares. Controversias...”, op. cit., p. 35.

142 En este sentido, es útil traer a colación las palabras vertidas por Greg PERRY, director general de la European Generics Association sobre la introducción de los medicamentos biosimilares en la Unión: «estamos viendo una repetición de los mismos argumentos que se objetaron hace 20 años cuando se comercializaron los primeros genéricos». Vid. ALMIRALL, Montserrat: “Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares”, JANO: Medicina y humanidades, vol. 1661, 2007, p. 38.

143 Cfr. CALVO HERNÁNDEZ, Begoña; ZÚÑIGA HERNÁNDO, Leire: “Sustitución e intercambiabilidad de medicamentos biosimilares”, *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, vol. 7, n.º 2, 2009, pp. 97-100. En el mismo sentido se manifestaron también un gran número de profesionales, vid., PÓVEDA ANDRÉS, José Luis; BOSÓ RIBELLES, Virginia: “Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria”, en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): Libro blanco de... op. cit. p. 228; KURKI, Pekka; AVENDAÑO-SOLA, Cristina; WOLFF-HOLZ, Elena; WEISE, Martina; EKMAN, Niklas; et. al.: “Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016”, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 5, n.º 2, 2016, pp. 74-83.

144 Cfr. SHARMA, Basant G.: “Manufacturing

139 Vid. U.S. Senate. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. [online]. Public Law 111-148 –Mar. 23, 2010 124 Stat. 703; p. 585. Disponible en la URL: <https://www.congress.gov/111/plaws/publ148/PLAW-111publ148.pdf> [Con acceso el 27.1.2019].

140 Entre otros requisitos, con el fin de demostrar la similitud entre medicamentos biológicos, se exige al solicitante aporte información suficiente que avale que el medicamento que se pretende registrar tenga una eficacia clínica análoga al medicamento de referencia. Además, si se requiere más de una administración para conseguir el objetivo terapéutico, se deberá demostrar que el intercambio del medicamento original por el biosimilar no contemple una disminución de la eficacia ni un perfil de seguridad (incluyendo reacciones de inmunogenicidad) menos favorable con respecto a la administración -sin variaciones- del medicamento biológico de referencia.

blemente diferente en el caso de los medicamentos genéricos, puesto que estos últimos sí que han demostrado ser bioequivalentes e intercambiables con los medicamentos de referencia, de ahí que los propios profesionales sanitarios reconozcan la necesidad de una regulación específica de la sustitución automática de los medicamentos biológicos, con vistas a garantizar la seguridad de los tratamientos farmacológicos que reciben los pacientes¹⁴⁵.

Posteriormente se han publicado algunos estudios en los que los autores se mostraban contrarios a la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos¹⁴⁶. Por otro lado, muchos científicos también se han opuesto a la sustitución automática de estos medicamentos¹⁴⁷. Por otro lado, algunos estudios también sugerían que el paciente debería continuar con el mismo tratamiento instaurado en el ámbito hospitalario una vez abandone dichas instalaciones¹⁴⁸.

De acuerdo con GARCÍA-ARIETA y BLÁZQUEZ, profesionales del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, las decisiones de intercambio terapéutico o intercambiabilidad de las heparinas de bajo peso molecular¹⁴⁹ se deberían efectuar idealmente caso por caso, dependiendo de

las características de cada producto¹⁵⁰, conclusión que podría extrapolarse al resto de medicamentos biosimilares.

Según una gran parte de la comunidad científica, para realizar la sustitución de los medicamentos biosimilares con las garantías adecuadas deben cumplirse dos condiciones: obtener el visto bueno del facultativo médico responsable de la prescripción¹⁵¹, y adquirir el consentimiento informado del paciente¹⁵², puesto que, de lo contrario no se podría certificar la trazabilidad de los tratamientos que reciben los pacientes. Otros profesionales sanitarios consideran que para que los programas de intercambio terapéutico de medicamentos biológicos sean efectivos también deben implicarse los farmacéuticos¹⁵³. En cambio, algunos economistas consideran que sería necesario trabajar con parámetros farmacoeconómicos, como los años de seguridad del paciente (PSY)¹⁵⁴.

Desde el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS se proclama que desde esta institución se pretende proteger la salud de los pacientes, como bien protegido por el orden Constitucional, así pues, se oponen a «generar una política de sustitución que puedan poner en riesgo la seguridad y la eficacia de los medicamentos o ponga en duda la consistencia del sistema»¹⁵⁵.

challenges for biosimilars—the process defines the product.”, European Journal of Hospital Pharmacy Practice, vol. 13, 2007, p. 54; SITTE, Harald H: “Biologicals, biosimilars, drug substitution: a mandatory sequence?”, European Journal of Hospital Pharmacy, vol. 13, n.º 1, 2007, pp. 49-51.

145 *Vid.*, NOWICKI, Michal: “Basic facts about biosimilars”, Kidney & Blood Pressure Research, vol. 30, 2007, p. 270.

146 En este sentido, *vid.*, CAÑAS MENDO, José Manuel: “Biosimilares, aspectos específicos y situación actual”, Pharmatech, vol. 4, 2013, p. 80.

147 *Vid.*, LÓPEZ-PÚA, Yolanda; RUIZ, Sol; CALVO, Gonzalo: “Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo”, BioPharmaceuticals, vol. 2, n.º 3, 2013, p. 28; TSIFTSOGLU, Asterios S.; TROUVIN, Jean Hugues; CALVO, Gonzalo; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol: “Demonstration of Biosimilarity...” op. cit., p. 484; MONTEAGUDO MARTÍNEZ, [Nuria], ROMERO MACÍAS, [Juan Ramón]; TEJADA CIFUENTES, [Francisco]: “Medicamentos biosimilares”, op. cit.; MINGHETTI, Paola; ROCCO, Paolo; CILURZO, Francesco; DEL VECCHIO, Lucia; LOCATELLI, Francesco: “The regulatory framework of biosimilars in the European Union”, Drug Discovery Today, vol. 17, n.º 1-2, 2012, pp. 63-70.

148 *Cfr.* CALVO HERNÁNDEZ, Begoña; ZÚÑIGA HERNÁNDO, Leire: “Sustitución e intercambiabilidad...”, op. cit., p. 100.

149 Como hemos comentado previamente, las heparinas de bajo peso molecular son un tipo peculiar de medicamentos biosimilares debido a que son medicamentos producidos por métodos no biotecnológicos, y aunque su estructura molecular es de carácter tridimensional, no adquiere tanta complejidad como la presente en los anticuerpos monoclonales.

150 *Cfr.* BLÁZQUEZ PÉREZ, Antonio; GARCÍA-ARIETA, Alfredo: “Regulatory considerations for generic or biosimilar low molecular weight heparins”, Current drug discovery technologies, vol. 9, n.º 2, 2012, p. 141.

151 Efectivamente, un facultativo médico debe responsabilizarse no sólo de la prescripción de los tratamientos, sino también de las decisiones relativas al intercambio terapéutico. *Vid.* RUIZ [ANTÚNEZ], Sol; CALVO, Gonzalo: “Similar biological medicinal products: lessons learned and challenges ahead”, Journal of Generic Medicines, vol. 8, n.º 1, 2011, p. 12; GRAMPP, Gustavo; RAMANAN, Sundar: “The Diversity of Biosimilar Design and Development: Implications for Policies and Stakeholders”, BioDrugs, vol. 29, n.º 6, 2015, pp. 366,370.

152 *Cfr.* MINGHETTI, Paola; ROCCO, Paolo; CILURZO, Francesco; DEL VECCHIO, Lucia; LOCATELLI, Francesco: “The regulatory framework...”, op. cit., p. 70; AGUSTÍ ESCASANY, Antònia; RODRÍGUEZ CUMPLIDO, Dolores: “Biosimilares: una realidad...”, op. cit., p. 19.

153 *Cfr.* CORNES, Paul: “The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine”, Targeted Oncology, vol. 7, S1, 2012, p. 65.

154 *Vid.* CHAUHAN, Deven; TOWSE, Adrian; MESTRE-FERRANDIZ, Jorge: “The market for biosimilars: evolution and policy options”, OHE Briefing, vol. 45, 2008, pp. 1-22.

155 *Vid.*, HERNÁNDEZ GARCÍA, César: “Mitos y realidades...”, op. cit., p. 352.

Hasta la fecha, disponemos de una dilatada experiencia clínica en relación a los medicamentos biosimilares, a pesar de su baja tasa de penetración en la Unión Europea¹⁵⁶. En este sentido, disponemos de estudios de gran calidad que avalan que, en el caso de los principios activos adalimumab¹⁵⁷, epoetina¹⁵⁸, etanercept¹⁵⁹, filgastrim¹⁶⁰, entre otros, el intercambio de los medicamentos de referencia por sus respectivos biosimilares no compromete ni la seguridad ni la eficacia del tratamiento¹⁶¹. Recordemos que en opinión de CALVENTE este tipo de ensayos serían necesarios para autorizar la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos¹⁶². Sin embargo, algunos autores critican que la evidencia científica disponible todavía resulta insuficiente, pues al no evaluar cambios múltiples entre los medicamentos de referencia

y biosimilares, ni la transición entre un biosimilar y el medicamento de referencia, no se evalúa el escenario cotidiano de la terapéutica¹⁶³.

En este sentido, merece la pena reseñar los resultados de dos metaanálisis recientes. El primero de ellos incluyó a más de 12.000 pacientes reclutados en 58 ensayos clínicos aleatorizados que recibieron tratamientos con filgastrim o epoetina alfa u hormona del crecimiento¹⁶⁴. Este estudio concluyó que, aun teniendo en cuenta los datos de farmacovigilancia, el intercambio terapéutico de los medicamentos de referencia con los principios activos anteriormente mencionados por sus respectivos biosimilares no se asocia a problemas de seguridad. Más interesante nos ha resultado otro estudio, pues es más reciente, incluye un mayor tamaño muestral y sus conclusiones son más jugosas. Este segundo estudio¹⁶⁵ incluyó un total de noventa estudios en los que se evaluaron 14 indicaciones terapéuticas diferentes en más de 14.000 sujetos. El último estudio citado concluyó que el intercambio terapéutico entre los medicamentos biológicos -sean biosimilares o no- que contienen filgastrim, etanercept, adalimumab, epoetina, eritropoyetina o somatropina como principios activos resulta adecuado, pues no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia y seguridad (incluyendo el riesgo de inmunogenicidad) de los tratamientos que fueron instaurados en los pacientes.

En este orden de cosas, DÍAZ GARCÍA y DÍAZ PERDIGÓN recuerdan que los medicamentos biosimilares son indudablemente intercambiables con sus respectivos medicamentos de referencia, pues afirman que los criterios que gobiernan la intercambiabilidad son estables y responden a criterios científicos¹⁶⁶ y, finalmente afirman que: «los riesgos de cambiar el medicamento de referencia por el biosimilar son teóricos y no soportados por la evidencia de datos de

156 SABRIDO BERMÚDEZ considera que el principal obstáculo que impide el empleo de los biosimilares en el mercado es la ausencia de un plan de fomento de estos medicamentos. Cfr. SABRIDO BERMÚDEZ, Roberto: "Transparencia y medicamentos biosimilares", *op. cit.*, p. 64.

157 *Vid.*, entre otros, los ensayos clínicos aleatorizados citados en: ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel: "Medicamentos Biosimilares: la visión del reumatólogo clínico (actualización)", en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de... op. cit.*, pp. 149-174.

158 *Vid.* GARCÍA-FONCILLAS, Jesús; ARMELLINI, Adriana; VICENTE, Pilar: "Medicamentos biosimilares: la visión del oncólogo clínico", en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de... op. cit.*, pp. 37-60.

159 *Vid.*, por ejemplo, los ensayos clínicos citados en: HERNÁNDEZ GARCÍA, César, "Sustitución e intercambiabilidad...", *op. cit.*, p. 106 y ss.

160 En 2017, es decir, sólo cuatro años después de la autorización en la Unión Europea de los primeros anticuerpos monoclonales biosimilares un ensayo clínico demostró que el intercambio del medicamento de referencia -Remicade®- por sus biosimilares -Inflectra® y Remsima®-. *Vid.* VESELY, Richard; RICHARDSON, Peter: "The switch to infliximab biosimilars", *The Lancet*, vol. 389, n.º 10086, 2017, p. 2268. Además, previamente ya existían evidencias que apuntaban a la intercambiabilidad de estos medicamentos, *vid.*, ESTÉVEZ, Mónica; DE LA FUENTE, Adolfo; IGLESIAS, Rebeca; DE OÑA, Raquel; SOLÓRZANO, Silvia; TOMÁS, José Francisco: "Primera experiencia en España de uso de biosimilar de factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF), Zarzio®, para la movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica", *BioPharmaceuticals* vol. 2, n.º 3, 2013, pp. 7-13; SÁNCHEZ, Piva: "Seguridad y eficacia de G-CSF biosimilar en la movilización de progenitores hematopoyéticos", en *Biosimilares: seguridad, eficacia...*, *op. cit.*, pp. 8-10; GARCÍA-FONCILLAS, Jesús; ARMELLINI, Adriana; VICENTE, Pilar: "Medicamentos biosimilares: la...", *op. cit.*, pp. 176-185.

161 *Vid.* HONORATO-PÉREZ, Jesús: "Evidencia clínica sobre intercambio terapéutico en medicamentos de origen tecnológico", *Biopharmaceuticals* vol. 2, n.º 3, 201, pp. 14-19; y más recientemente, KURKI, Pekka; AVENDANO, Cristina; WOLFF-HOLZ, Elena; WEISE, Martina; EKMAN, Niklas, *et. al.*: "Roundtable on biosimilars..." *op. cit.*, pp. 74-83.

162 Cfr. CALVENTE CESTAFE, Natividad: "Los medicamentos biológicos...", *op. cit.*, p. 90.

163 Cfr. ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel: "Medicamentos Biosimilares: la...", *op. cit.*, pp. 160-165.

164 *Vid.* EBBERS, Hans C.; MUENZBERG, Michael; SCHELLEKENS, Huub: "The safety of switching between therapeutic proteins", *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 12, n.º 11, 2012, pp. 1473-1485.

165 *Vid.* COHEN, Hillel P.; BLAUVELT, Andrew; RIFKIN, Robert M.; DANESE, Silvio; GOKHALE, Sameer B.; WOOLLETT, Gillian: "Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes", *Drugs*, vol. 78, n.º 4, 2018, pp. 463-478.

166 *Vid.* DÍAZ GARCÍA, Juan Miguel; DÍAZ PERDIGÓN, Teresa: *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Cinfa, Pamplona, 2017, p. 65.

seguridad obtenidos en el mundo real»¹⁶⁷. Sin embargo, el debate acerca de la “Orden de no sustitución” se mantiene vivo entre el sector de los profesionales de la salud, pues existen voces (entre ellos, el reumatólogo ABAD HERNÁNDEZ) que reivindican que la controvertida “Orden de no sustitución” debe aplicarse en todos los ámbitos asistenciales¹⁶⁸, mientras que otros (determinados farmacéuticos hospitalarios, entre ellos, el anterior y actual presidente de la SEFH) consideran que la disposición normativa citada es aplicable sólo a las oficinas de farmacia¹⁶⁹.

Recientemente, la profesora SANZ ha postulado que el principal problema en torno a la intercambiabilidad de medicamentos biosimilares es la demostración del mantenimiento del perfil beneficio/riesgo a largo plazo¹⁷⁰. Esto es debido a que la industria farmacéutica, a lo largo del tiempo, ha introducido e introducirá modificaciones en el proceso de fabricación de los medicamentos biosimilares¹⁷¹. Como hemos comentado previamente, «el producto es el proceso» y, por ello, se debe asegurar que la relación riesgo/beneficio de las nuevas versiones de los medicamentos biosimilares es idéntica con la de las versiones iniciales, con el objeto de garantizar que el intercambio terapéutico sea seguro. En este sentido, SANZ afirmó que: «en la fase de post autorización de productos biosimilares aprobados por la UE, aun

no se han detectado problemas referentes a la inmunogenicidad post-autorización»¹⁷², por lo que entendemos que la industria farmacéutica controla adecuadamente los cambios en los procesos que llevan a cabo y que estas variaciones no tienen un impacto clínico en cuanto a la intercambiabilidad terapéutica.

En conclusión, podemos afirmar que, dada la evidencia científica generada en los últimos años sobre estos aspectos, incluso disponemos estudios que avalan la seguridad y eficacia en el intercambio de medicamentos de naturaleza biológica, gran parte de las controversias y disputas en torno a la introducción y empleo de los biosimilares en la práctica clínica diaria difícilmente responden a criterios científicos¹⁷³, y de acuerdo con GIRAULT y colaboradores, este debate debe ponerse fin¹⁷⁴. Por tanto, decidimos explorar los estudios doctrinales, así como la jurisprudencia emanada de los tribunales de nuestro suelo para encontrar una justificación al gran reto que supone convertir la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en una realidad.

V.6. Opinión doctrinal

Como hemos anticipado previamente, los medicamentos biosimilares tienen unas características peculiares que hacen preciso su consideración dentro de una unidad independiente de los medicamentos especiales, concretamente dentro de los medicamentos biológicos. DORREGO DE CARLOS critica que el legislador español haya intentado adaptar la legislación de los medicamentos genéricos a la regulación de estos medicamentos, una actuación absurda dadas

167 Vid. DÍAZ GARCÍA, Juan Miguel; DÍAZ PERDIGÓN, Teresa: *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Cinfa, Pamplona, 2017, p. 67.

168 Cfr. ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel: “Medicamentos Biosimilares: la...”, *op. cit.*, p. 159.

169 Cfr. MERINO, Vicente; CALLEJA, Miguel Ángel: “Medicamentos Biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de... op. cit.*, p. 214. El anterior presidente de la SEFH fue más cauteloso en sus declaraciones, y no se postuló explícitamente acerca del ámbito de aplicación de la Orden SCO/2874/2007; sin embargo, sí que indicó que en el ámbito hospitalario el intercambio terapéutico es regulado por las comisiones hospitalarias pertinentes y, por tanto, «no puede considerarse una sustitución automática». Vid. PÓVEDA ANDRÉS, José Luis; BOSÓ RIBELLES, Virginia: “Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria”, en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): *Libro blanco de... op. cit.* pp. 225-226

170 Cfr. SANZ, María Jesús: “Intercambiabilidad de anticuerpos biosimilares EMA vs FDA”, *Actualidad en farmacología y terapéutica*, vol. 16, n.º 1, 2018, p. 15.

171 Existen estudios en los que analizan los cambios realizados por los laboratorios que comercializan los medicamentos biosimilares. Por ejemplo, para los biosimilares de segunda generación, es decir, anticuerpos monoclonales, *vid.*, VÉZÉR, Balázs; BUZÁS, Zsuzsanna; SEBESZTA, Miklós; ZRUBKA, Zsombor: “Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents”, *Current Medical Research and Opinion*, vol. 32, n.º 5, 2016, pp. 829-834.

172 Cfr. SANZ, María Jesús: “Intercambiabilidad de anticuerpos...”, *op. cit.*, p. 15.

173 De acuerdo con RUÍZ ANTÚNEZ, la divergencia entre las políticas de intercambiabilidad y sustitución dentro de los diferentes países de nuestro entorno regulatorio responderían posiblemente a motivos políticos. Pues, como representante de la AEMPS afirma que «los reguladores creemos que científicamente no habría problema para que un paciente determinado pase a ser tratado con un biosimilar autorizado pero es una decisión que corresponde al médico-paciente». *Vid.*, ARGANDA, Carlos. Los inicios de los biosimilares fueron complicados, *Diariofarma*. [online]. 2016. Disponible en la URL: <https://www.diariofarma.com/2016/11/02/los-inicios-los-biosimilares-fueron-complicados> [Con acceso el 17.02.2019].

174 *Vid.* GIRAULT, Danièle; TROUVIN, Jean-Hugues; BLACHIER-POISSON, Corinne; GARY, François; LALOYE, Didier, *et. al.*: “Biosimilars: from Technical to Pharmacoeconomic Considerations”, *Thérapie*, vol. 70, n.º 1, 2015, p. 54. Concretamente, los autores concluyen lo siguiente: «Eventually, the scientific data collected will show whether the precautionary measures that prohibit automatic substitution or interchangeability between biosimilars and reference products, currently proposed, should be maintained or can be lifted».

las diferencias abismales entre estos dos grupos de medicamentos reconocidos por nuestro ordenamiento. En este mismo sentido, ciertos juristas consideran que la regulación de estos medicamentos presenta numerosas lagunas, por lo que se requiere una reforma de la misma¹⁷⁵. Concretamente, SÁNCHEZ FIERRO considera que los siguientes aspectos requieren una regulación normativa adecuada:

a) Regular los factores a contemplar para la intercambiabilidad.

b) Definir qué ha de entenderse por continuidad en el tratamiento.

c) Establecer el procedimiento de notificaciones entre médicos y farmacéuticos.

d) Informar al paciente de las decisiones que afecten a su tratamiento.

e) Garantizar la equidad en el acceso de los pacientes a los biológicos, con independencia del lugar en que vivan»¹⁷⁶.

Un sector doctrinal, representado por LOMAS HERNÁNDEZ, opina que una de las cuestiones relevantes en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares radica en delimitar el ámbito de aplicación de la “Orden de no sustitución”¹⁷⁷. En esta línea, la jurista Beatriz

COCINA opina que la interpretación sobre el ámbito de aplicación del art. 89 TRLGURMPS y, por tanto, de la citada Orden Ministerial, no debe realizarse en una ley futura, sino que propone la propia modificación de la normativa vigente¹⁷⁸. Sin embargo, DORREGO DE CARLOS considera que esta cuestión es irrelevante, pues, en su opinión, la Orden SCO/2874/2007 es aplicable exclusivamente al ámbito de la farmacia comunitaria, y no de la farmacia hospitalaria¹⁷⁹. En este mismo sentido se ha postulado OCHAGAVÍAS¹⁸⁰. De acuerdo con ABELLÁN-GARCÍA, la Orden de no sustitución «*proyecta también sus efectos sobre la farmacia hospitalaria, en cuanto que sus motivaciones de fondo obedecen a razones de seguridad y eficacia de los tratamientos, que deben salvaguardarse en todos los ámbitos asistenciales [...]*»¹⁸¹. Asimismo, el citado jurista también desaconseja la sustitución de los medicamentos una vez iniciado el tratamiento debido a cuestiones de índole sanitario¹⁸², e incluso muestra su preocupación de las presiones económicas en las decisiones efectuadas en cuanto a la intercambiabilidad de medicamentos biológicos en el entorno hospitalario, pues a todas luces, el Sistema Nacional de Salud se encuentra en un estado deficitario.

El letrado DORREGO DE CARLOS también sugiere la no sustitución de los medicamentos biológicos en el ámbito hospitalario en tanto que, en el ámbito hospitalario, en aras de proteger al paciente, debe aplicar también el principio de no sustitución de obligado cumplimiento en el resto de los ámbitos asistenciales. En definitiva, en palabras del citado abogado, «*cualquier modificación o cambio del medicamento biológico utilizado sea objeto de una*

175 Cfr. DORREGO DE CARLOS, Alberto: “El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares en España: realidad actual, propuestas y perspectivas”, en PÍ CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de... op. cit.*, p. 60; SUÁREZ [FERNÁNDEZ], Juan: “Presente y futuro del medicamento biosimilar”, *El Global*, 2018, p. 33.

176 Vid. SÁNCHEZ FIERRO, Julio: “El marco regulatorio...”, *op. cit.* En términos similares, *vid.*, SÁNCHEZ FIERRO, Julio: “El marco regulatorio...”, *op. cit.*, pp. 202 y ss., donde reclama también regulación en otros aspectos específicos, como la identificación inequívoca de los medicamentos biosimilares, lo cual requiere una actualización de las disposiciones en materia de farmacovigilancia y trazabilidad, etc. Asimismo, el citado jurista también considera esencial que en la historia clínica del paciente se deje constancia del tratamiento singular que recibe el paciente.

177 De acuerdo con el citado jurista, si la Orden SCO/2874/2007 es de aplicación en todos los ámbitos asistenciales, «*no resultaría factible la sustitución del tratamiento con medicamentos biológicos, y por tanto, habría que articular procedimientos administrativos específicos para la adquisición de estos medicamentos biológicos de marca que, por esta vía, pasarían a adquirir la condición de productos singularizados*». Vid. LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente: “La legalidad de...”, *op. cit.*; LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente, “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.

178 Cfr. RODRÍGUEZ, Carlos B., “Expertos en derecho...”, *op. cit.*

179 *Ibid* pp. 72-73.

180 Cfr. OCHAGAVÍAS COLÁS, José Ignacio: “Los Medicamentos Biosimilares Ante El Espejo: ¿Una solución en clave de Equidad y de Costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos”. *Derecho y Salud* vol. 25, n.º Extra 1, 2015, p. 156.

181 Vid. ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Situación regulatoria de los medicamentos biotecnológicos y de los denominados biosimilares. *Fundación Salud 2000* (Ed.). [online]. Informe del experto n.º 1, 2011. Disponible en la URL: <http://www.fundacionmercksalud.com/informe-de-experto/no-1-situacion-regulatoria-de-los-medicamentos-biotecnologicos-y-de-los-denominados-biosimilares/> [Con acceso el 18.02.2019]; ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Conflictos de intercambiabilidad... *op. cit.*;

182 Cfr. ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Situación regulatoria de... *op. cit.*

decisión individualizada del médico»¹⁸³. En este mismo sentido se ha manifestado en diversas ocasiones FAUS SANTASUSANA, pues ya afirmó que la normativa sectorial tiene por objeto «*respetar el criterio de los médicos prescriptores y de los pacientes que han consentido someterse a cierto tratamiento farmacológico*», es decir, se ha dictado conforme a la jurisprudencia del Alto Tribunal que propugna la libertad de prescripción de los facultativos médicos, así como al amparo de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹⁸⁴. Además, el citado jurista no se mantuvo neutral a la modificación del contenido de la página web de la AEMPS en torno a los medicamentos no sustituibles por el farmacéutico -asunto ya comentado en el epígrafe V.3.1.2.-, pues defendió el respeto a la libertad de la prescripción médica, pues explicó que «*sustituir productos [en el ámbito hospitalario] sin más, sin autorización del prescriptor e incluso del propio paciente, sería del todo inaceptable*»¹⁸⁵, acaso previamente llegó a certificar que «*cada medicamento debe ser considerado como una opción clínica disponible*»¹⁸⁶, en tanto en cuanto que en ningún caso son sustituibles. Es más, Faus y Molliner también criticaron que el Tribunal Català de Contractes del Sector Públic (TCCSP) habilitase a que los centros hospitalarios a seleccionar la adquisición de medicamentos bajo la consideración que constituyen la oferta más ventajosa desde el punto de vista económico¹⁸⁷.

Para el abogado SÁNCHEZ FIERRO la regulación de los medicamentos biosimilares debe ser reformada, como hemos comentado previamente. Entre sus reivindicaciones, destaca la necesidad de un marco regulatorio que evite que la sustitución de los medicamentos biológicos se realice por razones

exclusivamente económicas¹⁸⁸, pues, en su opinión y, en virtud del principio de justicia, debe prevalecer el precepto constitucional del derecho a la protección de la salud o, en otras palabras, la libertad de prescripción médica y el consentimiento del paciente deben prevalecer frente a los costes de los tratamientos farmacológicos.

Además, en el asunto que nos ocupa, otro de los derechos que se ven quebrantados por la política de racionalización del gasto público en el ámbito farmacéutico también guarda relación con el art. 43 de nuestra carta magna, es decir, debido a la sustitución automática de medicamentos biológicos en función de las disparidades en las políticas de racionalización del gasto público en función de las Comunidades Autónomas donde residen los pacientes, se está vetando el acceso a la globalidad de la prestación farmacéutica en condiciones de igualdad en nuestro territorio¹⁸⁹, aun cuando los Tribunales hayan afirmado que se trata de un derecho que no tiene carácter de «*absoluto e incondicionado*»¹⁹⁰. Siguiendo al jurista FAUS SANTASUSANA:

*«Los tribunales reconocen de forma generalizada que el derecho de los pacientes a ser tratados, con cargo a fondos públicos, utilizando un medicamento que ha sido incluido en la prestación farmacéutica de Sistema Nacional de Salud y que ha sido prescrito por un facultativo perteneciente a dicho Sistema es un derecho que sólo puede quedar limitado por medidas administrativas que cuenten con la necesaria cobertura legal.»*¹⁹¹

V.7. Visión de los Tribunales españoles

V.7.1. Financiación pública de medicamentos biosimilares

Siguiendo al jurista LARIOS RISCO, las Administraciones sanitarias inicialmente se ocuparon de

183 *Ibid* p. 73.

184 BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002.

185 *Vid.* FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Sustitución y selección de medicamentos en los hospitales”. *El Global*. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://www.elglobal.net/editorial-opinion/con-la-venia/sustitucion-y-seleccion-de-medicamentos-en-los-hospitales-IY1742794> [Con acceso el 28.09.2018].

186 *Cfr.* FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Equivalentes terapéuticos. Los medicamentos biológicos no sustituibles no deben agruparse en un mismo lote”. *Cuadernos de derecho farmacéutico*, vol. 44, 2013, p. 17; FAUS SANTASUSANA, Jordi; MOLINER BERNADES, Xavier: “No definitivo a las ATE’s. Los medicamentos distintos no deben agruparse en un mismo lote”. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 64, 2018, p. 11.

187 *Ibid*, p. 12.

188 *Vid.* SÁNCHEZ FIERRO, Julio: “El marco regulatorio...”, *op. cit.*

189 *Vid.*, por todas, la Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Aragón, Sala de lo Contencioso, Sección 1ª, de 12 de febrero de 2013, rec. 81/2013, Pte: Juan Carlos Zapata Hajar, así como la jurisprudencia citada en la misma.

190 *Vid.* Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Castilla y León, Sala de lo Social, Sección 1ª, de 5 de octubre de 2007, rec. 1355/2007, Pte: Rafael Antonio López Parada, FD 2º, § 5.

191 *Vid.* FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Equivalentes terapéuticos. Los...”, *op. cit.*, p. 16, especialmente la jurisprudencia señalada por este jurista.

regular las garantías sanitarias mínimas que deben cumplir los medicamentos con objeto de tener un efecto beneficioso sobre la salud de los ciudadanos. No obstante, las técnicas de intervención administrativa han evolucionado como respuesta a la situación de déficit económico a nivel mundial, «*adquiriendo especial protagonismo aquellas que inciden sobre la financiación pública de los medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud*»¹⁹². Las decisiones de financiación pública de los medicamentos biosimilares, así como la asignación de su precio, son críticas, puesto que son medicamentos de un coste elevadísimo.

La jurisprudencia ha reiterado en numerosas ocasiones la legalidad de la formación de conjuntos en los que se incluyen medicamentos biosimilares en el contexto del sistema de precios de referencia¹⁹³ como un mecanismo de regulación -o mejor, dicho, de racionalización- del precio de los medicamentos financiados con fondos públicos.

Las Sentencias del TSJM, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 8ª, de 22 de enero de 2014, rec. 901/2012 y 902/2012, Pte: Miguel Ángel Vegas Valiente¹⁹⁴, resuelven los recursos interpuestos por Farmaindustria contra la resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de 28 de diciembre de 2011, que determinó los nuevos conjuntos de medicamentos de ámbito hospitalario, así como sus precios de referencia. El TSJM desestimó los recursos por diferentes razones. Desde nuestro punto de vista, la solución al conflicto se encontraba en la propia Legislación Farmacéutica, pues, las Sentencias citadas recuerdan que, de acuerdo con la LGURMPS -norma vigente en el momento del pronunciamiento judicial-, la formación de los conjuntos no se ve limitada por el proceso de fabricación de los medicamentos en cuestión o, en otras palabras, los conjuntos pueden formarse con medicamentos procedentes de síntesis química o medicamentos fabricados a partir de sistemas biológicos¹⁹⁵, aunque la normativa imponía una limitación: la existencia de

un medicamento genérico o biosimilar en el conjunto, aunque los medicamentos biológicos no sean sustituibles automáticamente por el farmacéutico.

La Sentencia del TSJM, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 8ª, de 4 de diciembre de 2014, rec. 40/2013, Pte: María Jesús Vegas Torres¹⁹⁶, desestima el recurso presentado por Merck contra la Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de 28 de diciembre de 2011. La parte actora argumentaba que el medicamento Sai-zen® no es biosimilar de producto de referencia alguno y, por tanto, su inclusión en los conjuntos no era una medida ajustada a Derecho. Sin embargo, el Alto Tribunal, de acuerdo con la jurisprudencia emanada por la misma Sección 8ª, confirma que la legitimidad de la formación de conjunto de referencia de medicamentos que contienen hormona del crecimiento como principio activo radica en el art. 93.4 LGURMPS y concluye que es «*posible la existencia de conjuntos de referencia de medicamentos no intercambiables*»¹⁹⁷. No obstante, hay que tener en cuenta que el Alto Tribunal reconoce la complementariedad entre el sistema de precios de referencia, regulador de la financiación pública de los medicamentos, y las agrupaciones homogéneas de presentaciones comerciales, que fijan las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos. Por tanto, el TSJM considera inadmisibile la integración de biosimilares de Saizen en una agrupación homogénea, puesto que, como hemos anticipado, para el Tribunal son «*medicamentos no intercambiables*».

V.7.2. Contratos del sector público

La Sentencia firme del Tribunal Superior de Justicia de las Islas Baleares (en adelante, TSJIB), Sala de lo Contencioso, Sección 1ª, de 25 de marzo de 2015, rec. 58/2015, Pte: Fernando Socías Fuster¹⁹⁸, se dictó como consecuencia de la impugnación del laboratorio farmacéutico Italfarmaco, S.A., contra los Pliegos que regulan el Acuerdo Marco para la adquisición de medicamentos en los hospitales de la red sanitaria de las Islas Baleares, y de forma específica, se recurría la configuración del lote n.º 71, que estaba

192 Vid. LARIOS RISCO, David: “La prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud: fijación de precios, financiación pública y copago” en PALOMAR OLMEDA, A.; CANTERO MARTÍNEZ, J. (Eds.) *Tratado de Derecho Sanitario*, vol. 2, Cizur Menor (Navarra), 2013, p. 642.

193 Cfr. *Ibid.*, p. 645.

194 Estas dos sentencias *a priori* no son firmes, puesto que frente a ellas cabe recurso de casación ante el TS. Sin embargo, hasta la fecha no se ha producido ningún pronunciamiento sobre este extremo.

195 Vid. FD 4º.

196 La citada Sentencia *a priori* no es firme, puesto que frente a ellas cabe recurso ordinario de casación. Sin embargo, no tenemos conocimiento sobre un pronunciamiento por parte de la Sala Tercera del TS en torno a este asunto.

197 Vid. FD 5º y 6º.

198 Vid. los comentarios de la citada sentencia en FAUS SANTASUSANA, Jordi; MAREMA CASELLAS Mercè: “El medicamento en...” *op. cit.*, pp. 27-28.

constituido por medicamentos que contenían como principio activo “factores estimulantes de colonias INY”, que tendrían una equivalencia con 300 mg de filgrastim.

El Tribunal afirma que los medicamentos que conforman el lote n.º 71 son no sustituibles en el acto de dispensación de acuerdo con la normativa sectorial, pero razona que no existe un corpus legislativo que impida que los medicamentos objeto de aplicación de la Orden SCO 2874/2007 no puedan incluirse dentro de un mismo lote en los procesos de adquisición de medicamentos por las administraciones sanitarias¹⁹⁹. Concluyen los magistrados que la Administración ha actuado de conformidad a la ley y al derecho, pues amparándose en la discrecionalidad técnica «ha agrupado dentro de un lote una serie de medicamentos equivalentes en términos terapéuticos»²⁰⁰.

La Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Andalucía (en adelante, TSJA) con sede en Sevilla, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 1ª, de 24 de junio de 2015, rec. 319/2014, Pte: María Luisa Alejandre Durán²⁰¹, resuelve un recurso interpuesto por Biogen idea iberia S.L. contra la Resolución del TARCJA de 12 de marzo de 2014 por la que se estima parcialmente el recurso especial en materia de contratación contra el Pliego de Cláusulas Administrativas Particulares, el Pliego de Prescripciones Técnicas del Acuerdo Marco de homologación para selección de principios activos para determinadas indicaciones del Catálogo de Bienes y Servicios del Servicio Andaluz de Salud, procedimiento abierto Expediente A.M. 4001/13, pues argumenta el actor recurrente, entre otros motivos, que el lote 20 -conformado por medicamentos con dos principios activos de origen biológico: natalizumab y fingolimod- es contrario a la Ley 10/2013, de 24 de julio, que modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

El Tribunal andaluz reconoce que la Legislación Farmacéutica no restringe la formación de los lotes de medicamentos, sino que, en su caso, tan sólo es de aplicación el Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público (en

adelante, TRLCSP)²⁰², concretamente el art. 86.3., que habilita la división del contrato en lotes, siempre que éstos sean susceptibles de manejo o aprovechamiento independiente y, además, que constituyan una unidad funcional, o bien, en los casos en los que la naturaleza del contrato exija la propia división²⁰³. En definitiva, el Tribunal estima que la agrupación de medicamentos equivalentes -desde el punto de vista farmacoterapéutico- pueden formar parte de un mismo lote²⁰⁴.

Sin embargo, la Sala Tercera, de lo Contencioso-administrativo del TS, en Sentencia de 29 de enero de 2018, rec. de casación 2565/2015, Pte: Antonio Jesús Fonseca-Herrero Raimundo, se opone a las consideraciones del TSJA y anula la Sentencia anteriormente citada, pues el Alto Tribunal entiende que en el Acuerdo Marco 4001/13 se transgrede el art. 86.3 TRLCSP, en tanto que el lote 20 se ha constituido al margen de las agrupaciones admitidas por la legislación sectorial: conjuntos y agrupaciones homogéneas. Afirman los magistrados:

«[...] la lógica de la regulación sanitaria impone como más correcta la interpretación del órgano de contratación, identificando para la elaboración de lotes el principio activo y no las aplicaciones terapéuticas o los efectos, como pretende el recurrente, que, además de estar abiertas a interpretación, no implican intercambiabilidad, pues suponen la existencia de distintos efectos secundarios, excipientes, etc [sic], que pueden y deben ser tenidos en cuenta en el momento de la adquisición del medicamento.»²⁰⁵

En conclusión, el TS establece una doctrina jurisprudencial firme con relación a la agrupación de medicamentos en los lotes de cara a los concursos del sector público: los lotes deben contener medicamentos que contengan, al menos, el mismo principio activo y la misma vía de administración²⁰⁶. Dado que

199 Vid. FD 3º, § 3 y ss.

200 Vid. FD 3º, § 11 y ss.

201 Esta sentencia no es firme en tanto en cuanto que frente a ella cabe recurso de casación. Sin embargo, hasta la fecha, no el TS no ha admitido a trámite el recurso correspondiente.

202 Vid. FD 4º, § 2.

203 Un sector doctrinal ha determinado que, en el caso concreto de los medicamentos biológicos, el objeto o la naturaleza del contrato no permite la división del mismo en lotes. Cfr. FAUS SANTASUSANA, Jordi; MOLINER BERNADES, Xavier: “No definitivo a...”, *op. cit.*, p. 10.

204 Vid. FD 5º.

205 Vid. FD 3º.

206 Sin embargo, la doctrina entiende que «La aplicación de este criterio en la actualidad es cuestionable debido a la modificación de la regulación de los lotes en la LCSP [...] podría razonablemente sostenerse que si la naturaleza del contrato es criterio suficiente para no dividir el objeto del contrato en lotes, es también un criterio válido para definir la naturaleza

el lote 20 del Acuerdo Marco 4001/13 no divide a los medicamentos de acuerdo con esos criterios, sino que se basa en otros diferentes, el Alto Tribunal decide anular el citado lote.

La Sentencia del TSJM, Sala de lo Contencioso, Sección 3ª, de 24 de septiembre de 2015, rec. 673/2014, Pte: María del Pilar Maldonado Muñoz, se originó a raíz de un recurso presentado por la patronal de la industria farmacéutica española contra la resolución n.º 159/2014, del Tribunal Administrativo de Contratación Pública de la Comunidad de Madrid (en adelante, TACPM), de 17 de Septiembre de 2014 contra una resolución del TACPM por la que se desestimaba el recurso especial en materia de contratación interpuesto contra el acuerdo marco convocado por el Servicio Madrileño de Salud (“SMS”) para el suministro de medicamentos cuyo principio activo es somatropina²⁰⁷.

Afirma el citado Tribunal, en línea con el TACPCM²⁰⁸ que «*el hecho de que los medicamentos autorizados que contienen Somatropina no sean sustituibles en su dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor* [de acuerdo con el art. 86.4 LGURMPs y la Orden de no sustitución], *en nada impide que dichos medicamentos sean susceptibles de licitación pública de acuerdo con la normativa de contratos administrativos*»²⁰⁹, pues «*las hipotéticas sustituciones que hubiera de realizarse debería autorizarse por el citado Comité Asesor, formado por médicos expertos en las patologías relacionadas con la hormona del crecimiento y no por la oficina de farmacia*»²¹⁰. Es decir, tanto el TSJM como el TACPCM consideran que la Orden de no sustitución es de aplicación única y exclusiva a la farmacia comunitaria. Por otro lado, el TSJM opina que la división en lotes en función del volumen de suministro no quebranta el art. 86 (TRL CSP).

de los elementos que deben agrupar esos lotes». Vid., FATÁS MONFORTE, José Miguel; SANZ DE LA ASUNCIÓN, Julia; ARIMANY, Rosa María: “El TSJA confirma el rechazo de los lotes que incorporan distintos principios activos”. Cuadernos de Derecho Farmacéutico, vol. 65, 2018, pp. 21-26.

207 *Vid.* una crítica efectuada por la doctrina a esta sentencia en LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente: “La legalidad de...”, *op. cit.*; FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMAS CASELLAS Mercè: “El medicamento en los Tribunales en el año 2015”. *Comunicaciones en Propiedad Industrial y Derecho de la Competencia de la Fundación CEFI*, vol. 78, 2016, pp. 25-28 y FATÁS MONFORTE, José Miguel; SANZ DE LA ASUNCIÓN, Julia; ARIMANY, Rosa María. “El TSJA confirma...”, *op. cit.*, p. 26.

208 *Vid.* Acuerdo del TACPM, rec. 158/2014, res. 159/2014, FD 3, § 2.

209 *Vid.* FD 5º, § 12.

210 *Vid.* FD 5º, § 11.

La Sentencia del TSJA de Sevilla, Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sección 1ª, de 18 de mayo de 2018, rec. 102/2016, Pte: Roberto Iriarte Miguel²¹¹, estimó parcialmente el recurso de apelación interpuesto por Farmaindustria contra la Resolución del Servicio Andaluz de Salud por la que se convoca acuerdo marco de homologación para la selección de principios activos para determinadas indicaciones, del Catálogo de Bienes y Servicios del Servicio Andaluz de Salud, lo que supuso un cambio en el criterio doctrinal del TSJA, a la luz de la jurisprudencia emanada de la Sala Tercera del TS²¹². Finalmente, la Justicia anula los lotes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 22 del Anexo I del Pliego de Prescripciones Técnicas de la resolución citada²¹³.

V.7.3. Sustitución de medicamentos

Otras sentencias también resultan enormemente significativas en materia de sustitución e intercambiabilidad de medicamentos, aunque en el fondo de los asuntos juzgados no tengan íntima relación con los medicamentos biosimilares. Es el caso de la Sentencia del Tribunal Superior de Justicia del País Vasco (en adelante, TSJPV) con sede en Bilbao, Sala de lo Social, Sección 1ª de 3 de febrero de 2015, rec. 2621/2014, Pte: Modesto Iruretagoyena Iturri²¹⁴, que resuelve el recurso de suplicación interpuesto por el Departamento de Salud Del Gobierno Vasco contra la Sentencia del Juzgado de lo Social núm. 2 de los de Bilbao de fecha 28 de octubre de 2014²¹⁵.

211 La citada sentencia es susceptible de ser recurrida en casación ante el TS.

212 *Vid.* FD 4º, § 2, que hace referencia implícita a la Sentencia del TS de 29 de enero de 2018.

213 El abogado de la parte actora, junto con sus colaboradores, han efectuado unos jugosos comentarios sobre esta sentencia en FATÁS MONFORTE, José Miguel; SANZ DE LA ASUNCIÓN, Julia; ARIMANY, Rosa María. “El TSJA confirma...”, *op. cit.*, pp. 21-26. Asimismo, esta Sentencia ha sido comentada en FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMAS CASELLAS, Mercè. Una sentencia más contra las ATEs, esta vez en Andalucía [online]. *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, vol. 191, 2018. Disponible en la URL: <http://www.faus-moliner.com/wp-content/uploads/2018/06/STSJ-Andalucia-Farmaindustria-ATES.pdf> [Con acceso el 10.01.2019].

214 Esta Sentencia puede ser objeto de recurso de casación ante la Sala de lo Social del TS.

215 Una breve reseña a esta sentencia ha sido efectuada en FAUS SANTASUSANA, Jordi. Sustitución de medicamentos y derechos individuales de los pacientes. *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*. [online]. 2015, vol. 161. Disponible en la URL: <http://www.faus-moliner.com/substitution-of-medical-products-and-individual-rights-of-patients-2/> [Con acceso el 28.09.2018].

En la Sentencia de primera instancia²¹⁶ se determinó que un paciente que padecía la enfermedad de Parkinson recibió un tratamiento con un medicamento genérico durante el período de un año (04/2013-04/2014), aunque un médico especialista en neurología había realizado la prescripción del medicamento por nombre comercial. Como consecuencia de la sustitución automática del medicamento pautado por el facultativo prescriptor, a tenor de la legislación sectorial²¹⁷, se observó un empeoramiento del cuadro clínico del paciente. Ante esta situación, el médico prescriptor, con vistas a reequilibrar el estado de salud del paciente, recomendó la adquisición del medicamento pautado abonando la cantidad íntegra del medicamento y posteriormente solicitar el reembolso de los gastos por el acceso a la prestación farmacéutica que precisa para el tratamiento de su enfermedad.

De acuerdo con el TSJPV con sede en Bilbao, «*el principio que debe imperar es que la prescripción se haga en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes*»²¹⁸, de tal forma que la norma genérica de sustitución de medicamentos impuesta por la LGURMPS debe ser analizada caso por caso, de tal manera que «*podrá ser obviada en el caso de los medicamentos considerados como no sustituibles*»²¹⁹, como es el caso del que se ocupa en la citada sentencia, pues de acuerdo con el Alto Tribunal, el acceso de los ciudadanos a los medicamentos seguros, eficaces y adecuados a sus necesidades clínicas debe prevalecer frente a la normativa que persigue la persistencia del SNS.

La Sentencia del TS, Sala Tercera, de lo Contencioso-administrativo, Sección 3ª, de 28 de marzo de 2016, rec. 2415/2013, Pte: Eduardo Calvo Rojas²²⁰

216 *Vid.* Sentencia 393/2014 de 28 octubre, del Juzgado de lo Social núm. 2 de Bilbao, Pte. D Mónica González Fernández.

217 Concretamente, el art. 86.5 de la LGURMPS, tras su modificación por el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, rezaba lo siguiente: «*Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al del menor precio de su agrupación homogénea el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de menor precio y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico o el medicamento biosimilar correspondiente.*»

218 *Vid.* FD 2º.

219 *Vid.* FD 2º.

220 Esta Sentencia ha sido objeto de numerosos comentarios. *Vid.*, por todos, FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMA CASELLAS Mercè; MARQUÉS MAS, Laura: “El medicamento en los Tribunales, año 2016”. *Comunicaciones*

desestimó el recurso de casación interpuesto por el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos contra la Instrucción 13/11, de 30 de septiembre de 2011, dictada por el Director General de Coordinación Territorial y Medio Abierto del Ministerio del Interior, dirigida a los Centros Penitenciarios, sobre prescripción de medicamentos.

La citada Instrucción habilitaba al farmacéutico a realizar una sustitución de los medicamentos prescritos por el médico con unos criterios diferentes y más laxos con relación a los fijados en la Legislación Farmacéutica, concretamente se permitía sustituir medicamentos que fuesen considerados «*equivalentes terapéuticos*» en base a una analogía entre los mecanismos de acción farmacológicos o estructuras químicas tridimensionales de distintos principios activos. Por tanto, el Tribunal anula los apartados 4 y 5 de la citada instrucción, pues atestigua:

«*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*»²²¹.

La Sentencia del TSJM, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 6ª, de fecha de 21 de mayo de 2018, rec. 1048/2016, Pte: Luis Fernández Antelo²²², ha pasado aparentemente inadvertida hasta el momento por la doctrina, por lo que hemos decidido efectuar un análisis más detallado. Esta sentencia estimó el recurso promovido por el Sindicato Profesional de Sanidad Penitenciaria contra los apartados 3, 4, 6, 7, 8, 9 y 10 de la Instrucción 1/2016, de 1 de junio, de la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias, sobre prescripción, adquisición, dispensación y sustitución de productos farmacéuticos, que modifica la citada Instrucción 13/11, de 30 de septiembre de 2011 para ajustar esta norma a Derecho²²³.

en *Propiedad Industrial y Derecho de la Competencia de la Fundación CEFI*, vol. 80, 2017, pp. 21-52 y FAUS SANTASUSANA, Jordi; MOLINER BERNADES, Xavier: “No definitivo a...”, *op. cit.*, pp. 6-12.

221 *Ibid.*

222 Esta Sentencia puede ser recurrida ante el TS.

223 Recuértese que la Sentencia del TS 696/2016 de 28 de marzo de 2016, admitió el recurso de casación de la Sentencia del TSJM núm. 366/2013 de 16 mayo, anulando no sólo esta última sentencia, sino también ciertos apartados de la

La parte actora considera que la Instrucción 1/2016 supone una violación de diversos preceptos legales, entre ellos, precisa la obligación de prescribir medicamentos por principio activo a tenor del art. 86 LGURMPS (actual art. 89 TRLGURMPS); la limitación de la prescripción médica; la insuficiente justificación de las reservas en la dispensación de medicamentos a los reos, medida que acaso atenta contra la ley de leyes.

La Administración de Estado, por su parte, aduce que la Instrucción citada tiene carácter «orientador» y, por tanto, no es recurrible por la vía contenciosa-administrativa. Sin embargo, el Tribunal se opone rotundamente a la posición de la Administración, pues atendiendo a la jurisprudencia precedente²²⁴, no cabe ninguna duda que la Instrucción objeto del presente recurso, es a todas luces, impugnabile en vía judicial.

La Instrucción objeto de impugnación establece un sistema de «visado previo» con vistas a reprimir la prescripción de medicamentos por cualquier facultativo médico de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de Instituciones Penitenciarias (en adelante, GFIP). Si un médico considera que la opción terapéutica más adecuada para las necesidades clínicas de un preso no se encuentra incluida en la GFIP, se verá obligado a elaborar un informe clínico motivado y detallado sobre las razones que justifiquen la prescripción de un medicamento al margen de las recomendaciones dictadas por la Administración. Posteriormente, el Centro Directivo, revisaría el informe y en virtud de su discrecionalidad técnica, determinará si la prescripción facultativa es autorizada o no. Si el Centro Directivo deniega el visado de la prescripción del medicamento no incluido en la GFIP, el facultativo podría proponer una alternativa terapéutica incluida en la GFIP, pues dicha prescripción no sería evaluada por ningún órgano administrativo, y el paciente recibiría el medicamento prescrito. Otra alternativa que consta en la Instrucción es que el recluso adquiera el medicamento prescrito abonando la totalidad de su precio²²⁵. En definitiva, el TSJM afirma lo siguiente:

«[...] **la nueva Instrucción mantiene la GFT [guía farmacoterapéutica] como lista obligada -y**

cerrada- de medicamentos que se pueden prescribir a los internos gratuitamente, obligando al médico responsable a ceñirse a la misma para buscar una “alternativa”, no resolviendo qué sucede en caso de persistir en la inexistencia de tal alternativa, más allá de posibilitar que el interno se pague el medicamento por su cuenta.»²²⁶

Y, por tanto, finalmente, concluye «no queda sino concluir que el nuevo mecanismo reitera -si no aumenta- las lesiones que en su día fundaron la anulación de la Instrucción 13/2011»²²⁷, pues en caso de que un determinado paciente no reciba el medicamento más adecuado para su patología y en función de su cuadro clínico supone una vulneración de los principios en materia de prescripción y sustitución de medicamentos recogidos en la normativa sectorial.

Por otro lado, la legislación farmacéutica ha reiterado en numerosas ocasiones que la imposición de visados exige la concurrencia de «razones sanitarias objetivas» (art. 22.1 de la Ley del medicamento de 1990; art. 24.2 LGURMPS y TRLGURMPS), extremo confirmado por la jurisprudencia en Sentencia del TSJM 1465 de 21 de noviembre de 2005, y Sentencias del TS de 18 de noviembre de 2005, y de 9 de mayo de 2006, etc. El presente Tribunal se ajusta a la jurisprudencia anterior y defiende la protección de la salud de todos los españoles en los siguientes términos:

«no puede aplicarse de forma válida un artículo de la Ley que alude de forma inequívoca a las repetidas razones sanitarias con objeto de limitar el gasto de la Seguridad Social en prestaciones farmacéuticas, y no con objeto de proteger la salud de la población.»²²⁸

En conclusión, afirma la Sala en términos grandilocuentes, que la Instrucción 1/2016, de 1 de junio,

«lesiona igualmente el principio sanitario de fidelidad a la prescripción médica por principio activo en los términos del art. 86 de la ley 29/2006, contraviniendo, igualmente, la libertad prescriptiva de todo facultativo, no habiéndose tampoco aportado por la Administración Penitenciaria razón objetiva de entidad cualitativamente suficiente (más allá de la meramente económica) que justifique una reserva como

Instrucción citada (vid. supra).

224 Auto del TSJM de 11 de mayo de 2017, Sentencia del TS 696/2016 de 28 de marzo de 2016, etc.

225 Sobre este último supuesto el Alto Tribunal ya ha tenido ocasión de efectuar los análisis pertinentes. Vid, por todas, la Sentencia del TSJPV, núm. 244/2015 de 3 de febrero de 2015 analizada previamente.

226 Vid. FD 4, § 3º.

227 Vid. FD 4, § 4º.

228 Vid. FD 5, § 5º.

*la mantenida por la Instrucción impugnada en materia de prescripción y dispensación a los internos de los medicamentos objetivamente considerados como más adecuados por cada médico responsable para cada interno enfermo.»*²²⁹

En conclusión, el TSJM estima el recurso contencioso-administrativo, anulando los apartados 3, 4, 6, 7, 8, 9 y 10 de la Instrucción 1/2016, de 1 de junio. Además, impone unas costas judiciales a la Administración por valor de 2.000 €, una situación particular dentro del Derecho Farmacéutico.

V.8. Sentencia del Tribunal de Oslo de 31 de marzo de 2011 (caso Neupogen)

En cuanto a la jurisprudencia en materia de sustitución e intercambiabilidad de medicamentos biosimilares, es necesario hacer referencia a la doctrina jurisprudencial emitida por un tribunal ajeno a nuestro territorio regulatorio, la sentencia del Tribunal del distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011, pues su relevancia y excelso valor jurídico ha sido tal que ha sido analizado por la doctrina a nivel nacional²³⁰, acaso el caso Neupogen ha sido declarado como un «leading case»²³¹. El jurista FAUS SANTASUSANA, en el análisis de este texto jurídico destaca no sólo que «se ofrece al lector un análisis detallado de los hechos que motivan el litigio y [...] realiza un minucioso estudio de las cuestiones jurídicas»²³², sino que además se asombra en la actuación del Tribunal en tanto que poco se asemeja a la tendencia a nivel nacional, como la significativa condena en costas a la administración noruega, o acaso la sorprendente adopción de medidas cautelares procesales.

En cuanto a los antecedentes del caso Neupogen, debe recordarse que en el mes de enero de 2007 dos laboratorios farmacéuticos independientes solicitaron a la EMA una autorización de comercialización para dos medicamentos biológicos (Ratiogastrim® y Tevagastrim®) similares a otro medicamento

biológico de referencia (Neupogen®), de ahí la denominación del caso que nos ocupa. El CHMP de la EMA concluyó que existía evidencia suficiente para garantizar la biosimilitud entre los medicamentos objeto de registro anteriormente citados, así como una relación beneficio/riesgo favorable, y finalmente el 15 de septiembre de 2008 la Comisión Europea dictó una autorización de comercialización válida para todo el territorio comunitario. Por su parte, la Agencia de Medicamentos de Noruega (NMA) consideró que el medicamento Neupogen®, así como sus biosimilares comercializados por los laboratorios Ratiopharm GmbH y Teva GmbH podían ser objeto de sustitución por el farmacéutico.

Sin embargo, el Tribunal noruego considera que la variabilidad inherente a los sistemas biológicos es tan significativa que impide considerar como idénticos a sustancias activas de diferentes medicamentos biológicos²³³, de tal suerte que finalmente concluye que los medicamentos biosimilares no pueden ser considerados como «*equivalentes terapéuticos*» y, por tanto, se ordena la revocación de Ratiogastrim® y Tevagastrim® del listado de medicamentos sustituibles elaborado por las autoridades sanitarias de Noruega.

V.9. Comparativa del caso Neupogen con la visión de los Tribunales del Estado español

En un primer estadio, la doctrina jurisprudencial española, representada por Sentencia firme del TSJIB de 25 de marzo de 2015 considero que los medicamentos biológicos -y, por ende, también los medicamentos biosimilares- podrían considerarse como «*equivalentes en términos terapéuticos*»²³⁴. En esta misma línea, se postuló el TSJA, en Sentencia de 24 de junio de 2015²³⁵. Sin embargo, esta última sentencia fue recurrida en casación, y recientemente anulada por Sentencia del TS de 29 de enero de 2018. De esta manera, se ha iniciado un nuevo criterio firme jurisprudencial, al considerar el TS que los medicamentos biológicos no son equivalentes desde el punto de vista farmacoterapéutico, asimismo, también afirmó este Tribunal que los medicamentos biológicos no son intercambiables²³⁶. En definitiva, hubo

229 Vid. FD 5, § 6.

230 Un comentario muy interesante sobre esta sentencia puede consultarse en FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Sustitución y selección de medicamentos biológicos. A propósito de la Sentencia del Tribunal de Distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011 en el caso Neupogen®”, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 40, 2012.

231 Vid. OCHAGAVÍAS COLÁS, José Ignacio: “Los Medicamentos Biosimilares...”, *op. cit.*, p. 155 y DORREGO DE CARLOS, Alberto: “El marco regulatorio...”, *op. cit.*, p. 68.

232 Vid. FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Sustitución y selección...”, *op. cit.*, pp. 7-8.

233 En este sentido debe recordarse que una de las notas características a los medicamentos biosimilares, pues como hemos anticipado, «*son similares, no idénticos*».

234 Vid. FD 3º, § 11 y ss.

235 Vid. FD 5º.

236 Vid. FD 3º.

que esperar siete años para que la Sala Tercera del TS adecuase su criterio de intercambiabilidad de medicamentos biológicos y biosimilares, en línea con lo establecido por el Tribunal del distrito de Oslo.

VI. CONCLUSIÓN

A lo largo de nuestra exposición hemos contextualizado el marco regulatorio que afecta a los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español y europeo, haciendo hincapié en el corpus normativo referente a la autorización y registro de estos medicamentos. Asimismo, también se han mencionado los medicamentos biosimilares que han obtenido una autorización de comercialización a nivel comunitario, y aquellos que han sido autorizados en el Estado español.

El número de medicamentos biosimilares va *in crescendo* debido a las ventajas que proporcionan, especialmente su contribución a la sostenibilidad del SNS. No obstante, debido a la novedad de estos medicamentos, también existen una serie de aspectos que todavía no se han clarificado en la normativa sectorial (v. gr. prescripción, dispensación, financiación pública, etc.). De todos ellos, nos hemos centrado en el conflicto sobre su sustitución e intercambiabilidad debido al interesante debate que ha suscitado por parte de los profesionales sanitarios y del derecho, asociaciones de pacientes, sociedades científicas, autoridades sanitarias, etc. Para ello, hemos analizado la literatura disponible tanto en el ámbito científico, como en el sector doctrinal, y como no podía ser de otra manera, también se han revisado las resoluciones y sentencias más significativas de los Tribunales nacionales de Justicia. Finalmente, se ha efectuado un análisis de una sentencia del Tribunal de Oslo (Noruega) dada su relevancia en este ámbito, y se ha comparado la visión de dicho Tribunal con respecto a los tribunales españoles.

En definitiva, parece claro que las controversias y disputas en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares no tienen una justificación ajustada al estado del arte y de la técnica, en tanto que tenemos conocimiento de estudios científicos rigurosos que justifican que el intercambio terapéutico de medicamentos biológicos no supone un riesgo para los pacientes. Por tanto, el debate sobre el intercambio y sustitución de estos medicamentos respondía probablemente a razones principalmente económicas, o bien, podría considerarse fruto del desconocimiento de las características

singulares de este tipo de productos. Por tanto, con vistas a concluir este dilatado – y posiblemente innecesario- debate, que ya fue iniciado en cierta medida tras la introducción de los medicamentos genéricos, y especialmente, con el fin de evitar en la medida de lo posible la judicialización en torno a estos asuntos, nos postulamos en el mismo sentido que una gran parte de la doctrina, pues proponemos, *de lege ferenda*, que el legislador regule adecuadamente la posibilidad de sustitución de medicamentos mediante una norma con rango jerárquico adecuado, puesto que consideramos que las medidas adoptadas hasta la fecha tan sólo han conseguido incrementar aún más las dudas en cuanto estos aspectos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- AA.VV.: “Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos”, Boletín de Información Farmacoterapéutica de la Comarca, vol. 24, 3, 2016, pp. 17-20.
- ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel; ANDREU, José Luis, CARACUEL RUIZ, Miguel Ángel; BELMONTE SERRANO, Miguel Ángel; DÍAZ-GONZÁLEZ, Federico; MORENO MUELAS, José Vicente; *et. al.*: “Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares”, *Reumatología Clínica*, vol. 11, n.º 5, 2015, pp. 269-278.
- ABAD HERNÁNDEZ, Miguel Ángel: “Medicamentos Biosimilares: la visión del reumatólogo clínico (actualización)”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 149-174.
- ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Conflictos de intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos en el Sistema de Precios de Referencia y en la contratación Pública, *Fundación Salud 2000* (Ed.). [online]. Informe del experto n.º 4, 2012. Disponible en la URL: <http://www.fundacionmercksalud.com/informe-de-experto/no-4-conflictos-intercambiabilidad-medicamentos-biotecnologicos-sistema-precios-referencia-la-contratacion-publica/> [Con acceso el 17.02.2019].
- ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando. Situación regulatoria de los medicamentos

biotecnológicos y de los denominados biosimilares. *Fundación Salud* 2000 (Ed.). [online]. Informe del experto n.º 1, 2011. Disponible en la URL: <http://www.fundacionmercksalud.com/informe-de-experto/no-1-situacion-regulatoria-de-los-medicamentos-biotecnologicos-y-de-los-denominados-biosimilares/> [Con acceso el 18.02.2019].

- AGUSTÍ ESCASANY, Antònia; RODRÍGUEZ CUMPLIDO, Dolores: “Biosimilares: una realidad presente, ¿un futuro prometedor?”, *Medicina Clínica*, vol. 145, n.º 1, 2015, pp. 18-20.

- AITKEN, Murray. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines [online]. 2016. Disponible en la URL: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/TMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf> [Con acceso el 16.2.2019].

- ALMIRALL, Montserrat: “Una nueva etapa: la llegada de los biosimilares”, *JANO: Medicina y humanidades*, vol. 1661, 2007, pp. 36-38.

- ARGANDA, Carlos. Los inicios de los biosimilares fueron complicados, *Diariofarma*. [online] 2016. Disponible en la URL: <https://www.diariofarma.com/2016/11/02/los-inicios-los-biosimilares-fueron-complicados> [Con acceso el 17.02.2019]

- ARGÜELLES-ARIAS, Federico; BARREIRO-DE-ACOSTA, Manuel; CARBALLO, Fernando; HINOJOSA, Joaquín; TEJERINA, Teresa: “Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal”, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 105, n.º 1, 2013, pp. 37-43.

- ARGÜELLES ARIAS, Federico; HINOJOSA DEL VAL, Joaquín; VERA MENDOZA, Isabel: “Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease”, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 110, n.º 6, 2013, p. 407.

- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BIOSIMILARES: *Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos*, Asociación Española de Biosimilares (BioSim) D.L., Madrid, 2019, p. 23.

- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGÍA. Documento de posicionamiento de biosimilares. [online]. 2008. Disponible en la URL: http://asebio.com/en/documents/DOCUMENTOPOSICIONAMIENTODEBIOSIMILARESASEBIO_vf.pdf [Con acceso el 14.01.2019].

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

- AVENDAÑO SOLÁ, Cristina: “Carta de la Directora de la AEMPS a D. Humberto Arnés Corellano, Director General de FARMAINDUSTRIA”, 2008.

- BELSEY, Mark J.; HARRIS, Laura M.; DAS, Romita R.; CHERTKOW, Joanna: “Biosimilars: initial excitement gives way to reality”, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, n.º 7, 2006, p. 535.

- BERNHARDT, Cintia: “Medicamentos biosimilares: ‘Hotspots’”, *Actualidad Jurídica Aranzadi*, vol. 914, 2015.

- BLÁZQUEZ PÉREZ, Antonio; GARCÍA-ARIETA, Alfredo. “Regulatory considerations for generic or biosimilar low molecular weight heparins”, *Current drug discovery technologies*, vol. 9, n.º 2, 2012, pp. 137-142.

- BONAL DE FALGÁS, Joaquim; SÁNCHEZ SOBRINO, Julián: *Legislación y farmacia*, MAPFRE, Madrid, 1997.

- CALVENTE CESTAFE, Natividad: “Los medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares”, *Pharmatech*, vol. 18, 2015, p. 88-91.

- CALVO, Gonzalo (Ed.). *Biosimilares: nuevas formas de innovar*. [online]. Disponible en la URL: <http://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf> [Con acceso el 14.01.2019].

- CALVO HERNÁEZ, Begoña; ZÚÑIGA HERNANDO, Leire: “Sustitución e intercambiabilidad de medicamentos biosimilares”, *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, vol. 7, n.º 2, 2009, pp. 97-100.

- CAÑAS MENDO, José Manuel: “Biosimilares, aspectos específicos y situación actual”, *Pharmatech*, vol. 4, 2013, p. 76-81.
- CHAUHAN, Deven; TOWSE, Adrian; MESTRE-FERRANDIZ, Jorge: “The market for biosimilars: evolution and policy options”, *OHE Briefing*, vol. 45, 2008, pp. 1-22.
- COHEN, Hillel P; BLAUVELT, Andrew; RIFKIN, Robert M.; DANESE, Silvio; GOKHALE, Sameer B.; WOOLLETT, Gillian: “Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes”, *Drugs*, vol. 78, n.º 4, 2018, pp. 463-478.
- COMISIÓN EUROPEA. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento informativo de consenso. [online]. 2013. Disponible en la URL: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native> [Con acceso el 15.01.2019].
- CORNES, Paul: “The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine”, *Targeted Oncology*, vol. 7, S1, 2012, pp. 57-67.
- COVIC, Adrian; KUHLMANN, Martin K: “Biosimilars: recent developments”, *International Urology and Nephrology*, vol. 39, n.º 1, 2007, pp. 261-266.
- DALLER, Justin: “Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 76, 2016, pp. 199-208.
- DE MORA, Fernando: “Biosimilar: what it is not”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 80, n.º 5, 2015, pp. 949-956.
- DE MORA, Fernando: “Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?”, en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, 2014, pp. 37-60.
- DE MORA, Fernando: “Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es?”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Madrid, 2017, pp. 33-56.
- DÍAZ GARCÍA, Juan Miguel; DÍAZ PERDIGÓN, Teresa: *Medicamentos biológicos y biosimilares: claves para su conocimiento por los profesionales sanitarios*, Cinfa, Pamplona, 2017.
- DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Alfonso: “Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 34, Supl. 1, 2010, pp. 25-28.
- DORANTES CALDERÓN, Benito: “Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 33, n.º 4, 2009, pp. 181-182.
- DORANTES CALDERÓN, Benito; MONTES ESCALANTE, Inés M.: “Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 34, Supl. 1, 2010, pp. 29-44.
- DORREGO DE CARLOS, Alberto: “El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares en España: realidad actual, propuestas y perspectivas”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 57-90.
- DORREGO DE CARLOS, Alberto: “Racionalización del gasto farmacéutico y alternativas terapéuticas equivalentes: cuestiones jurídicas”, en RECUERDA GIRELA, M.A. (Ed.): *Problemas prácticos y actualidad del Derecho Administrativo: Anuario 2015*, Madrid, 2015, pp. 361-388.
- EBBERS, Hans C.; MUENZBERG, Michael; SCHELLEKENS, Huub: “The safety of switching between therapeutic proteins”, *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 12, n.º 11, 2012, pp. 1473-1485.
- ESTÉVEZ, Mónica; DE LA FUENTE, Adolfo; IGLESIAS, Rebeca; DE OÑA, Raquel; SOLÓRZANO, Silvia; TOMÁS, José Francisco: “Primera experiencia en España de uso de biosimilar de factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF), Zarzio®, para la movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica”, *BioPharmaceuticals* vol. 2, n.º 3, 2013, pp. 7-13.
- FARMAINDUSTRIA. “Posición sobre sustitución de medicamentos biológicos”. [online].

2017. Disponible en la URL: <http://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/posicion-farmaindustria-la-sustitucion-medicamentos-biologicos/> [Con acceso el 16.01.2019].

- FATÁS MONFORTE, José Miguel; SANZ DE LA ASUNCIÓN, Julia; ARIMANY, Rosa María. “El TSJA confirma el rechazo de los lotes que incorporan distintos principios activos”. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 65, 2018, pp. 21-26.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMA CASELLAS Mercè: “El medicamento en los Tribunales en el año 2015”. *Comunicaciones en Propiedad Industrial y Derecho de la Competencia de la Fundación CEFI*, vol. 78, 2016, pp. 5-28.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMA CASELLAS Mercè; MARQUÉS MAS, Laura: “El medicamento en los Tribunales, año 2016”. *Comunicaciones en Propiedad Industrial y Derecho de la Competencia de la Fundación CEFI*, vol. 80, 2017, pp. 21-52.

- FAUS & MOLINER ABOGADOS: “Reforma del Derecho Farmacéutico Comunitario”, *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, vol. 67, 2004.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi; MOLINER BERNADES, Xavier: “No definitivo a las ATE’s. Los medicamentos distintos no deben agruparse en un mismo lote”. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 64, 2018, pp. 6-12.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Equivalentes terapéuticos. Los medicamentos biológicos no sustituibles no deben agruparse en un mismo lote”. *Cuadernos de derecho farmacéutico*, vol. 44, 2013, pp. 13-21.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi. Sustitución de medicamentos y derechos individuales de los pacientes. *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*. [online]. 2015, vol. 161. Disponible en la URL: <http://www.faus-moliner.com/substitution-of-medicinal-products-and-individual-rights-of-patients-2/> [Con acceso el 28.09.2018].

- FAUS SANTASUSANA, Jordi. Sustitución de medicamentos y derechos individuales de los pacientes [online]. *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, vol. 161, 2015. Disponible

en la URL: <http://www.faus-moliner.com/substitution-of-medicinal-products-and-individual-rights-of-patients-2/> [Con acceso el 28.09.2018].

- FAUS SANTASUSANA, Jordi; MARESMA CASELLAS, Mercè. Una sentencia más contra las ATEs, esta vez en Andalucía [online]. *Cápsulas, Boletín de Información Jurídica*, vol. 191, 2018. Disponible en la URL: <http://www.faus-moliner.com/wp-content/uploads/2018/06/STSJ-Andalucia-Farmaindustria-ATES.pdf> [Con acceso el 10.01.2019]

- FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Sustitución y selección de medicamentos biológicos. A propósito de la Sentencia del Tribunal de Distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011 en el caso Neupogen®”, *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 40, 2012, pp. 6-15.

- FAUS SANTASUSANA, Jordi: “Sustitución y selección de medicamentos en los hospitales”. *El Global*. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://www.elglobal.net/editorial-opinion/con-la-venia/sustitucion-y-seleccion-de-medicamentos-en-los-hospitales-IY1742794> [Con acceso el 28.09.2018].

- FUNDACIÓN CEFI. Documento de conclusiones seminario visión jurídica medicamentos biosimilares. [online]. 2014. Disponible en la URL: http://cefi.es/es/download_file.cfm?file=177&event=16 [Con acceso el 14.01.2019].

- FUNDACIÓN CEFI: “Documento de posición sobre la sustitución de medicamentos biológicos en hospitales”. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 67, 2019, pp. 41-45.

- FUNDACIÓN CEFI. Documento de posición sobre la sustitución de medicamentos biológicos en hospitales. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://cefi.es/es/page.cfm?news=70&title=documento-de-posicion-cefi-sobre-la-sustitucion-de-medicamentos-biologicos-en-hospitales> [Con acceso el 14.01.2019].

- GENAZZANI, Armando A.; BIGGIO, Giovanni; CAPUTI, Achille Patrizio; DEL TACCA, Mario; DRAGO, Filippo; FANTOZZI, Roberto; CANONICO, Pier Luigi: “Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities”, *BioDrugs*, vol. 21, n.º 6, 2007, pp. 351-356.

- HAUSTEIN, Robert; DE MILLAS, Christoph; HÖER, Ariane; HÄUSSLER, Bertram: “Saving money in the European healthcare systems with biosimilars”, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, n.º 3-4, 2012, pp. 120-126.
- GARCÍA-FONCILLAS, Jesús; ARMELLINI, Adriana; VICENTE, Pilar: “Medicamentos biosimilares: la visión del oncólogo clínico”, en ALERANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, 2014, pp. 165-190.
- GIRAULT, Danièle; TROUVIN, Jean-Hugues; BLACHIER-POISSON, Corinne; GARY, François; LALOYE, Didier, *et. al.*: “Biosimilars: from Technical to Pharmacoeconomic Considerations”, *Thérapie*, vol. 70, n.º 1, 2015, pp. 47-55.
- GONZÁLEZ, Almudena; IVANOVA, Yoana; ZOZAYA, Néboa; JIMÉNEZ, Margarita; HIDALGO, Álvaro: *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*, Fundación Weber, Madrid, 2017.
- GONZÁLEZ PÉREZ, Jesús; ESCALANTE, José Antonio: *Derecho farmacéutico*, Boletín Oficial del Estado, Madrid, 1972.
- GRAMPP, Gustavo; RAMANAN, Sundar: “The Diversity of Biosimilar Design and Development: Implications for Policies and Stakeholders”, *BioDrugs*, vol. 29, n.º 6, 2015, pp. 365-372.
- HERNÁNDEZ GARCÍA, César: “Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares”, *Reumatología Clínica*, vol. 10, n.º 6, 2014, pp. 351-352.
- HERNÁNDEZ GARCÍA, César: “Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades”, en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 91-114.
- HIDALGO, Álvaro; GONZÁLEZ, Almudena; ZOZAYA, Néboa: “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 PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 115-148.
- HONORATO-PÉREZ, Jesús: “Evidencia clínica sobre intercambio terapéutico en medicamentos de origen tecnológico”. *Biopharmaceuticals* vol. 2, n.º 3, 201, pp. 14-19.
- INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION. FIP Statement of Policy. Pharmacist’s authority in pharmaceutical product selection: therapeutic interchange and substitution. [online]. 2018. Disponible en la URL: https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=403&table_id [Con acceso el 14.01.2019].
- IÑESTA, Antonio: “Biogénéricos”, *Farmacia Profesional*, vol. 20, 2006, pp. 45-6.
- KURKI, Pekka; AVENDAÑO, Cristina; WOLFF-HOLZ, Elena; WEISE, Martina, EKMAN, Niklas, *et. al.*: “Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016”, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 5, n.º 2, 2016, pp. 74-83.
- KUYERS, Sara Beth. 45 States Now Have Biosimilar Substitution Laws, *The National Law Review*. [online]. 2019. Disponible en la URL: <https://www.natlawreview.com/article/45-states-now-have-biosimilar-substitution-laws> [Con acceso el 17.02.2019].
- LAMAS DÍAZ, María Jesús: “Carta de la Directora de la AEMPS a D. Humberto Arnés Corellano, Director General de FARMAINDUSTRIA”, 2018.
- LARIOS RISCO, David: “La prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud: fijación de precios, financiación pública y copago” en PALOMAR OLMEDA, A.; CANTERO MARTÍNEZ, J. (Eds.) *Tratado de Derecho Sanitario*, vol. 2, Cizur Menor (Navarra), 2013, pp. 641-678.
- LARRÁYOZ, Beatriz: “Concepto, regulación y controversias en su utilización”, *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, vol. 23, n.º 3, 2015, pp. 1-10.

- LEDFORD, Heidi: "Biotech go generics: The same but different", *Nature*, vol. 449, n.º 7160, 2007, pp. 274-276.
- LOMAS HERNÁNDEZ, Vicente, "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, Vicente: "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*, vol. 9, 2016.
- LÓPEZ PÉREZ, Manuel J.: *Biosimilares: presente y futuro. Discurso leído en la apertura del curso de la Academia de Farmacia Reino de Aragón el día 15 de febrero de 2017*, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, Zaragoza, 2017.
- LÓPEZ-PÚA, Yolanda; RUIZ, Sol; CALVO, Gonzalo: "Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo", *BioPharmaceuticals*, vol. 2, n.º 3, 2013, pp. 20-30.
- MARTOS-ROSA, Alba: "Biosimilares, el camino ha comenzado", *Farmacia Hospitalaria*, vol. 39, n.º 2, 2015, pp. 114-117.
- MEDRANO IRAZOLA, Sabiniano. "El suministro de medicamentos biológicos a compradores públicos: singularidades y conflictos". *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 56, 2016, pp. 25-36.
- MOLINER BERNADES, Xavier. «¿Agrupación de biológicos en un mismo lote?» *El Global*, 11 de mayo de 2015, p. 40.
- MERINO, Vicente; CALLEJA, Miguel Ángel: "Medicamentos Biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria", en PI CORRALES, G. (Ed.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, pp. 201-226.
- MILLÁN RUSILLO, María Teresa; PALOP BAIXAULÍ, Ramón: "Autorización y registro de medicamentos en España", en GARCÍA, J.M. (Ed.). *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*, Madrid, 2014, pp. 199-212.
- MILLÁN RUSILLO, María Teresa: "Biosimilares: un debate emergente", *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 20, 2007, pp. 27-32.
- MILLÁN RUSILLO, María Teresa: "Biosimilares: una compleja realidad", *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, vol. 43, 2012, pp. 14-18.
- MINGHETTI, Paola; ROCCO, Paolo; CILURZO, Francesco; DEL VECCHIO, Lucia; LOCATELLI, Francesco: "The regulatory framework of biosimilars in the European Union", *Drug Discovery Today*, vol. 17, n.º 1-2, 2012, pp. 63-70.
- MOLINER BERNADES, Xavier. "¿Agrupación de biológicos en un mismo lote?". *El Global*, 11 de mayo de 2015, p. 40.
- MONTEAGUDO MARTÍNEZ, [Nuria], ROMERO MACÍAS, [Juan Ramón]; TEJADA CIFUENTES, [Francisco]: "Medicamentos biosimilares", *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, vol. XVI, n.º 4, 2015.
- MORAN, Nuala: "Fractured European market undermines biosimilar launches", *Nature Biotechnology*, vol. 26, n.º 1, 2008, pp. 5-6.
- MORENO-MUELAS, José Vicente; KLEIN, Kevin; DELGADO SÁNCHEZ, Olga; DE ABADJO [IGLESIAS], Francisco José; ZARAGOZA, Francisco, et al.: "Roundtable on Biosimilars: Pharmacovigilance, Traceability, Immunogenicity, 15 November 2016, Madrid, Spain". *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 6, n.º 1, 2017, pp. 31-37.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE: "NICE's biosimilars position statement". [online]. 2016. Disponible en la URL: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Biosimilar-medicines-position-statement-aug-16.pdf> [Con acceso el 14.01.2019].

- NOWICKI, Michal: "Basic facts about biosimilars", *Kidney & Blood Pressure Research*, vol. 30, 2007, p. 267-272.
- OCHAGAVÍAS COLÁS, José Ignacio: "Los Medicamentos Biosimilares Ante El Espejo: ¿Una solución en clave de Equidad y de Costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos". *Derecho y Salud* vol. 25, n.º Extra 1, 2015, pp. 149-157.
- PAGÉS JIMÉNEZ, María Teresa: "Carta de la Directora General de la DGFPs a D. José Luis Poveda, Presidente de la SEFH", 2008.
- PÉREZ FERNÁNDEZ, José: *Derecho Farmacéutico Español (legislación, doctrina y jurisprudencia)*, vols. 1-3, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1971.
- PORTELA, Maria da Conceição Constantino; SINOGAS, Carlos; ALBUQUERQUE DE ALMEIDA, FERNANDO; BAPTISTA-LEITE, Ricardo; CASTRO-CALDAS, Alexandre: "Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe", *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 17, n.º 7, 2017, pp. 871-877.
- PÓVEDA ANDRÉS, José Luis; BOSÓ RIBELLES, Virginia: "Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria", en ALE-RANY PARDO, C.; PI CORRALES, G. (Eds.): *Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave*, Madrid, 2014, pp. 213-232.
- PUERTO SARMIENTO, Francisco Javier: *El Mito de Panacea: compendio de historia de la terapéutica y de la farmacia*, Doce Calles, Aranjuez (Madrid), 1997.
- DE QUIROGA, Santiago; LÓPEZ ALEMANY, José María; PALOMERA, Patricia; BRIONES, Rocío: *Informe Grupo de trabajo Biosimilares*, Alianza General de Pacientes, Madrid, 2013.
- RODRÍGUEZ, Carlos B. Expertos en derecho farmacéutico piden zanjar desde la ley la polémica de la no sustitución, *El Global*. [online]. 2018. Disponible en la URL: <http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/expertos-en-derecho-farmacéutico-piden-zanjar-desde-la-ley-la-polemica-de-la-no-sustitucion-EY1742879> [Con acceso el 27.09.2018].
- RUIZ [ANTÚNEZ], Sol; CALVO, Gonzalo: "Similar biological medicinal products: lessons learned and challenges ahead", *Journal of Generic Medicines*, vol. 8, n.º 1, 2011, pp. 4-13.
- RUIZ [ANTÚNEZ], SULLEIRO, Elisa; CALVO, Gonzalo: "Medicamentos biotecnológicos: from dream to reality", *Farmacéuticos de Atención Primaria*, vol. 9, n.º 3, 2011, pp. 85-88.
- SÁNCHEZ, Piva: "Seguridad y eficacia de G-CSF biosimilar en la movilización de progenitores hematopoyéticos", en *Biosimilares: seguridad, eficacia y farmacoeconomía*, Madrid, 2014, pp. 8-10.
- SABRIDO BERMÚDEZ, Roberto: "Transparencia y medicamentos biosimilares", *Derecho y Salud*, vol. 28, n.º Extra 1, 2018, pp. 149-157.
- SÁNCHEZ FIERRO, Julio: "El marco regulatorio de los medicamentos biológicos. Necesidad de unas reglas específicas", Ponencia presentada en el *XXI Congreso Nacional de Derecho Sanitario*, Madrid, 2014.
- SÁNCHEZ FIERRO, Julio: "Los medicamentos biológicos, en el centro de la innovación terapéutica", en PARA RODRÍGUEZ-SANTANA I. (Ed.) *Accesibilidad y equidad a la innovación terapéutica*, Fundación Bamberg, Madrid, 2015, p. 197-209.
- SANZ, María Jesús: "Intercambiabilidad de anticuerpos biosimilares EMA vs FDA", *Actualidad en farmacología y terapéutica*, vol. 16, n.º 1, 2018, pp. 12-17.
- SANZ, María Jesús: "La SEF opina y su internacionalización se afianza en 2018", *Actualidad en farmacología y terapéutica*, vol. 16, n.º 1, 2018, pp. 7-8.
- SCHELLEKENS, Huub; MOORS, Ellen: "Clinical comparability and European biosimilar regulations", *Nature Biotechnology*, vol. 28, 2010, pp. 28-31.
- SHARMA, Basant G.: "Manufacturing challenges for biosimilars—the process defines the product.", *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*, vol. 13, 2007, pp. 54-56.
- SITTE, Harald H: "Biologicals, biosimilars, drug substitution: a mandatory sequence?", *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*, vol. 13, n.º 1, 2007, pp. 49-51.

- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. [online]. 2017. Disponible en la URL: http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf [Con acceso el 14.01.2019].
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. Documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [online]. 2016. Disponible en la URL: https://www.sehh.es/images/stories/PosicionamientoSEHH_biosimilares.pdf [Con acceso el 14.01.2019].
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre los Anticuerpos Biosimilares. [online]. 2015. Disponible en la URL: www.ser.es/wp-content/uploads/2015/12/Posicionamiento_SEOM_Biosimilares.pdf [Con acceso el 14.01.2019].
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre los Anticuerpos Biosimilares. [online]. 2018. Disponible en la URL: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf [Con acceso el 14.01.2019].
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. [online]. 2015. Disponible en la URL: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/documento-posicionamiento-sociedad-espanola-reumatologia/articulo/S1699258X1500056X/> [Con acceso el 14.01.2019].
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA: “Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares”. [online]. 2018. Disponible en la URL: <https://www.ser.es/la-actualiza-documento-posicionamiento-farmacos-biosimilares> [Con acceso el 14.01.2019].
- SUÁREZ [FERNÁNDEZ], Juan: “Presente y futuro del medicamento biosimilar”, *El Global*, 2018, p. 33.
- TSIFTSOGLOU, Asterios S.; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol; SCHNEIDER, Christian K.: “Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges”, *BioDrugs*, vol. 27, n.º 3, 2013, pp. 203-211.
- TSIFTSOGLOU, Asterios S.; TROUVIN, Jean Hugues; CALVO, Gonzalo; RUIZ [ANTÚNEZ], Sol: “Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe”, *BioDrugs*, vol. 28, n.º 6, 2014, pp. 479-486.
- TUDELA, Chelo: “¿Qué debes saber sobre los medicamentos biológicos y biosimilares?”, *Pharmatech*, vol. 21, 2016, pp. 61-65.
- U.S. Senate. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. [online]. Public Law 111-148 –Mar. 23, 2010 124 Stat. 703; p. 585. Disponible en la URL: <https://www.congress.gov/111/plaws/publ148/PLAW-111publ148.pdf> [Con acceso el 27.1.2019].
- WADHWA, Meenu; THORPE, Robin: “Unwanted Immunogenicity: Implications for Follow-on Biologicals”, *Drug Information Journal*, vol. 41, n.º 1, 2007, pp. 1-9.
- WEISE, Martina; BIELSKY, Marie-Christine; DE SMET, Karen; EHMANN, Falk; GRAVANIS, Iordanis, *et. al.*: “Biosimilars: what clinicians should know”, *Blood*, vol. 120, n.º 26, 2012, pp. 5111-5117.
- WEISE, Martina; BIELSKY, Marie-Christine; DE SMET, Karen; EHMANN, Falk; NARAYANAN, Gopalani, *et. al.*: “Biosimilars-why terminology matters”, *Nature Biotechnology*, vol. 29, 8, 2011, pp. 690-693.
- WEISE, Martina; KURKI, Pekka; WOLFFHOLZ, Elena; BIELSKY, Marie-Christine; SCHNEIDER, Christian K.: “Biosimilars: the science of extrapolation”, *Blood*, vol. 124, n.º 22, 2014, pp. 3191-3196.
- VAN DE VOOREN, Katelijne; CURTO, Alessandro; GARATTINI, Livio: “Biosimilar Versus Generic Drugs: Same But Different?”, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 13, n.º 2, 2015, pp. 125-127.

- VESELÝ, Richard; RICHARDSON, Peter: “The switch to infliximab biosimilars”, *The Lancet*, vol. 389, n.º 10086, 2017, pp. 2267-2268.
- VEZÉR, Balázs; BUZÁS, Zsuzsanna; SEBESZTA, Miklós; ZRUBKA, Zsombor: “Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents”, *Current Medical Research and Opinion*, vol. 32, n.º 5, 2016, pp. 829-834.
- VIDA FERNÁNDEZ, José: “Financiación pública y fijación del precio de los medicamentos”, en FAUS SANTASUSANA, J; VIDA FERNÁNDEZ, J. (Eds.) *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*, Cizur Menor (Navarra), 2017, pp. 931-1040.
- VIDA FERNÁNDEZ, José: “La prestación farmacéutica como «subsistema» prestacional sanitario” en MOLINA NAVARRETE, C.; MONEREO PÉREZ, J. L.; 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, 2007, pp. 297-342.
- VILLALBA PÉREZ, Francisca Leonor: *La profesión farmacéutica*, Marcial Pons, Madrid, 1996.