



Editorial

Una década de experiencia con biosimilares de anticuerpos monoclonales

A decade of experience with biosimilar monoclonal antibodies



Hace una década, en febrero de 2015, se marcó un hito en la historia de los medicamentos biosimilares en nuestro país: la comercialización de infliximab, el primer anticuerpo monoclonal biosimilar¹. Los biosimilares llevaban, en ese entonces, 9 años en el mercado español, desde que en 2006 se autorizó el primero de ellos (la hormona de crecimiento humana). Sin embargo, poco había sido el ruido generado por unos pocos fármacos biosimilares de moléculas biológicas relativamente sencillas y empleadas mayoritariamente como terapias de soporte.

Se presentaba entonces el reto de convencer a los profesionales y a los pacientes sobre la similitud de una proteína compleja: un anticuerpo monoclonal. Estas moléculas artificiales presentan estructuras tridimensionales grandes y complejas, con glicosilaciones y un sinfín de términos bioquímicos² que añadían cierta inquietud a la llegada de los biosimilares de infliximab, un fármaco que protagonizaba la terapéutica de enfermedades crónicas, graves y relativamente prevalentes como la artritis, la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), que había creado ex profeso una directriz específica para la evaluación de los biosimilares de anticuerpos monoclonales³, aprobó su uso en las enfermedades reumatológicas y en la EII tras extrapolar los datos que demostraban su eficacia y su seguridad de las primeras a las segundas. El hecho de no disponer de ensayos clínicos confirmatorios de eficacia y seguridad en colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn supuso una de las principales barreras a la adopción por parte de especialistas de estas enfermedades.

Comenzaba así una carrera de fondo por dar a conocer entre médicos y pacientes que el ejercicio de comparabilidad era consistente en todas sus etapas, y la extrapolación de indicaciones, que ya se utilizaba en los medicamentos originales, comenzó a ser un término habitual en los foros científicos sobre los biosimilares. De hecho, la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios organizó una jornada monográfica sobre este concepto⁴, con un fin claramente didáctico.

Se sucedieron posicionamientos de las sociedades científicas y asociaciones de pacientes de estas enfermedades, donde mostraban cautela respecto a su uso y reclamaban que las políticas de las comunidades autónomas se adecuaban al ritmo en que se adquiriera confianza y se generara evidencia⁵. Eran frecuentes las dudas sobre la utilización en los pacientes nuevos (naïve), y más aún en los pacientes ya en tratamiento que podían ser cambiados del fármaco original a alguna alternativa biosimilar. También se generó debate, sobre todo en quién recaía la responsabilidad de este cambio. Sustitución, *switch* o

intercambiabilidad y sus responsabilidades jurídicas constituyeron durante años el centro del debate en torno a estos medicamentos.

Ante tal situación y conscientes de la necesidad de mayor confianza para lograr una introducción ordenada de los biosimilares en la práctica clínica habitual, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria publicó en 2017 un documento de posicionamiento sobre los medicamentos biosimilares⁶, en el que resaltaba «la garantía que supone el estricto procedimiento de autorización que lleva a cabo la EMA» o la importancia del «consenso entre las partes interesadas» para abordar la intercambiabilidad.

Desde entonces, hizo falta un lustro para que la EMA y la Red de Jefes de Agencias se posicionaran en cuanto a la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares⁷. Desde un punto de vista científico, consideraron los biosimilares intercambiables con su producto de referencia (o viceversa) o con otros biosimilares, si bien las decisiones sobre el cambio/*switch* (en el acto de la prescripción) y la sustitución (en el acto de la dispensación) son competencia de cada Estado miembro. No fue un retraso intencionado el arrojar luz sobre esta cuestión, sino el claro ejemplo de que cualquier posición firme sobre aspectos que redundan en la terapéutica debe basarse en la evidencia acumulada, algo que justamente requiere tiempo.

En cualquier caso, sería ingenuo atribuir esas primeras reticencias únicamente a las dudas y cautelas entendibles ante la llegada de algo nuevo. Por primera vez, los biosimilares se posicionaban en el segmento de los *blockbusters*. En 2014, el adalimumab y el infliximab ocupaban los 2 primeros puestos del top 15 de medicamentos con mayor gasto farmacéutico hospitalario, con 280 y 170 millones de euros cada uno (precios a PVL)⁸.

La comercialización de los biosimilares del infliximab y el adalimumab en 2015 y 2018, respectivamente, traería consigo la competencia en el mercado y, por tanto, una ansiada reducción de sus precios. Otros anticuerpos monoclonales incluidos en ese listado de medicamentos de alto impacto económico en los hospitales que el Ministerio de Sanidad publica periódicamente, también se han visto sucesivamente afectados por la llegada de biosimilares. En oncología, el rituximab (2017), el trastuzumab (2018) y el bevacizumab (2020). No obstante, poco a poco, los biosimilares van llegando a otras áreas terapéuticas como la oftalmología (con el ranibizumab, 2022), la neurología (con el natalizumab, 2024) o las enfermedades raras (con el eculizumab, 2023); pero, sin duda, la reciente comercialización de los biosimilares del ustekinumab (2024) convierte a las enfermedades inmunomediadas (la artritis, la psoriasis, la EII, etc.) en las grandes protagonistas del uso de los biosimilares.

A pesar de los recelos iniciales en cuanto a percepción y confianza, los biosimilares han captado progresivamente el mercado. En el caso del infliximab, en 7 años sus biosimilares han alcanzado una cuota en el mercado del 90%⁹. Tendencias similares se observan con otros biosimilares indicados en enfermedades crónicas, que requieren un *switch* en los pacientes en tratamiento con el fármaco original para que los biosimilares adquieran una cuota de mercado. En el caso de aquellos indicados en enfermedad aguda, el crecimiento ha sido notablemente más rápido; véase el bevacizumab, con un 90% de cuota en el mercado en tan solo 3 años⁹.

Esta adopción paulatina de los medicamentos biosimilares ha traído consigo cifras de ahorro notables para el Sistema Nacional de Salud, gracias a la mayor competencia en el mercado, que se traduce en una reducción de los precios de adquisición en los concursos públicos de más del 50% en muchos casos¹⁰. Un análisis de impacto presupuestario de los biosimilares en el Sistema Nacional de Salud¹⁰ cifró en 948 millones de euros los ahorros generados por la competencia biosimilar del infliximab entre los años 2015 y 2022, y en 972 millones de euros, en el caso del adalimumab, tan solo entre los años 2018 y 2022. Son los medicamentos que, con menor tiempo en el mercado, han contribuido en mayor medida a los ahorros derivados de los biosimilares.

Más allá de la reducción de costes, los biosimilares están contribuyendo a un mayor y más temprano acceso. Por ejemplo, el *National Institute for Care Excellence*, motivado por la comercialización de los biosimilares y la disminución de precios, amplió, en 2021, el uso de varios anti-TNF a pacientes con artritis reumatoide moderada[11], anteriormente limitado a pacientes con artritis reumatoide grave; y cuantificó en más de 25.000 los nuevos pacientes que podrían beneficiarse de este cambio en sus directrices. También en España se ha observado un incremento del uso del infliximab, el adalimumab y el etanercept tras la entrada de los biosimilares de aproximadamente 1,25 veces entre 2017 y 2020, lo que podría indicar que se está «democratizando» su uso. Esta mayor utilización puede reflejar también que los pacientes en un mismo estado de enfermedad acceden antes a la primera terapia biológica.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria publicó, en 2023, los resultados de un estudio observacional retrospectivo en 15 hospitales de 9 comunidades autónomas, centrado en los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Este estudio mostró que la introducción de los biosimilares de anti-TNF ha permitido reducir en 1,6 años (19 meses) el tiempo de espera para acceder a la primera terapia biológica¹².

Si en el pasado la utilización de medicamentos biológicos estaba limitada, en algunos casos, a pacientes refractarios o a situaciones clínicas muy avanzadas debido a su elevado coste, cada vez hay mayor evidencia de cómo los biosimilares están permitiendo intervenciones más precoces y cómo dichas intervenciones mejoran los resultados clínicos¹³, lo que se espera redunde en una mejor calidad de vida de los pacientes. En este sentido, uno de los principales retos como país es disponer de recomendaciones de uso que aseguren la equidad en el acceso, como así tienen otros países europeos¹⁴.

Asimismo, no puede pasarse por alto la innovación incremental de los medicamentos biosimilares. Aunque biosimilar e innovación suelen emplearse como términos contrapuestos, casi antónimos, hay ejemplos icónicos sobre cómo la innovación de medicamentos maduros ha impactado claramente en el paciente, pero también en la gestión. Por ejemplo, en 2020, la Comisión Europea autorizó la comercialización de la primera presentación subcutánea de infliximab (el fármaco original solo dispone de presentaciones de administración intravenosa). Esta presentación, que permite la autoadministración del fármaco por el paciente, facilitó la continuación de tratamientos para los pacientes con EII durante la pandemia por SARS-CoV-2 y demostró grandes ventajas, en términos de flexibilidad terapéutica y de menor carga asistencial en los hospitales¹⁵.

Diez años después, podemos constatar que la llegada del infliximab biosimilar al mercado no solo sirvió como catalizador en el aprendizaje sobre medicamentos biosimilares a todos los niveles, o como facilitador para la posterior entrada de otros biosimilares de proteínas complejas (el rituximab, el trastuzumab, el adalimumab). Las cifras actuales de utilización de biosimilares son la constatación de cómo la ciencia, la regulación y la práctica clínica han sido capaces de converger para optimizar el uso de los recursos públicos y mejorar la calidad de vida de miles de pacientes.

Los biosimilares han demostrado que no son solo una herramienta de contención del gasto, algo que tampoco debemos desacreditar en un sistema de salud público y siempre tensionado por un gasto farmacéutico creciente. Son también más alternativas, más opciones y, por tanto, mayor seguridad en el suministro. Y son también una innovación incremental. Celebrar este aniversario es, en definitiva, un reconocimiento al esfuerzo de todos por convertir las dudas en certezas y el desconocimiento en evidencia.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido ayudas específicas de parte del sector público, del sector privado o de entidades sin ánimo de lucro.

Autoría

Isabel Río-Álvarez: conceptualización y redacción del borrador original. Encarnación Cruz-Martos: conceptualización, redacción, revisión y edición. Isabel Río-Álvarez y Encarnación Cruz-Martos han aprobado la versión final de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Isabel Río Álvarez y Encarnación Cruz Martos son empleadas de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim).

Declaración de contribución de autoría CRediT

Isabel Río Álvarez: Conceptualization, Writing – original draft.
Encarnación Cruz Martos: Conceptualization, Writing – review & editing.

Bibliografía

1. Puig L. Biosimilars in dermatology: starting with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(3):175–80. doi:10.17235/reed.2021.8320/2021.
2. Lu RM, Hwang YC, Liu JJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):1. doi:10.1186/s12929-019-0592-z.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. London: EMA; 2012. [consultado 26 May 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical-and-clinical-issues_en.pdf.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Jornada informativa Biosimilares: Extrapolación de indicaciones [Internet]; 2017. [consultado 6 May 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/jornada-informativa-biosimilares-extrapolacion-de-indicaciones/>.
5. Río Álvarez I, Cruz Martos E. Overview of biosimilar medicines in Spain: market dynamics, policies, evidence-based insights and avenues for a sustainable market. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24(7):583–97. doi:10.1080/14712598.2024.2363229.
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares [Internet]; 2017. [consultado 26 May 2025]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documento_completo_Definitivo.pdf.
7. European Medicines Agency. Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU [Internet]. [consultado 06 May 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/>

- documents/publicstatement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilarmedicines-eu_en.pdf.
8. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2015 [Internet]. [consultado 06 May 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anual_SNS_2015.1.pdf.
 9. Espín J, García Mochón L, Špacírová Z. Estudio sobre el mercado de medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud en España. EASP. Granada. 2023. [Internet]. [consultado 6 May 2025]. Disponible en: <https://www.easp.es/project/estudio-biosimilares/>.
 10. García Goñi M, Río Álvarez I, Carcedo D, Villacampa A. Budget impact analysis of biosimilar products in Spain in the period 2009–2019. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):348. doi:10.3390/ph14040348.
 11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for treating moderate rheumatoid arthritis after conventional DMARDs have failed [Internet]; 2021. [consultado 06 May 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta715>.
 12. Vázquez Sánchez R, Navarro Dávila M, Herráiz ER, Merino Bohórquez V, Borrás Blasco J, Onteniente González A, et al. Biosimilars and access to biologic therapy in immune-mediated diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(7):647–53. doi:10.1080/14712598.2024.2350440.
 13. Fiorino G, Ananthakrishnan A, Cohen RD, Cross RK, Deepak P, Farraye FA, et al. Accelerating earlier access to anti-TNF- α agents with biosimilar medicines in the management of inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2025;14(5):1561. doi:10.3390/jcm14051561.
 14. Meijboom RW, Barbier L, Druedahl LC, Sarnola K, Tolonen HM, Gardarsdottir H, et al. Recommendations on TNF α inhibitor biosimilar use in clinical practice: a comparison of European gastroenterology IBD guidance. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(8):801–17. doi:10.1080/14712598.2023.2189008.
 15. Argüelles Arias F, Fernández Álvarez P, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Belvis Jiménez M, Merino Bohórquez V, et al. Switch to subcutaneous infliximab during the SARS-CoV-2 pandemic: preliminary results. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;114(2):118–9. doi:10.17235/reed.2021.8320/2021.

Isabel Río Álvarez* y Encarnación Cruz Martos
Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim),
Madrid, España
 *Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: isabeldelrio@biosim.es (I. Río Álvarez)

Historia del artículo:
 Recibido el 6 de mayo de 2025
 Aceptado el 26 de mayo de 2025
 Available online xxxx