



Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022)



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID



Estudio encargado por la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares



BioSim, como patrocinador de este estudio y con el fin de completar debidamente su contenido, ha facilitado cierta información interna a Hygeia Consulting S.L. a los únicos fines de elaboración del presente informe. BioSim es una asociación que garantiza el cumplimiento estricto de su actividad con el Derecho de la Competencia y ha verificado entre otras cuestiones que la información publicada en el presente informe no vulnera los principios de dicha normativa.



Estudio desarrollado de forma independiente por la consultora Hygeia Consulting S.L. [David Carcedo, Alba Villacampa, María Lores], empresa de servicios de consultoría e investigación aplicada en la gestión y evaluación de servicios y políticas sanitarias.



Dirección científica del estudio a cargo de Manuel García Goñi, Profesor Titular del Departamento de Economía Aplicada, Estructura e Historia de la Universidad Complutense de Madrid.

**Análisis de impacto presupuestario
de los medicamentos biosimilares en
el Sistema Nacional de Salud de
España (2009-2022)**

Septiembre 2020

ÍNDICE

Acrónimos, siglas y abreviaturas	6
Resumen ejecutivo	7
1. Introducción y motivación.....	13
1.1. Medicamentos de síntesis química y genéricos. Medicamentos biológicos y biosimilares	13
1.2. Innovación, esperanza y calidad de vida, y gasto farmacéutico	14
1.3. Impacto presupuestario, coste-efectividad y sostenibilidad del SNS	17
2. Presencia de biosimilares en España.....	18
2.1. Principales aspectos del marco regulatorio de los medicamentos biosimilares	18
2.2. Regulación del precio y procedimientos de adquisición de medicamentos biosimilares	20
2.3. Situación actual y penetración en el mercado	22
2.4. Expectativas de futuro.....	25
3. Metodología del análisis de impacto presupuestario	27
3.1. Análisis retrospectivo	29
3.1.1. Estimación del consumo	29
3.1.2. Estimación de precios.....	30
3.2. Análisis prospectivo	33
3.2.1. Estimación del consumo	34
3.2.2. Estimación de precios.....	35
3.3. Limitaciones del análisis	35
3.4. Análisis de sensibilidad	37
4. Resultados del análisis de impacto presupuestario	39
4.1. Análisis retrospectivo	40
4.2. Análisis prospectivo	42
4.3. Análisis agregado.....	43
4.4. Discusión de los resultados del caso base.....	45
4.5. Resultados del análisis de sensibilidad.....	46
5. Conclusiones.....	51
6. Bibliografía	53
Anexo 1. Figuras sobre medicamentos biosimilares autorizados en Europa y en España ..	59
Anexo 2. Figuras de regresiones lineales y logarítmicas sobre el consumo total de los principios activos	61

Acrónimos, siglas y abreviaturas

	Definición
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIReF	Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal
antiTNF	Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, del inglés <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>
Bn€	Billones de euros (1.000 millones de €)
CB	Caso base
EC	Comisión Europea, del inglés <i>European Commission</i>
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
DDD	Dosis diaria definida
EMA	Agencia Europea del Medicamento, del inglés <i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confianza
M€	Millones de euros
MUH	Medicamentos de Uso Humano
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OPR	Orden de precios de referencia
PIB	Producto interior bruto
PR	Precios de referencia
PVL	Precio de venta del laboratorio
SNS	Sistema Nacional de Salud
WHO	Organización Mundial de la Salud, del inglés <i>World Health Organization</i>
.	Separador de miles
,	Separador decimal

Resumen ejecutivo

Contexto

El impacto en el gasto farmacéutico derivado del acceso de medicamentos biológicos al mercado es significativo y creciente. Su incuestionable valor clínico en el incremento de la esperanza y calidad de vida de muchos pacientes viene acompañado de un precio habitualmente más elevado que el de fármacos de síntesis química. En Europa, los tratamientos biológicos suponían en 2018 alrededor del 30% de todo el gasto farmacéutico, y se espera que este porcentaje continúe aumentando.

La aparición de estos nuevos productos, junto a otros factores como el envejecimiento de la población, han derivado en un importante crecimiento del gasto farmacéutico en las últimas décadas. En España, recién atravesada una larga crisis económica que ha derivado en importantes sacrificios en gasto público, se hace todavía más importante la promoción de medidas para incrementar la eficiencia y racionalizar el gasto sanitario y farmacéutico, justo cuando entramos en una nueva crisis económica, esta vez derivada de la pandemia COVID19. De esta forma, se debe poner el foco en la eficiencia del gasto (gastar bien) y no en la aplicación de recortes (que pueden llegar a producir terribles ineficiencias cuando se diseñan erróneamente), teniendo en cuenta de la mejor manera posible el impacto que el diseño de políticas conlleva tanto en el corto, como en el medio y largo plazo. En definitiva, la racionalización del gasto consiste en tratar de obtener el máximo rendimiento de cada euro invertido en un entorno dinámico.

La pérdida de exclusividad y expiración de la patente de los productos biológicos originales, innovadores, abre la puerta de entrada al mercado de los productos biosimilares, de menor precio, que hayan obtenido una autorización de comercialización por parte de las autoridades

competentes. El primer biosimilar fue aprobado en Europa en 2006 (la hormona de crecimiento humana recombinante o somatropina), y desde entonces la Comisión Europea ha autorizado la comercialización de 59 medicamentos biosimilares correspondientes a 17 principios activos. En España, hasta la fecha, se ha autorizado la comercialización de 51 medicamentos biosimilares correspondientes a 16 principios activos.

“El impacto en el gasto farmacéutico derivado del acceso de medicamentos biológicos al mercado es significativo y creciente [...]. De esta forma, se debe poner el foco en la eficiencia del gasto [...]. En definitiva, la racionalización del gasto consiste en tratar de obtener el máximo rendimiento de cada euro invertido en un entorno dinámico”

Si bien en 2018 el gasto en biosimilares suponía el 1,5% del gasto farmacéutico total en Europa, el marco regulatorio está orientado a favorecer y acelerar el acceso al mercado de los medicamentos biosimilares. El objetivo es fomentar la competencia en el mercado, contener el gasto farmacéutico y mejorar el acceso a medicamentos biológicos.

Este gasto es especialmente relevante en el contexto del gasto farmacéutico hospitalario, ya que en general los productos biológicos originales tienden a aportar el mayor incremento del gasto de farmacia hospitalaria en comparación con las oficinas de farmacia. De hecho, la inmensa mayoría de los biosimilares aprobados hasta la fecha (11 de los 16 principios activos para los cuales está aprobado un biosimilar) son de dispensación exclusivamente hospitalaria. El porcentaje de gasto farmacéutico en biosimilares dentro del gasto farmacéutico

hospitalario se ha incrementado desde el 1% en 2014 al 3% en 2018. Este hecho es relevante porque la entrada de medicamentos biosimilares afecta a la regulación derivada del Sistema de Precios de Referencia (Real Decreto 177/2014), que conlleva que se igualen el precio del medicamento original y sus biosimilares una vez entra en vigor la orden anual, adquiriéndose, en su mayoría, por procedimientos públicos de contratación (Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público).

Todavía es escasa la investigación relacionada con el impacto presupuestario de la presencia de biosimilares tanto a nivel internacional como en España. Uno de los estudios más importantes desarrollados a nivel nacional fue el llevado a cabo por la Fundación Weber en 2017. Este análisis estimó un ahorro retrospectivo de 478 millones de euros (M€) entre 2009 y 2016, que se podrían ver incrementados en 1.965 M€ en el periodo 2017 a 2020 según su análisis prospectivo. Tres años después de la publicación de este estudio, se hace imprescindible realizar una nueva estimación para analizar el papel que los biosimilares están desempeñando en el mercado farmacéutico español.

“Se hace imprescindible realizar una nueva estimación para analizar el papel que los biosimilares están desempeñando en el mercado farmacéutico español [...] derivado tanto de la penetración e incremento de cuotas de mercado de productos biosimilares como de la reducción de precios derivada del incremento de la competencia en este mercado”

Este trabajo responde a esa necesidad y pretende aportar algo de luz proporcionando una estimación del ahorro en gasto farmacéutico

derivado tanto de la penetración e incremento de cuotas de mercado de productos biosimilares como de la reducción de precios derivada del incremento de la competencia en este mercado.

Metodología del análisis de impacto presupuestario

Este trabajo diferencia un periodo retrospectivo y otro de proyecciones prospectivas a futuro. El **análisis retrospectivo** presenta una estimación del ahorro derivado de la penetración en el mercado farmacéutico de productos biosimilares **desde 2009 hasta 2019. Las proyecciones prospectivas presentan el ahorro previsto de 2020 a 2022** considerando tanto los biosimilares que ya han sido aprobados como los que podrían serlo en este periodo de tiempo.

El **impacto presupuestario** se calcula como la diferencia entre el gasto farmacéutico que se hubiera producido si no hubieran existido los biosimilares (**escenario sin biosimilares**) y el gasto farmacéutico derivado de la introducción de los biosimilares (**escenario con biosimilares**). En el escenario sin biosimilares, se ha asumido que los precios de los biológicos originales se mantienen constantes a lo largo del horizonte temporal analizado (teniendo en cuenta las deducciones según el Real Decreto Ley 08/2010). En el escenario con biosimilares, se han considerado datos de cuotas de mercado y precios de originales y biosimilares, antes y después de la aplicación del Sistema de Precios de Referencia, y considerando además los descuentos comerciales que se aplican habitualmente sobre el PVL en la compra pública hospitalaria.

En el presente análisis se ha tratado de utilizar la mayor cantidad de datos reales posibles. Cuando no se disponía de los mismos, se han realizado supuestos conservadores con el objetivo de contener el ahorro derivado de la introducción de

fármacos biosimilares y de esta manera, si acaso, sesgarlo a la baja.



En el **análisis retrospectivo (2009-2019)** se han incluido los 13 principios activos que en ese periodo tenían ya biosimilares en el mercado. El consumo de cada fármaco, considerado en el modelo en términos de dosis diaria definida (DDD), se ha obtenido de bases de datos propiedad de Biosim (de 2009 a 2015) y del Ministerio de Sanidad (de 2016 a 2019), completadas cuando ha sido necesario por otras publicaciones. En el caso de los precios, se han considerado los costes de adquisición de los medicamentos expresados en PVL obtenidos de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), además de consultarse las Órdenes de Precios de Referencia (OPR) desde 2014 hasta 2019. En relación a los descuentos comerciales aplicados a fármacos hospitalarios, éstos se han calculado en base a la disminución del precio de adjudicación analizada en pliegos de licitaciones públicas y sus adjudicaciones recogidos por Acobur S.L. respecto al PVL. Esta disminución se ha ponderado por el volumen de cada adjudicación (de productos originales y biosimilares) para obtener el descuento de cada principio activo anualmente. No se han considerado descuentos en los casos de medicamentos cuya práctica totalidad de consumo se producen en oficina de farmacia.

En el **análisis prospectivo (2020 a 2022)**, además de los principios activos ya incluidos en el análisis retrospectivo, se han incluido aquellos principios

activos para las que se espera que un medicamento biosimilar vaya a ser comercializado en dicho periodo (teriparatida, bevacizumab, ranibizumab y eculizumab). El volumen de consumo de cada principio activo (original y biosimilar) se ha extrapolado para el periodo prospectivo en base a los datos históricos disponibles (asumiendo un consumo total constante en caso de datos históricos insuficientes). Del mismo modo, los datos históricos de penetración de los biosimilares han servido de base para la extrapolación de la penetración para los años 2020 a 2022, asumiendo un crecimiento conservador de los biosimilares en nuestro modelo de referencia, en adelante, caso base. En cuanto al precio fijado por el Ministerio, el análisis prospectivo supone que, para los fármacos actualmente en precios de referencia, el precio se mantendrá constante durante todo el periodo. En el caso de los nuevos biosimilares para los que no se dispone de su PVL, se ha asumido que serán comercializados a un precio un 20% inferior respecto al precio del biológico original (en base a lo observado en el análisis retrospectivo). En cuanto a los descuentos comerciales, el caso base supone un escenario hipotético en el que no se sigue erosionando el precio a fin de no sobreestimar los ahorros, por lo que los descuentos estimados para 2019 se mantendrán constantes para todo el periodo tanto para productos originales como biosimilares.

La incertidumbre asociada tanto a los supuestos realizados en caso de no disponibilidad de datos en el análisis retrospectivo como a las asunciones tomadas para las proyecciones del análisis prospectivo **ha sido evaluada mediante la realización de varios análisis de sensibilidad**, tanto determinísticos como probabilísticos. Entre los análisis determinísticos, se han analizado escenarios donde se han planteado diferentes alternativas a algunos de los supuestos considerados en el caso base (como por ejemplo

extrapolaciones alternativas en el análisis prospectivo), así como un análisis univariante en el que se han modificado de forma individual los valores asignados a las variables en el caso base. Por último, en el análisis de sensibilidad probabilístico se han modificado de forma simultánea mediante una distribución normal aquellas variables que presentaban cierto grado de incertidumbre, y se han realizado 1.000 simulaciones por el método de Monte-Carlo, mostrando así la dispersión de los resultados del análisis.

Resultados del análisis de impacto presupuestario

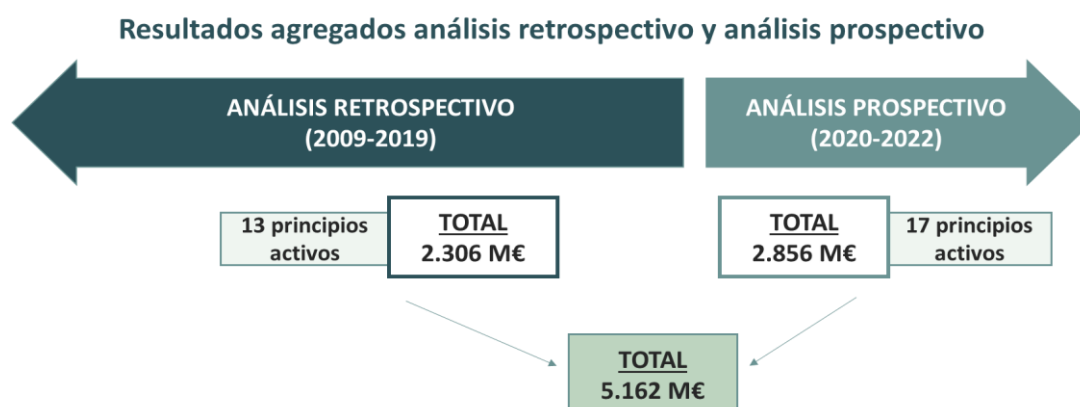
Para el caso base del **análisis retrospectivo**, se ha estimado un ahorro derivado de la introducción de los biosimilares para el periodo 2009-2019 de **2.306 M€**. Los biosimilares que mayor ahorro agregado han generado hasta 2019 son la somatropina (375 M€) las epoetinas (589 M€) y el infliximab (450 M€), dada su larga participación en el mercado en el periodo analizado (10, 10 y 5 años respectivamente) y la combinación de sus volúmenes de consumo y precio. Otros principios activos, en cambio, apenas han contribuido al ahorro estimado, como la condroitina sulfato (9,3 M€) y la folitropina alfa (54,9 M€), con relativamente baja penetración en el mercado. Por otro lado, principios activos como la enoxaparina (3,6 M€) o el pegfilgrastim (7,6 M€)

presentan un ahorro significativo para el poco tiempo que llevan en el mercado sus biosimilares.

En el caso del **análisis prospectivo** comprendido entre 2020 y 2022, se estima que **el ahorro alcanzará los 2.856 M€**, tanto por el ahorro que los biosimilares actualmente comercializados continuarán produciendo, como por el asociado a la llegada de nuevos biosimilares. De los ya comercializados destaca el adalimumab, que con 5 años en el mercado alcanzaría a las epoetinas e infliximab como principios activos que generan mayores ahorros. Por su parte, la incorporación de los biosimilares de teriparatida, bevacizumab, ranibizumab y eculizumab se estima que habrá generado para el año 2022 casi 120 M€ de ahorro.

“Se ha estimado un ahorro derivado de la introducción de los biosimilares para el periodo 2009-2019 de 2.306 M€ [...] En el caso del análisis prospectivo comprendido entre 2020 y 2022, se estima que el ahorro alcanzará los 2.856 M€”

Observando de forma conjunta los ahorros de los análisis retrospectivo y prospectivo, **el ahorro total asociado a la utilización de biosimilares en España alcanzaría los 5.162 M€ entre 2009 y 2022**. Respecto a este ahorro global, merece la pena resaltar que la introducción de biosimilares en tres principios activos (epoetinas,



adalimumab e infliximab) producirían, cada uno de ellos, un ahorro de casi 1.000 M€.

“El ahorro total asociado a la utilización de biosimilares en España alcanzaría los 5.162 M€ entre 2009 y 2022”

Los análisis de sensibilidad realizados han puesto de manifiesto la robustez de los resultados del caso base y han permitido identificar aquellas variables o asunciones con mayor influencia sobre los resultados obtenidos.

Entre los distintos análisis de escenarios realizados, no considerar los descuentos comerciales en fármacos hospitalarios muestra el mayor impacto sobre los resultados del caso base, reduciéndose el ahorro a 1.064 M€ de 2009 a 2019, y a 1.607 M€ de 2020 a 2022. Este escenario supone el ahorro mínimo que se obtendría si todos los centros hospitalarios compraran al PVL (precio de venta del laboratorio), situación que no parece real viendo el patrón de compra pública que se produce en la actualidad. Otros escenarios del análisis retrospectivo no muestran enormes diferencias respecto a la estimación del caso base. Los escenarios alternativos que exploran asunciones menos conservadoras que la del caso base en la extrapolación de la penetración de los biosimilares para los años 2020 a 2022, muestran ahorros entre 65 y 430 M€ superiores a los 2.856 M€ obtenidos en el caso base.

Los resultados del análisis de sensibilidad univariante mostraron que las variaciones realizadas sobre los parámetros considerados como caso base no tienen un gran impacto sobre los ahorros obtenidos en los análisis retrospectivo y prospectivo. Por último, el análisis de sensibilidad probabilístico arroja para el análisis retrospectivo un ahorro promedio de 2.310 M€ (IC 95%: 2.170 – 2.461 M€), y para el análisis prospectivo un promedio de 2.856 M€ (IC

95%: 2.614 – 3.091 M€), ambos en línea con los resultados obtenidos en el caso base. De esta forma, queda patente cómo la entrada de los biosimilares en el mercado farmacéutico español ha derivado en un incuestionable y significativo ahorro, especialmente en farmacia hospitalaria.

Conclusiones

Las variables clave para entender este ahorro son la erosión en el precio y la aplicación de descuentos comerciales derivada de la competencia en el mercado (primero entre original y biosimilar, más tarde con la aplicación de los precios de referencia), y el avance que se ha producido en la mayoría de los principios activos analizados y la evolución relativa a la penetración en el mercado de los biosimilares. Resulta evidente que añadir competencia en el mercado de los productos biológicos, cuando expira la patente del producto original, a través de la entrada en el mercado de los productos biosimilares conlleva ahorros que ya se han visto materializados en la actualidad.

“Queda patente cómo la entrada de los biosimilares en el mercado farmacéutico español ha derivado en un incuestionable y significativo ahorro, especialmente en farmacia hospitalaria”

Por tanto, los medicamentos biosimilares constituyen una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad del SNS mediante la racionalización y eficiencia en el gasto farmacéutico, permitiendo a su vez el acceso de un mayor número de pacientes a tratamientos biológicos por la reducción de su coste. Queda pendiente, en cualquier caso, analizar el potencial ahorro en el largo plazo de las dos estrategias que parecen más claras para incrementarlo: regulación de precios e

incremento de las cuotas de mercado de biosimilares.

Por un lado, la implementación del Sistema de Precios de Referencia y de la compra de medicamentos biológicos mediante procedimientos de contratación pública parece haber funcionado y haber reducido el coste de los tratamientos. Quizás podría tener mayor recorrido mediante un mayor nivel de centralización o concentración de los procedimientos de licitación, si bien se debería tener en cuenta tanto sus ventajas como sus desventajas.

“Los medicamentos biosimilares constituyen una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad del SNS mediante la racionalización y eficiencia en el gasto farmacéutico, permitiendo a su vez el acceso de un mayor número de pacientes a tratamientos biológicos por la reducción de su coste”

Por otro lado, y en relación con la cuota de mercado, en España parece que todavía cabría un crecimiento de los productos biosimilares, ya que aún presenta una menor penetración en principios activos de alto impacto económico como los antiTNFs o rituximab en comparación con otros países de nuestro entorno.

Por supuesto, cualquier política farmacéutica que quiera adoptarse debería previamente analizar su impacto esperado en el corto, medio y largo plazo, de cara a fomentar una sana competencia en el mercado de productos farmacéuticos biológicos, ya sean originales o biosimilares. Después de todo, el objetivo último es la sostenibilidad del sistema con un rápido acceso al mercado tanto para productos originales, como la sana competencia de los biosimilares

“En España parece que todavía cabría un crecimiento de los productos biosimilares, ya que aún presenta una menor penetración en principios activos de alto impacto económico como los antiTNFs o rituximab en comparación con otros países de nuestro entorno.”

cuando expire la patente, que derive en un mejor acceso de los pacientes para que puedan obtener los beneficios clínicos derivados de los tratamientos.

1. Introducción y motivación

1.1. Medicamentos de síntesis química y genéricos. Medicamentos biológicos y biosimilares

La aparición a finales de los noventa de los medicamentos genéricos como copias exactas de medicamentos de origen químico, pero de menor precio, redujo el crecimiento del gasto farmacéutico en las últimas décadas, derivando en un aumento del acceso a los medicamentos químicos en todo el mundo (Belloni et al., 2016; WHO, 2015; o Kaplan et al., 2016). Catorce años después de la aprobación del primer medicamento biosimilar en 2006, continúa de actualidad la pregunta sobre si los biosimilares tienen la misma capacidad para frenar el crecimiento del gasto farmacéutico en medicamentos biológicos que tuvieron los genéricos para frenar el de los medicamentos químicos.

Para analizar con rigor esta pregunta, es necesario acentuar las diferencias que existen entre la relación de un producto de síntesis química original y su genérico, y entre un producto biológico original y su biosimilar.

Los medicamentos biológicos contienen sustancias activas procedentes de una fuente biológica, como organismos o células vivas. En comparación con las moléculas químicas pequeñas, los medicamentos biológicos están compuestos por estructuras moleculares grandes y complejas que, además, presentan de forma inherente un cierto grado de pequeña variabilidad. Esto conlleva que sus procesos de fabricación sean más complejos que los de las moléculas de síntesis química, pues es fundamental ajustar el proceso para garantizar que el principio activo se encuentra dentro del rango de variabilidad permitido (EMA&EC, 2017).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define un fármaco biosimilar como *“un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento original o de referencia) en elEEE”* [Espacio Económico Europeo] (EMA, 2014). La EMA precisa que el medicamento biosimilar cumpla con unos requisitos de similitud con el medicamento original o también llamado medicamento de referencia en relación a su calidad y actividad biológica, y que se haya establecido la seguridad y la eficacia basadas en un amplio ejercicio de comparabilidad (EMA, 2014). Al ser los medicamentos biosimilares un tipo de medicamento biológico, presentan un cierto grado de variabilidad natural, pudiendo aparecer ligeras diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia, que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia (EMA&EC, 2017).

“La EMA precisa que el medicamento biosimilar cumpla con unos requisitos de similitud con el medicamento original o también llamado medicamento de referencia en relación a su calidad y actividad biológica, y que se haya establecido la seguridad y la eficacia basadas en un amplio ejercicio de comparabilidad.”

De esta manera, mientras que los genéricos se consideran copias exactas de los medicamentos de síntesis química originales, los medicamentos biosimilares no se consideran idénticos, sino similares al medicamento biológico original (Comisión Europea, 2001). Asimismo, y precisamente por esta falta de identidad, desde el punto de vista regulatorio de la aprobación de los medicamentos, también existen algunas diferencias notables. La EMA requiere un expediente completo para la aprobación de productos originales (químicos o biológicos). En el caso de los medicamentos genéricos (químicos), el expediente que las compañías deben presentar a las autoridades tiene un formato reducido, mientras que en el de los biosimilares, el expediente a presentar no es el completo, pero tampoco es tan reducido como en el de los medicamentos genéricos (EMA, 2014). De esta manera, el marco regulatorio está orientado a favorecer y acelerar el acceso al mercado de los medicamentos biosimilares.

Los medicamentos biológicos están consolidados en la práctica clínica (EMA&EC, 2017) y su impacto en el mercado farmacéutico es enorme. En primer lugar, porque los productos biológicos se utilizan para el tratamiento de enfermedades crónicas y que amenazan la vida de los pacientes, como el cáncer, esclerosis múltiple o la artritis reumatoide (Farfan-Portet et al., 2014), incrementando su esperanza y calidad de vida de manera significativa en comparación con los tratamientos de síntesis química (Pugatch Consilium, 2019). En segundo lugar, porque su precio medio es más elevado, y su expansión en volumen de ventas está provocando un incremento significativo del gasto farmacéutico.

1.2. Innovación, esperanza y calidad de vida, y gasto farmacéutico

Si bien existen múltiples factores que influyen en el envejecimiento de la población, sin duda, la utilización de medicamentos es uno de ellos (Shaw et al., 2005). La investigación y desarrollo de medicamentos ha derivado en un acceso al mercado de numerosas e importantes innovaciones terapéuticas. Powrie-Smith (2016) señala cómo las nuevas terapias y vacunas han contribuido a la lucha contra las enfermedades transmisibles, lo que ha supuesto una reducción significativa de la incidencia de virus como el de la hepatitis B, o de la mortalidad infantil. Litchenberg (2014, 2016) muestra cómo el resultado de estas innovaciones ha supuesto una mejora significativa en la manera en la que los sistemas sanitarios tratan y cuidan a los enfermos, y esto ha redundado en un incremento de la esperanza (Figura 1) y calidad de vida en la población. De esta forma, la innovación en medicamentos es incuestionablemente positiva y tremendamente necesaria para el desarrollo de los sistemas sanitarios y de la sociedad, que ha visto cómo se han reducido de manera significativa las pérdidas por muertes prematuras, medida mediante los años de vida potenciales perdidos.

Asimismo, la bibliografía ha mostrado evidencia hace ya décadas de que una población más envejecida conlleva un mayor gasto sanitario. Por ejemplo, Van de Ven y Ellis (2000) ya revisaban los distintos artículos de ajuste de riesgos en los que la edad era uno de los factores a tener en cuenta, y García-Goñi e Ibern (2008) hacían lo propio con datos de gasto farmacéutico. De esta manera, tanto el gasto sanitario como el gasto farmacéutico se han incrementado de forma significativa en las últimas décadas (Figura 2).

Figura 1. Evolución de la esperanza de vida al nacer y a los 65 años en España, en años (Fuente: elaboración propia a partir OCDE Health Data, 2019)

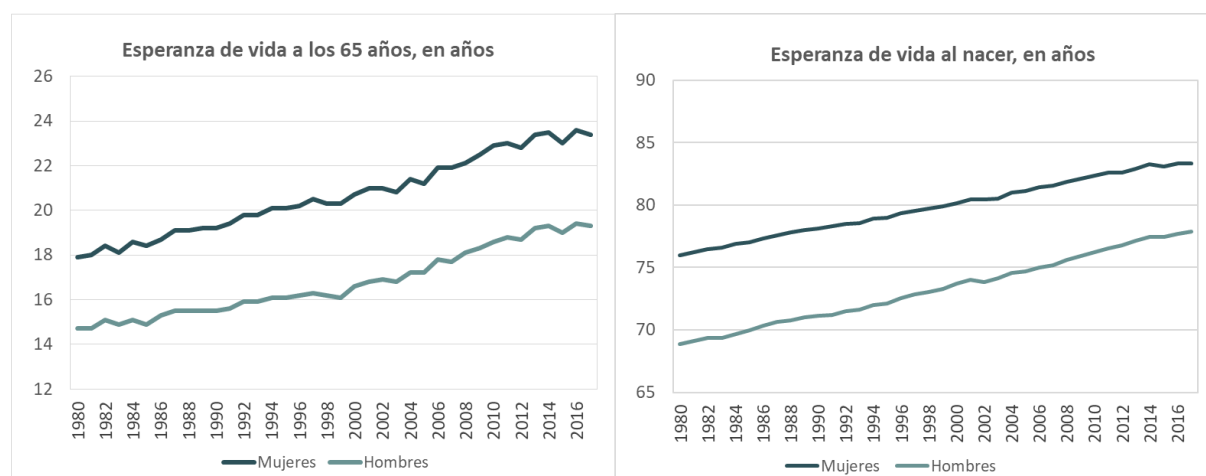
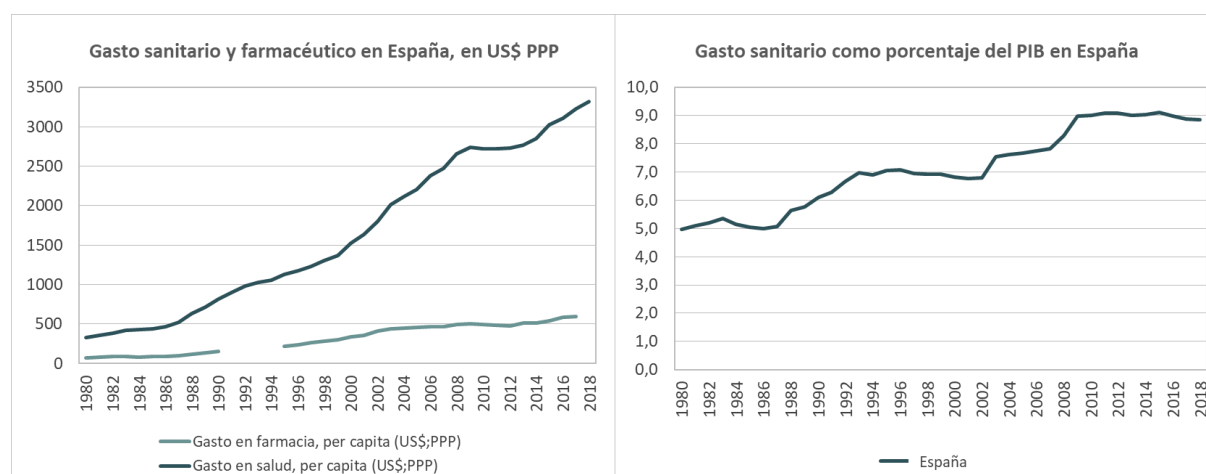


Figura 2. Evolución del gasto sanitario en España (Fuente: elaboración propia a partir OCDE Health Data, 2019)



La presión al alza del gasto sanitario y farmacéutico constituye una preocupación creciente en nuestra sociedad. El porcentaje del PIB en España dedicado a salud se ha incrementado de manera considerable en las últimas décadas, desde aproximadamente el 5% en 1980 hasta el 9% en 2009. En la última década, y debido a la tremenda crisis económica y a las medidas de contención de gasto y austeridad que sucedieron a esta, la tendencia de la serie de gasto sanitario se ha aplanado, y en 2018, el gasto sanitario suponía un 8,9% del PIB. Los múltiples estudios que han tratado de identificar los determinantes del crecimiento del gasto sanitario han señalado a los avances en tecnología sanitaria y las innovaciones terapéuticas desarrolladas como el más importante de ellos (Newhouse, 1992; Willeme y Dumont, 2015).

“La presión al alza del gasto sanitario y farmacéutico constituye una preocupación creciente en nuestra sociedad.”

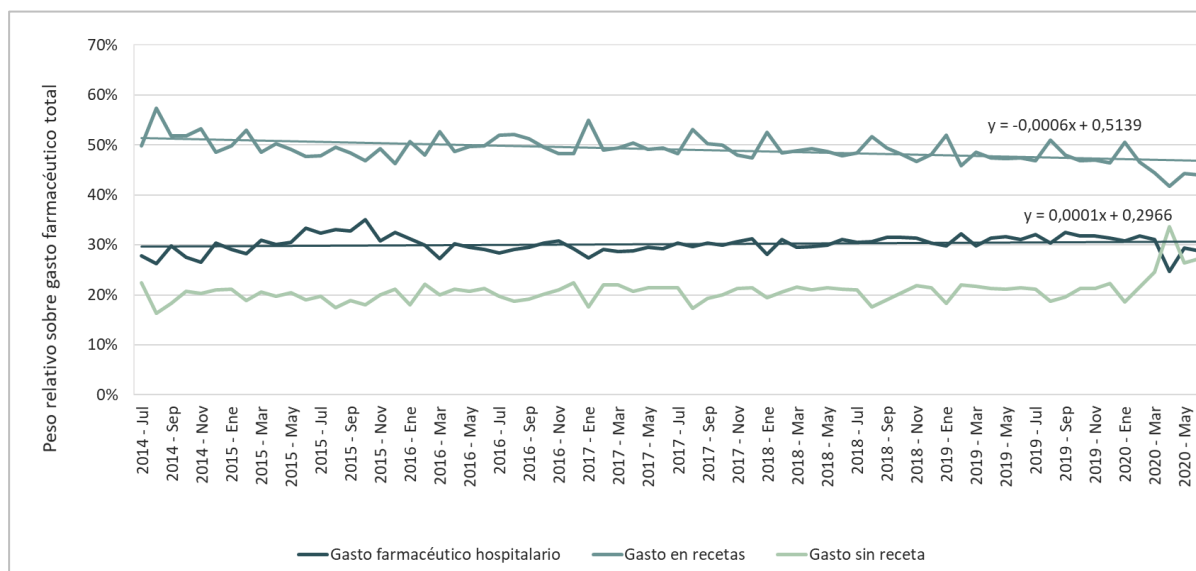
El desarrollo de los nuevos tratamientos farmacéuticos forma parte de esa tecnología sanitaria que incrementa el gasto sanitario, ya que los nuevos productos suelen entrar a financiación pública del SNS a precios elevados, en comparación con el precio medio de productos ya financiados (AIReF, 2019).

La tendencia de incremento del gasto farmacéutico señalada anteriormente va a más. El mercado farmacéutico mundial superará los 1,5 billones de dólares para el año 2023, ya que se espera que crezca a un ritmo de entre el 3 y el 6% anual. No obstante, este crecimiento será diferente en distintas áreas del mundo, y, de hecho, en los cinco mercados principales de Europa, este crecimiento se espera que sea menor, de entre el 1 y el 4% (IQVIA Institute, 2019b).

“En España, la tendencia observada del gasto farmacéutico revela que el gasto farmacéutico hospitalario es cada vez más importante en términos relativos respecto al total del gasto farmacéutico”

En España, la tendencia observada del gasto farmacéutico revela que el gasto farmacéutico hospitalario es cada vez más importante en términos relativos respecto al total del gasto farmacéutico (Figura 3). Si bien tanto productos biológicos como de síntesis química están presentes en la farmacia hospitalaria, lo cierto es que los productos biológicos, de precio elevado, tienden a aportar un mayor gasto. Por este motivo, es cada vez más importante monitorizar si existe alguna manera de racionalizar el gasto farmacéutico total, y de manera específica, el hospitalario.

Figura 3. Tendencia de la importancia relativa del gasto farmacéutico hospitalario, en recetas y sin receta en España (Fuente: serie Gasto Farmacéutico y Sanitario: periodo junio 2014 - junio 2020, Ministerio de Hacienda)



1.3. Impacto presupuestario, coste-efectividad y sostenibilidad del SNS

La racionalización del gasto farmacéutico consiste en tratar de obtener el máximo rendimiento de cada euro gastado en farmacia. Este objetivo puede implicar distintas situaciones. Primero, que no sea posible obtener el mismo resultado clínico con un menor gasto. Segundo, que cada euro de incremento de gasto farmacéutico suponga un incremento en el resultado clínico o de salud de la población que no fuera posible de otra manera. En definitiva, se trata de implementar el principio de coste-efectividad en el gasto farmacéutico. No obstante, es también importante considerar el aspecto dinámico y no sólo estático del gasto farmacéutico. Esto implica que las empresas de la industria farmacéutica deben tener los incentivos adecuados en el mercado en el largo plazo, para que exista innovación y desarrollo, y pueda producirse de manera continua entrada al mercado de productos innovadores que sigan incrementando la calidad de vida y la esperanza de vida de la población. Por este motivo, la política farmacéutica debería impulsar un rápido acceso de productos innovadores a un precio justo (lo más ajustado posible al valor). Asimismo, cuando la protección de la patente asociada a dichos productos expire, debería promoverse el máximo grado de competencia de diferentes maneras, fomentando la entrada de sustitutos (biosimilares en el caso de productos biológicos originales), o las bajadas de precio.

De esta manera, se ha puesto una gran expectativa en el papel que los biosimilares pueden desempeñar en racionalizar el gasto farmacéutico. Desafortunadamente, no hay todavía muchos trabajos que estimen el ahorro derivado de su uso. Simoens et al., (2017) publicaron una revisión de distintos análisis de impacto presupuestario del uso de biosimilares focalizada mayoritariamente en infliximab y etanercept. Desde entonces, otros anticuerpos monoclonales cuentan ya con biosimilares en el mercado europeo, y varios estudios recientes tratan de cifrar el impacto presupuestario de la introducción de biosimilares recientes en países como Italia, ya sea para uno o varios principios activos, a nivel nacional o local (Rognoni et al., 2018; Ravasio et al., 2019; Piras et al., 2019). En el ámbito británico, también se han llevado a cabo estudios que analizan el impacto de uno o varios principios activos en distintos ámbitos (Aladul et al., 2019; Agirrezabal et al., 2020). Por su parte, Canadá (donde los biosimilares tienen menos recorrido que en Europa) cuenta también con estudios de impacto presupuestario para unos pocos principios activos (Mansell et al., 2019) o simulando escenarios de penetración similares a la media de la OCDE (PMPRB, 2020). En España, hasta la fecha, solamente un estudio de la Fundación Weber ha estimado el impacto presupuestario global derivado de la introducción de los medicamentos biosimilares en el SNS (González Domínguez et al., 2017). Este estudio fue publicado en forma de informe en 2017, y estimaba los ahorros generados por los biosimilares de forma retrospectiva desde el año 2009 hasta el año 2016, realizando una estimación prospectiva de 2017 a 2020. Tres años tras la publicación de aquel informe, y con mayor evidencia relativa a la introducción de los biosimilares en España, es necesario volver a analizar el papel que los biosimilares están desempeñando en el mercado farmacéutico español, teniendo en cuenta tanto su cuota de mercado en volumen como en gasto.

El presente estudio tiene como objetivo proporcionar una nueva estimación del impacto presupuestario generado por los biosimilares en el Sistema Nacional de Salud para los años 2009 a 2019 de manera retrospectiva, y de 2020 a 2022 de manera prospectiva. Además, de forma tangencial, analiza también la penetración actual de los distintos medicamentos biosimilares en el SNS teniendo en cuenta los distintos procedimientos de fijación y regulación del precio que se han utilizado y los

mecanismos de competencia que se favorecen en la compra pública hospitalaria. En última instancia, son estos los responsables del impacto presupuestario derivado de la introducción de estos medicamentos en el arsenal terapéutico.

“El presente estudio tiene como objetivo proporcionar una nueva estimación del impacto presupuestario generado por los biosimilares en el SNS para los años 2009 a 2019 de manera retrospectiva, y de 2020 a 2022 de manera prospectiva [...] analiza también la penetración actual de los distintos medicamentos biosimilares en el SNS teniendo en cuenta los distintos procedimientos de fijación y regulación del precio que se han utilizado y los mecanismos de competencia que se favorecen en la compra pública hospitalaria.”

2. Presencia de biosimilares en España

2.1. Principales aspectos del marco regulatorio de los medicamentos biosimilares

Ante la proximidad de la expiración de patentes de medicamentos biológicos y biotecnológicos, la EMA inició a principios de la década pasada y de forma pionera, todo un proceso normativo para establecer un marco de referencia en el desarrollo de biosimilares, que ha sido referencia a nivel mundial por otras agencias reguladoras (Olech, 2016). Para ello, llevó a cabo un conjunto de recomendaciones o directrices con el objetivo principal de resultar de ayuda a los laboratorios desarrolladores de medicamentos biosimilares en la preparación del dossier que será evaluado por un grupo de científicos expertos. Estas directrices, que se actualizan periódicamente en base a la nueva evidencia, están perfectamente estructuradas y cubren desde aspectos generales de calidad, seguridad y eficacia, hasta requerimientos específicos para cada clase de medicamentos (anticuerpos monoclonales, heparinas de bajo peso molecular, insulinas, etc.) (EMA, 2020).

En cuanto al concepto de biosimilitud, lo exigible es que el medicamento biosimilar demuestre que es lo suficientemente parecido al producto de referencia (también denominado medicamento original), y demostrar que las pequeñas diferencias que puedan existir entre ellos, producto de la variabilidad inherente a los productos biológicos, no tienen un impacto relevante en la calidad, eficacia y seguridad del biosimilar. En este principio se basa el ejercicio de comparabilidad al que se somete el medicamento biosimilar frente al medicamento original o de referencia que incluye: i) la comparabilidad cualitativa, ii) la comparabilidad de la actividad biológica y iii) la comparabilidad clínica.

“El ejercicio de comparabilidad al que se somete el medicamento biosimilar frente al medicamento original o de referencia incluye la comparabilidad cualitativa, la comparabilidad de la actividad biológica y la comparabilidad clínica.”

Una vez en el mercado, los medicamentos biosimilares, al igual que todos los medicamentos, son “monitorizados” a través de un robusto sistema de farmacovigilancia y trazabilidad establecido y

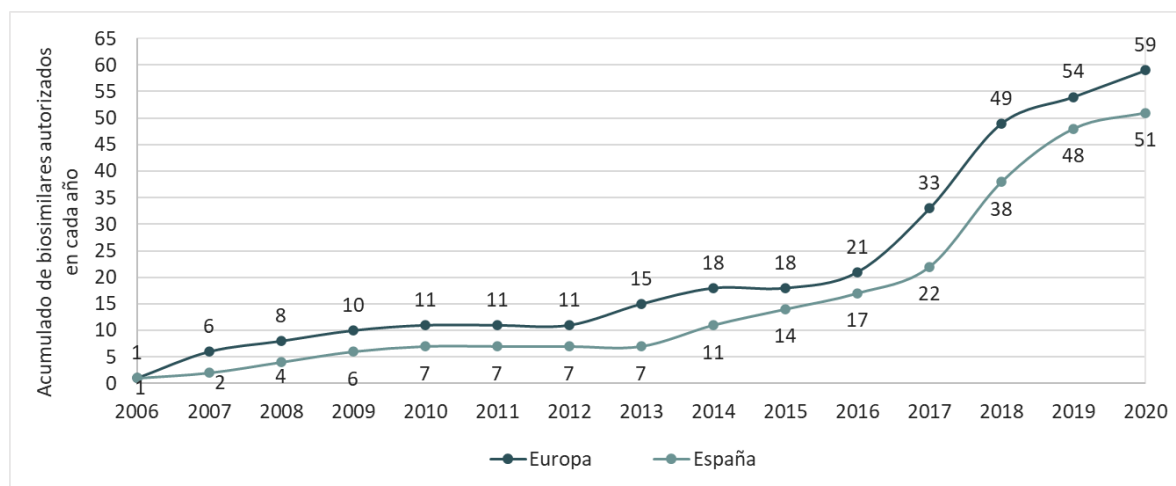
coordinado a nivel comunitario con la colaboración de los Estados miembros de la Unión Europea (AEMPS, 2018).

Sin embargo, el proceso regulatorio de la EMA no contempla recomendaciones en cuanto a la intercambiabilidad (ya sea cambio/*switch* por el médico prescriptor o sustitución por el farmacéutico) y en su lugar deja estas decisiones a los Estados miembros como parte de sus políticas farmacéuticas.

Desde la aprobación en 2006 del primer biosimilar, se han autorizado en Europa 59 medicamentos biosimilares (Figura 4) correspondientes a 17 principios activos (adalimumab, bevacizumab, enoxaparina sódica, epoetina alfa, epoetina zeta, etanercept, filgrastim, folitropina alfa, infliximab, insulina glargina, insulina lispro, insulina aspart, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatida y trastuzumab) (Anexo 1, Figura A.1.1) para tratar una amplia gama de enfermedades como distintos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes o diabetes, entre otras.

En el caso de España, el panorama es similar, puesto que la gran mayoría de los medicamentos biosimilares se autorizan por procedimiento centralizado (por parte de la EMA) y la ratificación por parte de la AEMPS solo lleva algunos meses de retraso respecto a la fecha de autorización de comercialización de la Comisión Europea. Únicamente las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina sódica) y la condroitina sulfato (no reconocido como biosimilar por la EMA) han sido autorizados por otros procedimientos.

Figura 4. Evolución de la autorización de medicamentos biosimilares en Europa y España (Fuente: elaboración propia a partir del Buscador de medicamentos de la EMA y del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS consultados a 15 de septiembre de 2020)



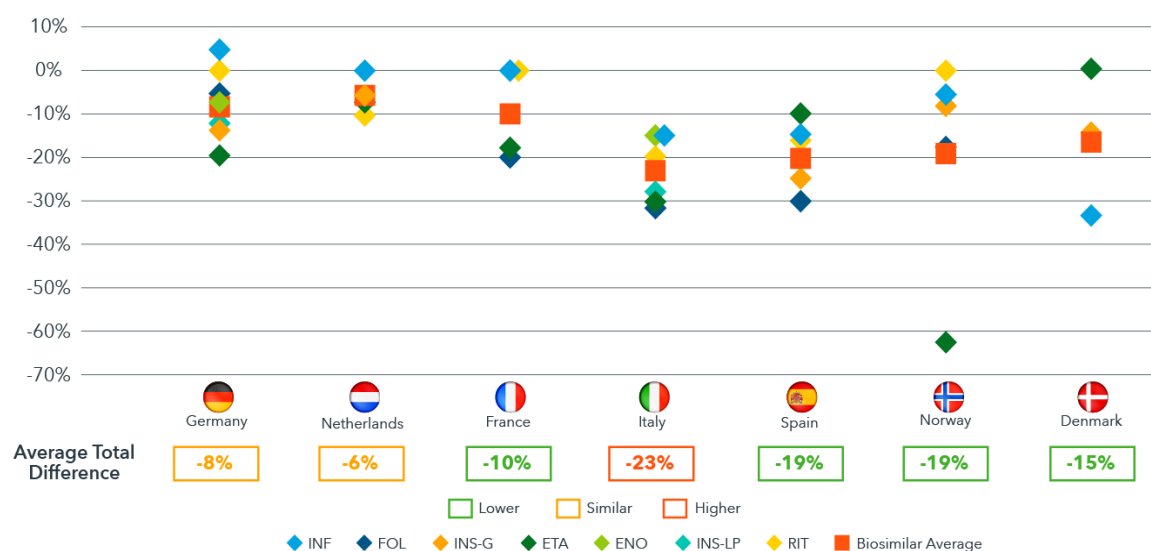
La razón por la que no todos los medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea son después autorizados y/o comercializados en el territorio nacional se debe principalmente a intereses comerciales de los laboratorios farmacéuticos. Lo reseñable es que en España hay al menos un biosimilar autorizado para todos los principios activos que ya cuentan con al menos un biosimilar disponible (Anexo 1, Figura A.1.2). En concreto, en España se dispone de 51 medicamentos biosimilares autorizados correspondientes a 16 principios activos (adalimumab, bevacizumab, condroitina sulfato, enoxaparina sódica, epoetina alfa, epoetina zeta, etanercept, filgrastim, folitropina alfa, infliximab, insulina glargina, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatida y trastuzumab) (Figura 4).

2.2. Regulación del precio y procedimientos de adquisición de medicamentos biosimilares

En España, la **fijación inicial de precios** de los medicamentos biosimilares se realiza en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y, por lo general, para el primer biosimilar de un principio activo se fija un PVL en torno a un 20-30% menor que el precio del medicamento original (SACYL, 2018). Este PVL del primer biosimilar se aplica a los nuevos biosimilares del mismo principio activo que acceden más tarde al mercado. Rovira et al., (2011) cifraron en un 30% de media esta diferencia entre el precio fijado para el biosimilar respecto al medicamento original.

La Figura 5 ilustra un escenario similar en el contexto europeo (IQVIA Institute estima una diferencia porcentual de precio entre el medicamento biosimilar respecto al original en el momento de su lanzamiento en España del 19%, ligeramente menor a otras fuentes ya citadas), donde se observa cierta variabilidad en esta fijación inicial del precio, siendo Italia el país donde esta reducción es mayor (IQVIA Institute, 2018). Lo que sí parecen compartir los países analizados es que en líneas generales se observa una gran variación entre los distintos principios activos.

Figura 5. Diferencia porcentual de precio entre el medicamento biosimilar respecto al original en el momento de su lanzamiento (Fuente: IQVIA Institute, 2018)



Este precio inicial del biosimilar coexiste durante un periodo de tiempo con el precio del medicamento original. En España, ese diferencial de precio no dura más de un año ya que el precio de los biosimilares está además regulado por el **Sistema de Precios de Referencia** (Real Decreto 177/2014). Los sistemas de precios de referencia de medicamentos financiados por los sistemas nacionales de salud están vigentes en numerosos Estados miembros de la Unión Europea. En el caso de España, su aplicación data de finales del siglo XX y se ha demostrado como herramienta básica de introducción y fomento de la competitividad dentro del sector farmacéutico (Real Decreto 177/2014).

Entre otros objetivos, este sistema trata de homogenizar los precios de medicamentos de un mismo principio activo una vez se introduce competencia en el mercado (ya sean genéricos o biosimilares).

Los medicamentos biosimilares y su medicamento original se agrupan en el mismo conjunto de referencia, que es la unidad básica del Sistema de Precios de Referencia, e integra todas las

presentaciones de medicamentos incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que tengan el mismo principio activo (nivel ATC5 de la clasificación ATC) e idéntica vía de administración.

Con carácter anual y mediante la publicación de la correspondiente orden, el Ministerio de Sanidad procede a actualizar el Sistema de Precios de Referencia mediante el establecimiento de los nuevos conjuntos de referencia y los precios de referencia de las presentaciones de medicamentos incluidas en los mismos. A efectos prácticos, a partir de este momento, medicamento biosimilar y original tienen el mismo precio oficial.

Esta no es una cuestión menor, pues pueden darse distintos escenarios en función del tiempo transcurrido entre el lanzamiento del biosimilar al mercado y la publicación de la orden de precios de referencia que le afecta, oscilando así entre pocas semanas y prácticamente un año el periodo de tiempo en el que existe un diferencial de precio entre biosimilar y biológico original.

A este escenario, se une otro mecanismo que afecta al precio, y es que los medicamentos biosimilares (y sus medicamentos originales) son mayoritariamente de dispensación hospitalaria, lo que supone que se adquieran por **procedimientos públicos de contratación** (de acuerdo a la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público; anteriormente según el Real Decreto Legislativo 3/2011 y previamente a éste según la Ley 30/2007, de 30 de octubre, de Contratos del Sector Público). En este escenario, explicado de forma muy sintética, la entidad pública correspondiente (hospitales, servicios de salud, plataformas hospitalarias, etc.) licita un contrato para la adquisición de medicamentos (originales y biosimilares), y a esta licitación concurren los laboratorios interesados presentando sus ofertas. El precio ofertado no podrá ser nunca superior al precio licitado por la entidad. La oferta económica más ventajosa, además de los criterios técnicos, determinará la adjudicación del contrato para un periodo determinado y un volumen estimado. El precio de adjudicación (precio al que comprará la entidad adjudicadora) presenta pues una diferencia respecto al PVL o PR (si medicamento biosimilar y original están ya afectados por la OPR correspondiente) que es lo que en el presente documento se denominará descuento comercial.

La competencia de precios en la compra pública es máxima cuando medicamento original y medicamentos biosimilares compiten en el mismo lote. Con frecuencia, un lote corresponde a un principio activo (Fieldfisher Jausas, 2019; Curto et al., 2014), por lo que medicamento original y biosimilar compiten en el mismo lote. Sin embargo, en ocasiones, sucede que en un procedimiento de licitación existen varios lotes para el mismo principio activo (normalmente dos, uno para el medicamento original, alegando la necesidad de continuación de tratamientos, y otro para los medicamentos biosimilares). Cuando esto sucede, la competencia de precios no se da entre medicamento original y biosimilares.

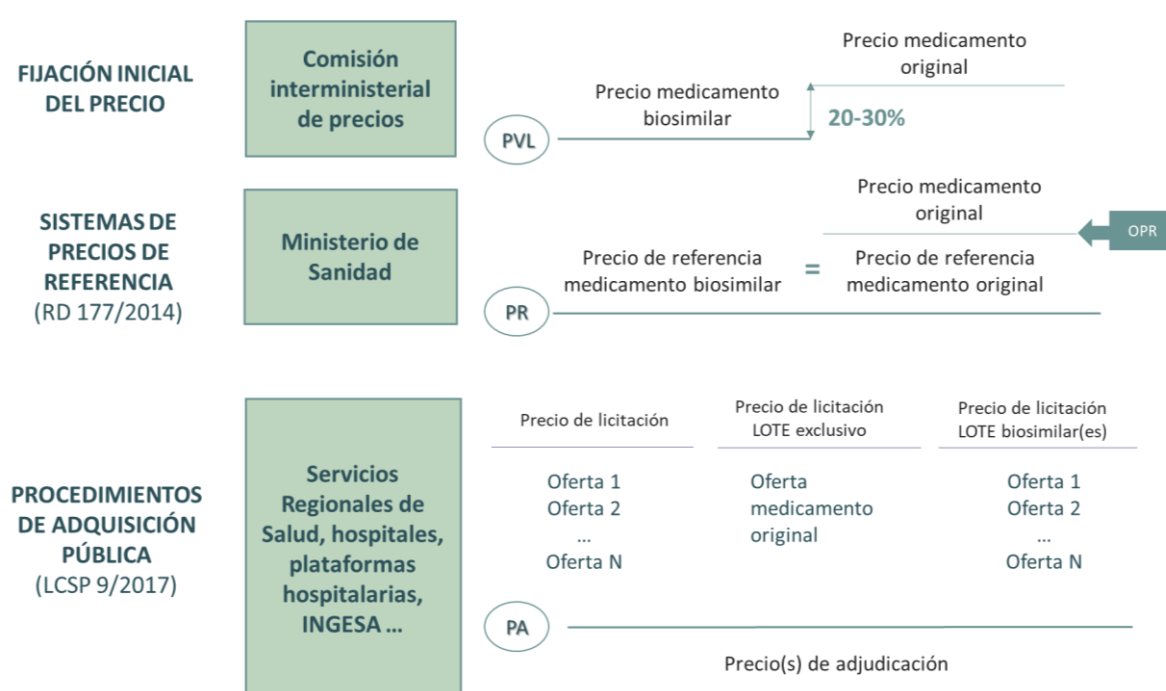
“La competencia de precios en la compra pública es máxima cuando medicamento original y medicamentos biosimilares compiten en el mismo lote.”

Todo ello describe el itinerario de regulación del precio de los medicamentos biosimilares que, como se observa en la Figura 6, sufre dos erosiones: primero, en la fijación inicial del precio, y segundo, en la negociación en los procedimientos de adquisición pública (en ocasiones, existe también una

reducción del precio en la orden de precios que aplica al biosimilar por primera vez, o en sus revisiones sucesivas).

Cabe mencionar que, en el caso de los medicamentos dispensados en la oficina de farmacia, el precio notificado de lista (ya sea antes o después de entrar en el Sistema de Precios de Referencia) es un precio fijo no sujeto a descuentos comerciales al que se suma el margen de la oficina de farmacia y el de la distribuidora (Real Decreto 823/2008) más el IVA, conformando el PVP IVA. En el caso de los medicamentos biosimilares, tan solo la insulina glargina, la enoxaparina sódica, la condroitina sulfato, la folitropina alfa y la teriparatida son dispensando por este canal.

Figura 6. Regulación del precio de los medicamentos biosimilares. Desde la fijación inicial hasta la adquisición hospitalaria (Fuente: elaboración propia)



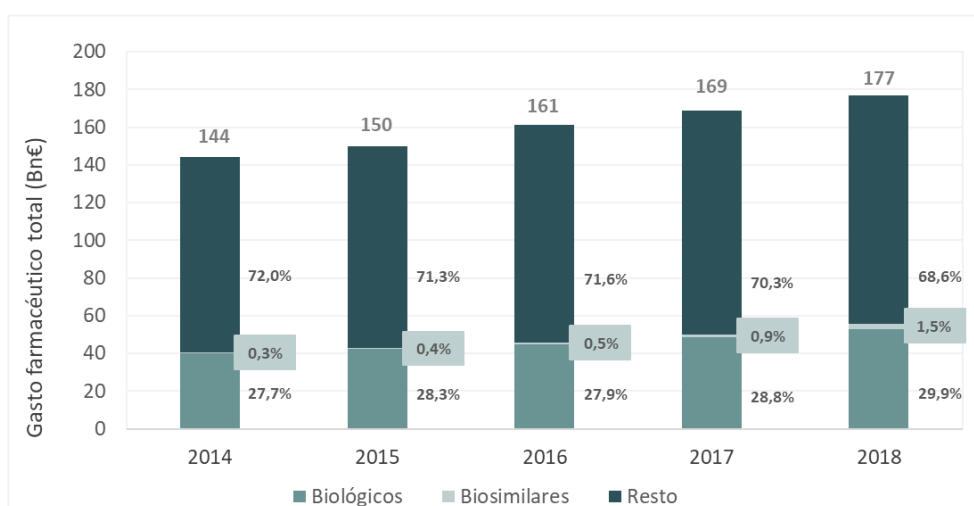
Nota: el precio de licitación puede variar entre las distintas entidades licitadoras, pero nunca será superior al PVL o al PR si ya existe un conjunto de referencia para el principio activo en cuestión. PVL: precio de venta de laboratorio; PR: precio de referencia; PA: precio de adjudicación.

2.3. Situación actual y penetración en el mercado

En términos de mercado, si analizamos el crecimiento de las ventas de medicamentos biosimilares en Europa, se observa una tendencia creciente en el periodo comprendido entre 2014 y 2018, siendo notable el incremento en volumen de ventas que ha experimentado el segmento de los medicamentos biosimilares entre 2016 y 2018. En 2018, los biosimilares supusieron un 1,5% del gasto total farmacéutico en Europa (Figura 7), lo que corresponde a 2,65 Bn€ aproximadamente. Esta tendencia es también creciente en el global de los medicamentos biológicos, que suponen ya el 30% del gasto farmacéutico europeo. En 2018, 16 principios activos biológicos contaban ya con productos biosimilares disponibles en Europa, de manera que el 21% del gasto total (12 Bn€) estaba expuesto a

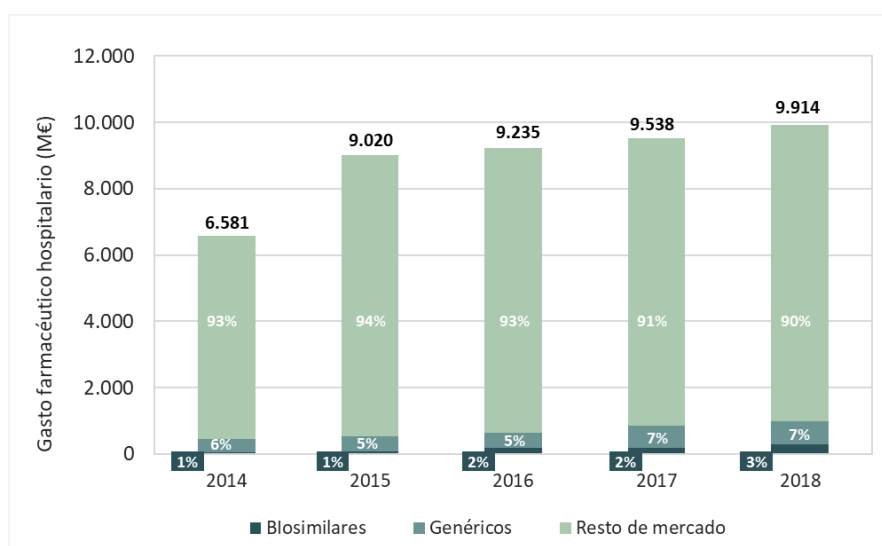
la competencia de los biosimilares (IQVIA Institute, 2019a). A pesar de contar con un marco de autorización común para la mayoría de biosimilares, que es el marcado por la EMA y la Comisión Europea, este crecimiento varía según el país, lo que sugiere que las distintas políticas de utilización y fomento de los biosimilares nacionales influyen en el crecimiento del volumen de mercado de estos.

Figura 7. Proporción del gasto en biosimilares respecto al gasto farmacéutico total en Europa (Fuente: adaptado de IQVIA Institute 2019a)



En el caso de España, según el informe *Evolución y tendencias del mercado farmacéutico español* (IQVIA Institute, 2019c) el porcentaje sobre el gasto farmacéutico hospitalario que representan los biosimilares tan solo alcanzó el 3% (Figura 8), lo que corresponde aproximadamente a 300 M€.

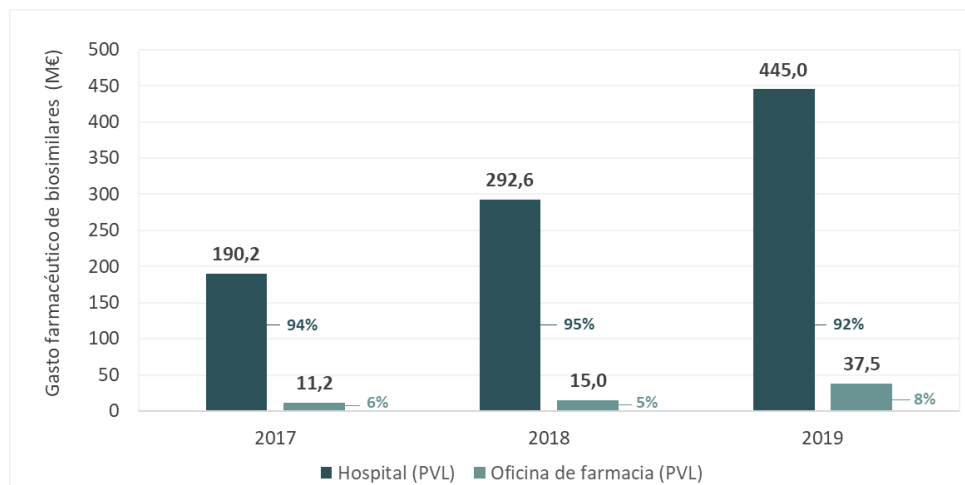
Figura 8. Evolución del peso de los biosimilares en valores (PVL) sobre el gasto farmacéutico hospitalario total en España en el periodo 2014-2018 (Fuente: adaptado de IQVIA Institute, 2019c)



Esta cifra se aproxima a los datos del Ministerio de Sanidad (Ministerio de Sanidad, *data on file*), según los cuales el gasto farmacéutico del SNS en medicamentos biosimilares en 2018 ascendió a 307,6 M€ (292,6 en ámbito hospitalario y 15 en oficina de farmacia) (Figura 9). Se observa una tendencia

creciente en los últimos tres años, experimentando un crecimiento del 55% en 2019 hasta alcanzar los 482,5 M€ (445 en ámbito hospitalario y 37,5 en oficina de farmacia). Si bien el consumo sigue siendo mayoritariamente hospitalario (92% frente a 8%), la proporción del consumo de biosimilares en receta ha crecido 3 puntos en el último año.

Figura 9. Evolución del gasto farmacéutico del SNS en medicamentos biosimilares en los ámbitos hospitalario y de oficina de farmacia (Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad)



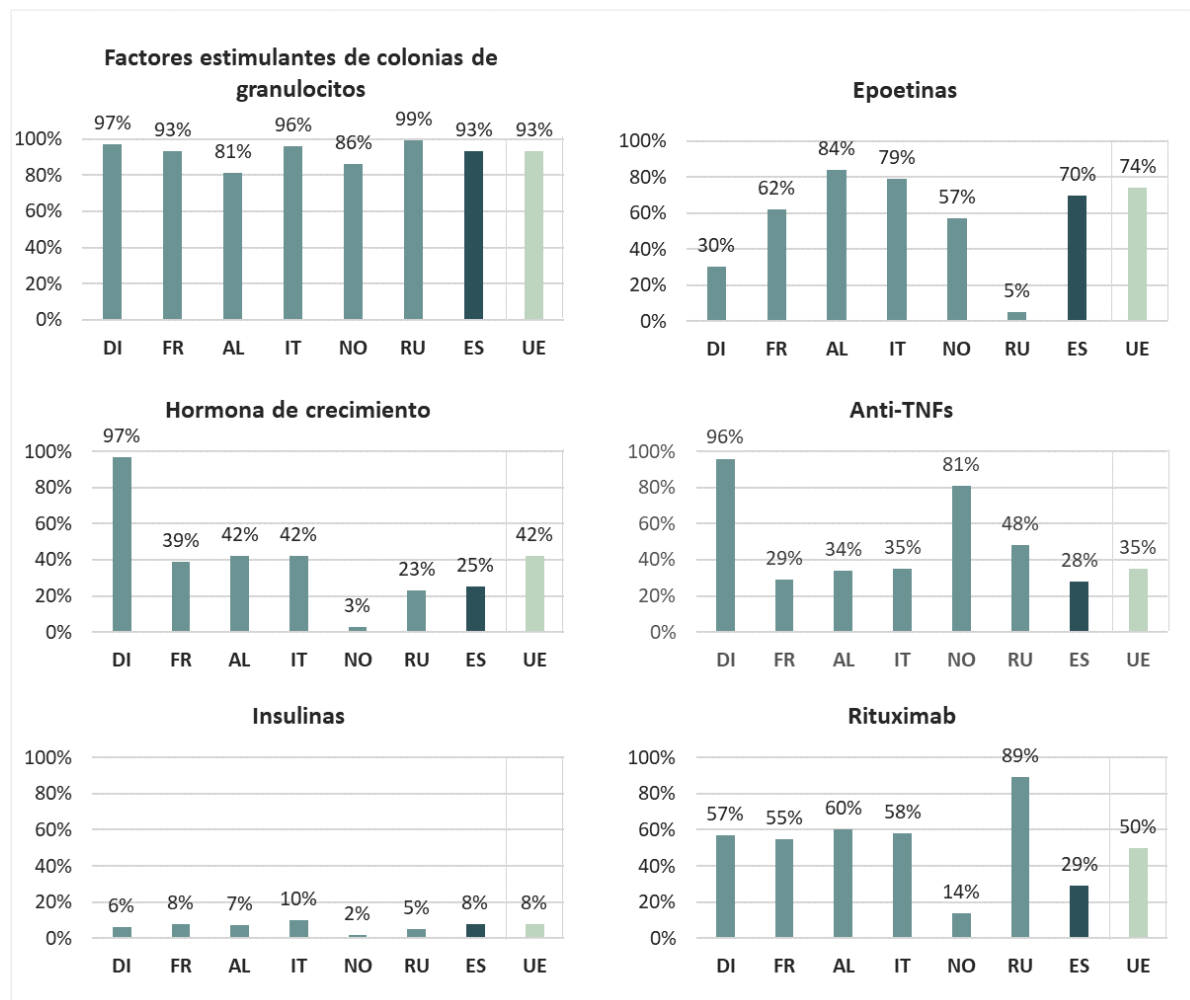
El mencionado informe de IQVIA Institute (2019c) da un paso más allá al desglosar el peso de los biosimilares en el gasto farmacéutico hospitalario en España por áreas terapéuticas. Los principios activos cuyos biosimilares han tenido o tendrán mayor impacto económico corresponden a aquellas moléculas más complejas y de mayor precio (mayoritariamente anticuerpos monoclonales) destinadas al tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (etanercept, infliximab y adalimumab) y del cáncer (trastuzumab y rituximab¹). En el área de estas enfermedades, más del 60% del mercado había perdido ya la patente y estaba además expuesto a competencia por biosimilares en 2018 (adalimumab, etanercept e infliximab). En el caso de la oncología, un 16% del consumo estaba expuesto a competencia por biosimilares en 2018 (rituximab y trastuzumab). Sin embargo, los biosimilares solo representan por el momento un 10% y un 1% del gasto farmacéutico hospitalario en enfermedades autoinmunes e inflamatorias y en oncología, respectivamente, lo que pone de manifiesto la oportunidad de crecimiento de este segmento de medicamentos en nuestro país.

Estas menores tasas de penetración también se hacen patentes cuando se analiza la utilización de biosimilares de antiTNFs (infliximab, etanercept y adalimumab) y rituximab en España en comparación con otros países europeos. Así se desprende de un completo y reciente estudio sobre el impacto de la competición de los biosimilares en Europa (IQVIA Institute, 2019a), en el que se puede comprobar que España muestra menores tasas de penetración de antiTNF biosimilares (España, 28%) si se compara con países como Dinamarca (96%), Noruega (81%), Reino Unido (48%), Italia (35%) o Alemania (34%), y también en la utilización de hormona de crecimiento -somatotropina- (España, 25%) o rituximab (España, 29%) respecto a Reino Unido (89%), Alemania (60%), Italia (58%), Dinamarca (57%) o Francia (55%); y en ambos casos se halla por debajo de la media europea de uso de antiTNFs y rituximab

¹ Aunque rituximab está también indicado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, este trabajo (IQVIA, 2019c) contempla únicamente su utilización en el área de Oncología.

biosimilares, que se sitúa en el 35% y el 50%, respectivamente. Para otras moléculas como epoetinas, filgrastim o insulina glargina, sin embargo, España muestra valores de penetración similares a la media europea (Figura 10).

Figura 10. Nivel de penetración de biosimilares en varios países europeos y media europea. Expresado como cuota de mercado (calculado en tratamiento día) biosimilar respecto al total del principio activo en 2018. (Fuente: Elaboración propia a partir de datos de IQVIA Institute, 2019a).



Nota: Factores estimulantes de granulocitos incluye filgrastim y pegfilgrastim; epoetinas incluye epoetina zeta y alfa; insulinas incluye insulina glargina e insulina lispro; anti-TNFs incluye infliximab, etanercept y adalimumab. DI: Dinamarca; FR: Francia; AL: Alemania; IT: Italia; NO: Noruega; RU: Reino Unido; ES: España; UE: Unión Europea.

2.4. Expectativas de futuro

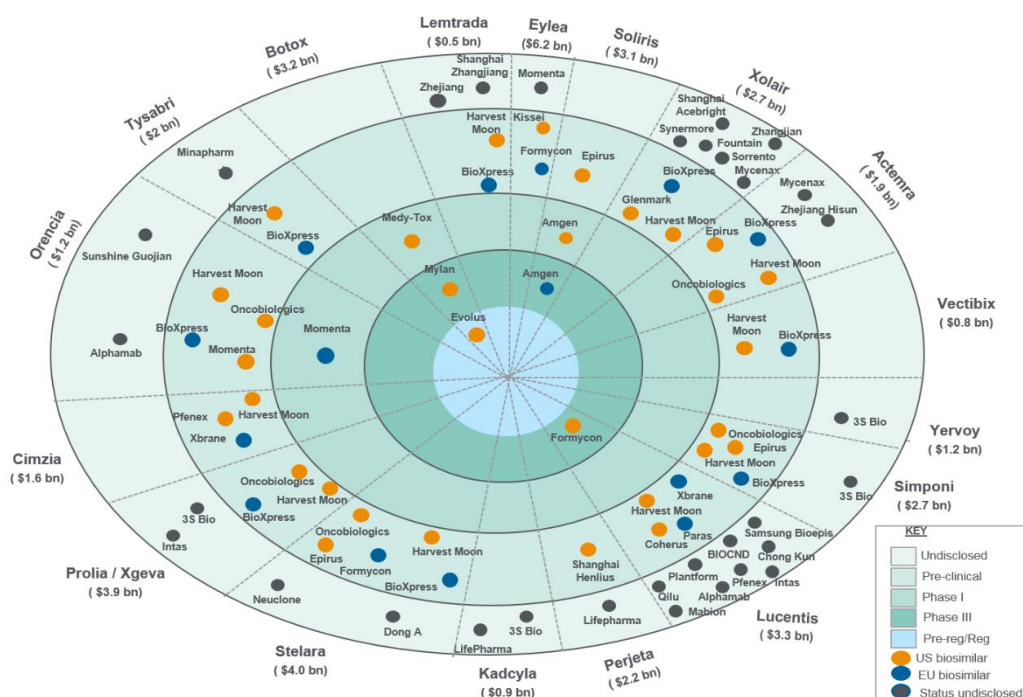
El mercado de los medicamentos biosimilares en Europa ha sido y es un entorno que podría ilustrarse con lo que suelen denominarse oleadas de biosimilares. Entre 2006 y 2009 asistimos a la eclosión de este mercado, o la “primera oleada”, con la llegada en cascada de medicamentos biosimilares para moléculas sencillas: mayoritariamente factores de crecimiento y hormonas. Hasta 2013 hubo un vacío en el histórico de autorizaciones, que arrancó de nuevo en lo que podría ser la “segunda oleada” con la autorización del primer anticuerpo monoclonal biosimilar (infliximab) (Blandizzi, et al., 2017). A este

le seguirían otros tantos hasta culminar en la autorización de los primeros biosimilares de los *blockbusters* Humira® (adalimumab) y Avastin® (bevacizumab) en 2018. Por cuestión de patentes, no se espera la “tercera oleada” hasta 2022 aproximadamente. Potencialmente podría traer consigo biosimilares de otros importantes *blockbusters* como Lucentis® (ranibizumab) o Soliris® (eculizumab) (Manaktala, 2016), pero puede que solo llegue si el mercado del biosimilar sigue siendo atractivo para los laboratorios farmacéuticos.

“El mercado de los medicamentos biosimilares en Europa podría ilustrarse con lo que suelen denominarse oleadas de biosimilares. Entre 2006 y 2009 asistimos a la “primera oleada”, con la llegada de medicamentos biosimilares para moléculas sencillas: mayoritariamente factores de crecimiento y hormonas. 2013 arrancó de nuevo en lo que podría ser la “segunda oleada” con la autorización del primer anticuerpo monoclonal biosimilar. A este le seguirían otros tantos hasta culminar en la autorización de los primeros biosimilares de los *blockbusters* Humira® (adalimumab) y Avastin® (bevacizumab) en 2018. Por cuestión de patentes, no se espera la “tercera oleada” hasta 2022.”

Cuando se analiza en detalle la expiración de patente de medicamentos biológicos (GaBI, 2019) se observa que hay multitud de medicamentos originales, que, aun habiendo caducado su patente, no han visto entrar competidores biosimilares. Este escenario hace complejo asumir que en el corto plazo dispondremos de biosimilares de aquellos principios activos que pierden la exclusividad entre 2020 y 2022. La Figura 11 ofrece una visión global de este escenario tanto en EEUU como en Europa y además clasifica los candidatos a medicamento biosimilar en base a lo avanzado de su carrera hacia la autorización (preclínica, fase I, fase III o pre-registro).

Figura 11. Pipeline de medicamentos biosimilares (Fuente: Center for biosimilars, 2018)



3. Metodología del análisis de impacto presupuestario

El análisis de impacto presupuestario consta de los siguientes **objetivos**:

- ❖ **Objetivo retrospectivo:** estimar de forma retrospectiva el impacto económico derivado de la introducción de los medicamentos biosimilares en el sistema nacional de salud (SNS) entre los años 2009 y 2019 en base a datos de consumo real.
- ❖ **Objetivo prospectivo:** estimar de forma prospectiva el impacto económico derivado de la introducción de los biosimilares en el SNS para los próximos tres años (2020 a 2022), diferenciando:
 - el ahorro generado por biosimilares ya comercializados, y por tanto ya considerados en el análisis retrospectivo (estimar el ahorro que seguirán produciendo entre 2020 y 2022).
 - el ahorro producido por la introducción de nuevos biosimilares de principios activos actualmente protegidos por patente, que se espera sean comercializados durante el horizonte temporal establecido entre los años 2020 y 2022.

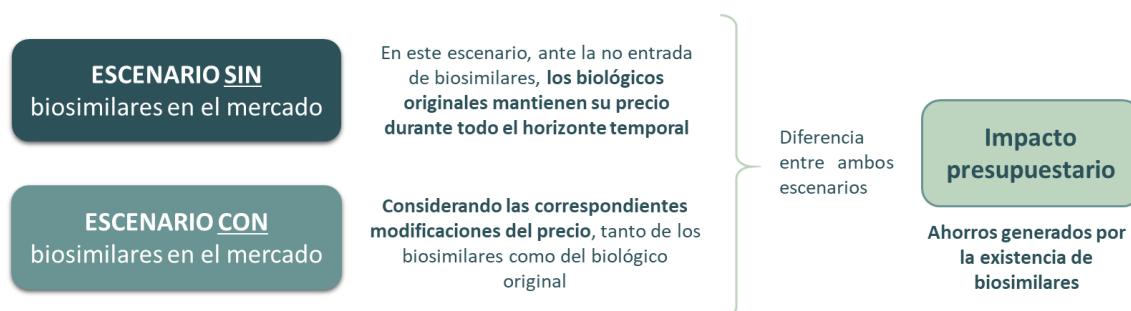
Para la realización del análisis de impacto presupuestario de la introducción de los biosimilares en el SNS español, se ha tomado como referencia varias guías de evaluación económica publicadas en nuestro país (SEFH, 2016; Puig-Junoy et al., 2014). Se ha pretendido de esta forma alcanzar una homogeneidad metodológica con otras evaluaciones económicas desarrolladas en nuestro entorno, con el fin de permitir la mayor replicabilidad del análisis y transparencia de los resultados obtenidos.

Para la estimación del impacto presupuestario, **se comparan los siguientes escenarios**:

- ❖ **Escenario sin biosimilares:** escenario hipotético en el que los medicamentos biosimilares no han estado (análisis retrospectivo) ni estarán (análisis prospectivo) disponibles en el mercado. En este escenario los medicamentos biológicos originales mantendrían su precio durante todo el horizonte temporal del análisis, dado que no se verían forzados a disminuir su coste por la llegada de biosimilares.
- ❖ **Escenario con biosimilares:** escenario real en el que los medicamentos biosimilares están disponibles en el mercado tras la expiración de la patente del medicamento biológico original. En este escenario el precio de los medicamentos biológicos originales se ve modificado a consecuencia de la entrada en el mercado de medicamentos biosimilares.

La diferencia en términos de costes entre ambos escenarios proporciona el ahorro generado por la introducción de los biosimilares (Figura 12). Este ahorro está asociado al consumo de biosimilares y a la reducción del precio tanto del producto original como del biosimilar derivada de la entrada del principio activo en precios de referencia (PR), que sin la introducción del biosimilar no ocurriría.

Figura 12. Diagrama del racional del análisis (Fuente: elaboración propia)



Perspectiva del análisis

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del financiador, es decir el SNS español. Por tanto, solamente incluye costes directos sanitarios, en concreto costes farmacológicos.

Todos los costes farmacológicos se han expresado en precio de venta del laboratorio (PVL), considerando las correspondientes deducciones según el Real Decreto-ley 08/2010 (RDL 8/2010). En el escenario con biosimilares, se han considerado además todas las variaciones de precios, tanto las asociadas al descuento según RDL 08/2010 como las asociadas a las correspondientes ordenes de precios de referencia (OPR) (RD 177/2014). Por el contrario, en el escenario sin biosimilares se ha considerado que no hay PR y, por tanto, el biológico original mantiene su precio durante todo el horizonte temporal del análisis.

Además, también se han tenido en cuenta los descuentos comerciales que se aplican habitualmente sobre el PVL (o sobre el PR, si ya se ha formado un conjunto de referencia para ese principio activo) en los procedimientos de compra pública hospitalaria (Figura 6) y que se han considerado en el escenario con biosimilares para todo el horizonte temporal (retrospectivo y prospectivo). Se ha asumido que este escenario se aproxima más al precio que el SNS paga por los medicamentos, por lo que ha sido considerado como modelo de referencia, en adelante, **caso base del análisis**.

Cálculo del coste total de cada escenario analizado

Las dos variables principales del análisis son el **consumo** (datos de consumo de cada medicamento, tanto original como biosimilares) y el **precio** de los medicamentos originales y biosimilares.

En ambos escenarios comparados (con y sin biosimilares) el volumen total de consumo de cada medicamento se ha estimado considerando la DDD (dosis diaria definida) (WHO, 2020). Esta aproximación ha sido utilizada en otros análisis en los que se ha analizado el impacto presupuestario de la introducción de biosimilares (Haustein et al., 2012). Dado que se dispone de datos de consumos en número de unidades, para obtener el total de DDDs consumidas para cada medicamento se han multiplicado las unidades por la ratio 'volumen/DDD' (volumen de la/s presentación/es en mg o unidades internacionales). En aquellos principios activos con solo una presentación, el 'volumen/DDD' se obtiene directamente al dividir el volumen de la presentación por la DDD (en mg o la unidad de medida correspondiente) (WHO, 2020). En aquellos principios activos con más de una presentación, cuando no se dispone de datos de consumo para cada presentación y solo se dispone del total de unidades, la DDD se calcula mediante la ratio 'volumen/DDD', estimado en base al dato de volumen total en euros y al coste por DDD. Una vez estimado para cada escenario el volumen en DDDs de cada medicamento, éste se multiplica por el respectivo coste por DDD, para así obtener el coste total.

3.1. Análisis retrospectivo

El análisis retrospectivo tiene como objetivo cuantificar el impacto presupuestario de la introducción de los biosimilares para el SNS en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2019. En este análisis se han incluido los 13 principios activos² para las cuales existe en dicho periodo algún medicamento biosimilar comercializado en España (Figura 13). Pese a que algún principio activo disponía de biosimilar en el mercado antes de 2009, nuestro periodo de estudio del análisis retrospectivo comienza en 2009 al no disponer de datos anteriores a este año.

Figura 13. Principios activos incluidos en el análisis retrospectivo (Fuente: elaboración propia)

Año	Principio activo	Biológico original – Biosimilar(es)
2009*	SOMATROPINA FILGRASTIM EPOETINA**	• Genotropin® – Omnitrope® • Neupogen® - Accofil® /Nivestim® /Zarzio® • Eporex® - Binocrit® /Retacrit®
2014	FOLITROPINA ALFA	• Gonal F® – Bemfol® /Ovaleap®
2015	INFLIXIMAB INSULINA GLARGINA	• Remicade® – Remsima® /Inflectra® /Flixabi® /Zessly® • Lantus® - Abasaglar®
2016	ETANERCEPT CONDROTINA SULFATO	• Enbrel® – Benepali® /Erelzi® • Condrosulf®/Condrosan® - Condrotin sulfato Kern® /Abamed®
2017	RITUXIMAB	• Mabthera® – Truxima® / Rixathon®
2018	TRASTUZUMAB ENOXAPARINA SÓDUCA ADALIMUMAB	• Herceptin® – Ontruzant® /Herzuma® /Kanjinti® /Trazimera® /Ogivri® • Clexane® - Enoxaparina Rovi® /Hepaxane® /Inhixa® • Humira® - Amgevita® /Hulio® /Hyrimoz® /Idacio® /Imraldi®
2019	PEGFILGRASTIM	• Neulasta® – Pelgraz® / Pelmeg® /Ziextenzo®

*Nota: * Biosimilares comercializados antes de 2009, se muestra primer año del análisis (primer año con datos de consumo disponibles). ** Epoetina zeta y alfa se consideran como un único principio activo*

3.1.1. Estimación del consumo

Las fuentes de datos de consumo de los medicamentos considerados en el análisis retrospectivo han sido:

- Para el periodo comprendido entre los años 2009 a 2015, datos de consumo facilitados por BioSim (BioSim, *data on file*).
- Para el periodo comprendido entre los años 2016 a 2019, datos de consumo facilitados por el Ministerio de Sanidad (Ministerio de Sanidad, *data on file*).

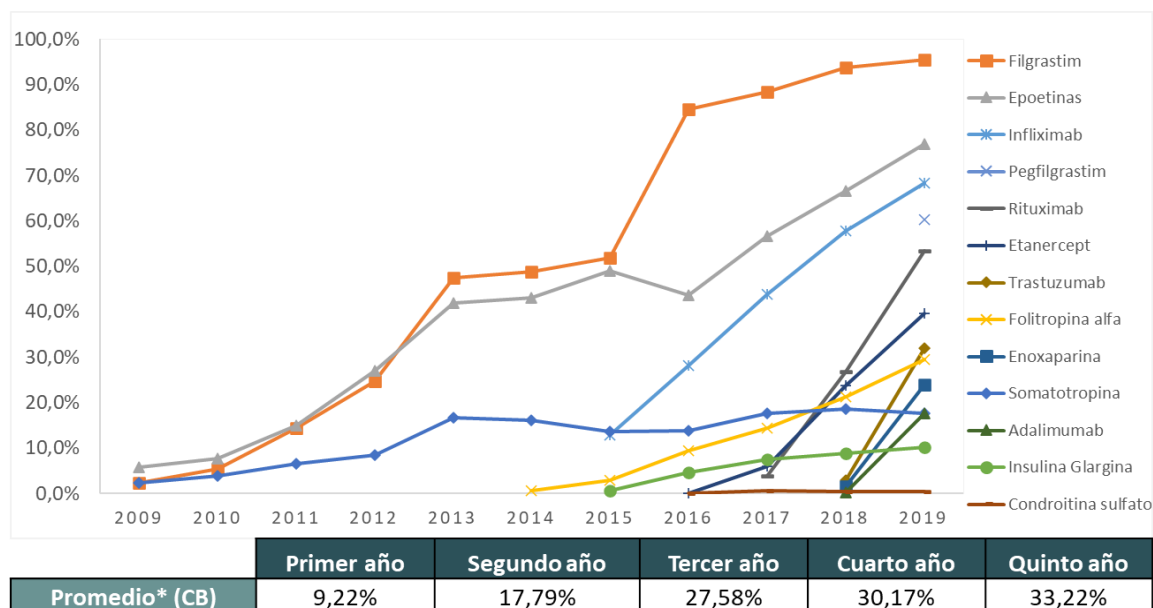
Según los datos de consumo retrospectivos, la penetración de los biosimilares entre 2009 y 2019 fue bastante diferente para cada principio activo. Para la insulina glargina, por ejemplo, tras 5 años de la

² Aunque estrictamente hay 14 principios activos con competencia biosimilar en España para el periodo de tiempo retrospectivo considerado, (somatropina, epoetina zeta, epoetina alfa, filgrastim, folitropina, infliximab, insulina glargina, etanercept, condroitina sulfato, rituximab, trastuzumab, enoxaparina sódica, adalimumab y pegfilgrastim) este estudio se refiere a 13 principios activos pues epoetina alfa y epoetina zeta se consideran un mismo principio activo a todos los efectos en este trabajo.

comercialización del medicamento biosimilar, la penetración no ha alcanzado el 10%. Sin embargo, en el caso de los medicamentos biosimilares de rituximab, estos alcanzaron una penetración de casi el 50% tras solo 3 años en el mercado.

En la Figura 14 se muestra la penetración de los biosimilares de cada uno de los principios activos del análisis retrospectivo entre 2009 y 2019, y el promedio obtenido considerando el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto año de cada principio activo.

Figura 14. Penetración de los biosimilares en el mercado entre 2009 y 2019 (expresado como % biosimilar respecto al total del principio activo)



*Nota: * En el cálculo del promedio se excluye condroitina sulfato y los 3 principios activos con biosimilares en el mercado antes de 2009 para no distorsionar el promedio, al no disponer de los datos de los primeros años de comercialización.*

3.1.2. Estimación de precios

Los costes de adquisición de los medicamentos (expresados en PVL) para el año 2019 se han obtenido de BotPlus (CGCOF, 2020). Para los años anteriores, se ha consultado la evolución de precio registrada en BotPlus, y en caso de no estar disponibles, estos precios han sido facilitados por BioSim (BioSim, *data on file*). También se han consultado las OPR publicadas en el boletín oficial del estado (BOE) desde 2014 hasta 2019:

- ❖ SSI/1225/2014, del 14 de octubre
- ❖ SSI/2160/2015, del 28 de noviembre
- ❖ SSI/1305/2016, del 27 de julio
- ❖ SSI/1157/2017, del 28 de noviembre
- ❖ SCB/1244/2018, del 23 de noviembre
- ❖ SCB/953/2019, del 13 de septiembre

Hemos asumido que la aplicación de las OPR se produce el mismo mes de la publicación en el BOE si ésta es anterior al día 15 del mes de publicación, o al mes siguiente si la publicación en el BOE es del día 15 o posterior.

Para algunos principios activos (somatropina, filgrastim, epoetinas, folitropina alfa, insulina glargina, condroitina sulfato y enoxaparina) no se dispone del precio que el biosimilar tenía en el periodo de tiempo entre su comercialización y la entrada en PR. En estos casos, hemos asumido que el precio del biosimilar en ese periodo es un 10% superior al precio tras la publicación de la OPR. Este supuesto se ha asumido en base a lo observado en biosimilares para los que sí se dispone del precio antes de su entrada en PR. Teniendo en cuenta que tras la entrada del principio activo en PR se deja de aplicar la deducción según RDL 08/2010, en caso de no considerar dicha asunción para los principios activos mencionados, el precio del biosimilar sería mayor tras la OPR que previamente a la misma, lo que parece un escenario poco probable.

Como se ha comentado anteriormente, en el caso base del análisis se han considerado los descuentos comerciales aplicados sobre el precio del SNS público de cada medicamento. Para estimar estos descuentos, se han consultado los pliegos de adjudicaciones de diferentes Comunidades Autónomas (Acobur, *data on file*). Se revisaron 143 concursos de compra pública de infliximab, etanercept, adalimumab, trastuzumab y rituximab, y para cada licitación se calculó en qué porcentaje el precio de adjudicación se reduce respecto al PVL. Para obtener el descuento promedio por año de cada principio activo (tanto para el original como para los biosimilares), los porcentajes calculados se ponderaron según el volumen (en unidades) de cada licitación. Para somatropina, epoetinas, filgrastim y pegfilgrastim, los descuentos respecto al PVL se obtuvieron de datos internos de BioSim para los años 2018 y 2019 (BioSim, *data on file*), aplicando una regresión lineal para los años anteriores hasta un descuento del 0% previa comercialización del primer biosimilar. No se considera ningún descuento sobre el precio de lista para folitropina alfa, insulina glargina, condroitina y enoxaparina, dado que casi la totalidad del consumo de estos medicamentos se producen en oficina de farmacia.

“En términos generales, se observa un diferencial entre los descuentos ofertados por los originales y los biosimilares en los concursos públicos, siendo mayores los descuentos ofertados por estos últimos”

La ponderación por el volumen realizada en el caso base se ha realizado considerando el volumen de cada licitación en la duración estipulada en el contrato, es decir una ponderación realizada por consumo mensualizado. Como análisis de sensibilidad, se ha realizado dicha ponderación considerando todo el volumen de la licitación en la fecha de adjudicación, sin tener en cuenta por tanto la duración de la licitación (ponderación volumen devengado).

Del análisis de los precios de adjudicación se desprende que los descuentos sobre el precio de lista (expresados como porcentaje) muestran una gran variabilidad entre principios activos y en el tiempo. En términos generales, se observa un diferencial entre los descuentos ofertados por los originales y los biosimilares en los concursos públicos, siendo mayores los descuentos ofertados por estos últimos. Este diferencial oscila entre 0,0 y 4,7 puntos porcentuales en los principios activos comercializados

entre 2006 y 2009 (somatotropina, epoetinas y filgrastim) y entre 5,6 y 53,7 puntos porcentuales en principios activos comercializados entre 2015 y 2019 (Acobur y BioSim, *data on file*).

Además de los supuestos relativos a las variables de consumo y precio descritas, ha sido necesario adoptar ciertos supuestos específicos por principio activos concreto dada la falta de disponibilidad de determinados datos (Tabla 1).

Tabla 1. Datos no disponibles por principio activo y supuestos adoptados

	CONSUMOS		PRECIOS	
	Datos no disponibles	Supuesto	Datos no disponibles	Supuesto
Somatotropina	Datos de consumo del biológico original entre 2009-2015	- Distribución entre original y biosimilar obtenida de Almarza et al. para 2011-2015 - Consumo para 2009 obtenido de Rovira et al.	Precio del biosimilar previo a OPR 2014	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2014
Filgrastim	Todos disponibles	-	Precio del biosimilar previo a OPR 2014	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2014
Epoetinas alfa y zeta	- Datos de consumo del biológico original entre 2009-2015 - Datos de consumo de epoetina zeta entre 2009-2015	- Distribución entre original y biosimilar obtenida de Almarza et al. para 2011-2015 - Consumo para 2009 obtenido de Rovira et al. - Para epoetina zeta, se asume variación anual proporcional al consumo total del principio activo	Precio del biosimilar previo a OPR 2014	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2014
Folitropina alfa	Datos de consumo del biológico original y del biosimilar entre 2014 -2016	- Para 2015, se extrapolaron datos de consumo en la Comunidad Valenciana (Comunitat Valenciana, 2015). - Para 2014, se asume mismo consumo de original que el total de 2015. Para el biosimilar (comercializado en noviembre de 2014) se asume un 20% del consumo de 2015.	Precio del biosimilar previo a OPR 2015	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2015
Infliximab	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-
Insulina Glargina	Todos disponibles	-	Precio del biosimilar previo a OPR 2016	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2016
Etanercept	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-
Condroitina sulfato	Todos disponibles	-	Precio del biosimilar previo a OPR 2017	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2017
Rituximab	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-

Trastuzumab	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-
Enoxaparina	Todos disponibles	-	Precio del biosimilar previo a OPR 2019	Precio biosimilar 10% superior al precio del biosimilar tras OPR 2019
Adalimumab	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-
Pegfilgrastim	Todos disponibles	-	Todos disponibles	-

3.2. Análisis prospectivo

El análisis prospectivo tiene como objetivo cuantificar el ahorro que los biosimilares generarán para el SNS los próximos 3 años (período comprendido entre 2020 y 2022), gracias tanto a los biosimilares ya comercializados, como a los nuevos biosimilares que serán comercializados en dicho periodo.

En el análisis prospectivo se han incluido, además de los principios activos del análisis retrospectivo (Figura 13), aquellos para los cuales se espera que un medicamento biosimilar vaya a ser comercializado en los próximos 3 años. Para ello, se realizó un ejercicio de *horizon scanning* consultando las fechas de expiración de patentes de medicamentos biológicos originales en los próximos años. En aquellos principios activos cuya patente expira entre 2020 y 2022, se consultó en la EMA y la FDA si disponían de ensayos clínicos con biosimilares actualmente en curso (EMA; clinicaltrials.gov), descartando así aquellos principios activos sin estos estudios registrados. Los principios activos finalmente incluidos en el análisis se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Nuevos principios activos incluidos en el análisis prospectivo

Principio activo	Original	Expiración patente	Estimación comercialización primer biosimilar
Teriparatida	Forsteo®	Patente expirada	Agosto de 2019 ³
Bevacizumab	Avastin®	2020 (Moorkens et al. 2020)	Enero de 2021 ⁴
Ranibizumab	Lucentis®	2022 (Moorkens et al. 2020)	Febrero de 2022
Eculizumab	Soliris®	2020 (Moorkens et al. 2020)	Febrero de 2022

Del mismo modo que en el análisis retrospectivo, el ahorro estimado se basa en las variables de consumo (en DDDs) y precios (en €/DDD).

³ Teriparatida se incluye íntegramente en el análisis prospectivo porque el consumo de 2019 (año que correspondería al análisis retrospectivo) hace referencia exclusivamente al último trimestre.

⁴ A la fecha de publicación de este informe, ya es efectiva la comercialización de bevacizumab biosimilar en España. Por lo que la estimación de ahorros derivados de la introducción de bevacizumab biosimilar en el mercado podría estar sesgada a la baja.

3.2.1. Estimación del consumo

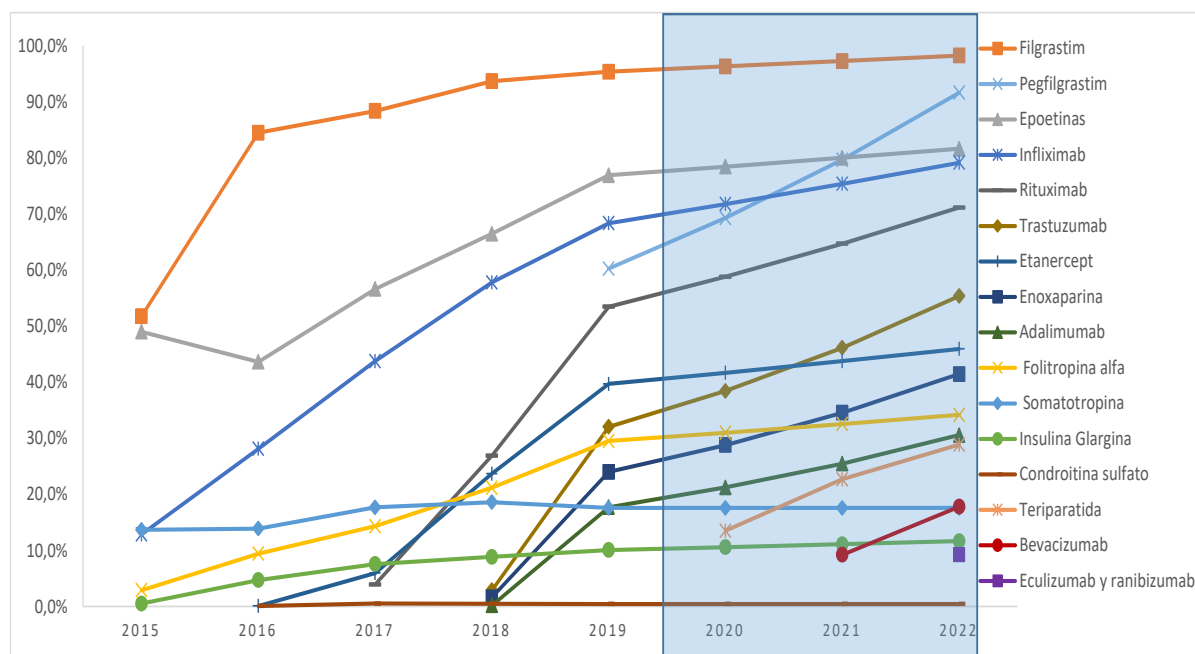
Para estimar el consumo de cada principio activo en los próximos 3 años, se ha seguido la siguiente metodología:

Se ha calculado el consumo total del principio activo para el periodo 2020-2022 en base a los datos históricos disponibles (Sección 3.1.1). En función del periodo para el cual se dispone de datos y de la tendencia observada para los mismos:

- ❖ Si se dispone de datos de consumo suficientes (al menos para un periodo de 4 años), se ha realizado una regresión lineal para la extrapolación del periodo 2020-2022 como caso base.
- ❖ Si no se dispone de datos de consumo suficientes (inferiores a 4 años), no se ha considerado apropiado realizar una regresión lineal, asumiéndose un consumo del principio activo constante para el periodo 2020-2022.

Se ha estimado el porcentaje de penetración de los biosimilares para los años 2020 a 2022, tanto para calcular la evolución de los biosimilares ya comercializados, como para analizar la penetración inicial de los biosimilares de los nuevos principios activos mostradas en la Tabla 2. En la Figura 15 se muestra la evolución del porcentaje de penetración de los biosimilares para el periodo 2020-2022 (sombreado azul) en función de la tendencia observada en el análisis retrospectivo, y asumiendo un incremento anual constante para los años 2020, 2021 y 2022, tomando como caso base la posición más conservadora para establecer dicho crecimiento anual.

Figura 15. Proyección para los años 2020-2022 de la penetración de los biosimilares (expresado como % biosimilar respecto al total del principio activo)



En el caso de los biosimilares de bevacizumab, ranibizumab y eculizumab, se dispone de datos de ventas de los originales para los años 2015 a 2019 (IQVIA, *data on file*), por lo que ha sido posible realizar una regresión lineal para predecir el consumo total de los principios activos para el periodo 2020-2022. Para establecer la penetración de los biosimilares nuevos una vez sean comercializados (bevacizumab en enero de 2021 y eculizumab y ranibizumab en febrero de 2022), se ha considerado el porcentaje de penetración promedio observado en el primer, segundo y tercer año de comercialización de biosimilares actualmente en el mercado (Figura 14).

3.2.2. Estimación de precios

En el análisis prospectivo, se parte del PVL actual (marzo de 2020) obtenido de BotPlus (CGCOF, 2020). Todos los principios activos con biosimilares actualmente en el mercado para los que se ha estimado el ahorro retrospectivo están actualmente en PR, por lo que, para evitar cualquier sesgo que pudiera incrementar artificialmente la estimación de impacto presupuestario, se ha asumido que su precio actual será constante para los próximos 3 años y no sufrirá nuevas bajadas por parte del Ministerio de Sanidad.

Para los nuevos principios activos considerados en el análisis prospectivo (Tabla 2), se han adoptado los siguientes supuestos en base al comportamiento observado en el análisis retrospectivo:

- ❖ El primer biosimilar comercializado presentará una reducción del 20% de su precio respecto al original (salvo para el biosimilar de bevacizumab, Mvasi®, del que ya se conoce el precio). Se asume que, si se comercializaran más biosimilares de este principio activo, entrarían al mercado al mismo precio.
- ❖ Cuando el principio activo se vea afectado por la OPR, el precio del biosimilar se reducirá un 8%, precio al que también se igualará el biológico original, perdiendo ambos la deducción según RDL 08/2010.

En lo que respecta a los descuentos comerciales que se realizan sobre el PVL (o sobre el PR si ya se ha formado un conjunto de referencia para ese principio activo), en el caso base del análisis se ha considerado que el precio no se seguirá erosionando, es decir, se asume que los descuentos para 2019 se mantendrán constantes para el periodo 2020-2022. Esto supone un supuesto conservador en la estimación del impacto, pues es altamente previsible que se sigan aplicando descuentos. De esta forma, este supuesto pretende evitar cualquier sesgo que incremente el resultado del análisis de impacto presupuestario.

3.3. Limitaciones del análisis

El análisis realizado no está exento de limitaciones técnicas, algunas de ellas intrínsecas a los modelos farmacoeconómicos en los que habitualmente se realizan predicciones prospectivas basadas en extrapolaciones, y otras relativas a los datos utilizados en el análisis o a la ausencia de estos.

En cuanto al primer punto, el análisis prospectivo de los ahorros que los biosimilares tendrán en el periodo 2020 a 2022, si bien se supone una extrapolación de solamente 3 años, los supuestos tomados para realizar dichas extrapolaciones tienen una clara influencia en los resultados. Para extrapolar el consumo total de cada principio activo, en algunos casos no se disponía de datos históricos suficientes como para predecir una extrapolación lineal o logarítmica, por lo que de forma conservadora se

supuso que el consumo total del principio activo se mantendrá constante. Incluso en los casos para los que se disponía de datos históricos de al menos 4 años, estos son insuficientes para determinar con robustez qué tipo de extrapolación (lineal, logarítmica, etc.) muestra un mejor ajuste (Anexo 2).

También ha sido necesario realizar una predicción de la evolución del porcentaje de penetración de los biosimilares en el periodo 2020 a 2022, nuevamente en base a los datos históricos disponibles. Estos datos históricos muestran cómo algunos principios activos incrementan rápidamente la penetración en el mercado, alcanzado en torno al 30% en el segundo año del biosimilar en el mercado (rituximab y trastuzumab), mientras que otros apenas han alcanzado un 10% de penetración del biosimilar tras 5 años desde su comercialización (insulina glargina). Por lo tanto, en el caso base del análisis se optó por asumir la posición más conservadora posible, considerando un incremento anual constante para los años 2020, 2021 y 2022, aun cuando de esta forma es probable que en algunos principios activos se esté infraestimando considerablemente la evolución de la penetración de los biosimilares. Además, para los nuevos biosimilares (bevacizumab, eculizumab y ranibizumab) se tuvo que realizar un supuesto sobre cuál será su nivel de penetración, por lo que de forma conservadora se utilizó el promedio observado del primer, segundo y tercer año de comercialización de biosimilares actualmente en el mercado.

No solo en las proyecciones del análisis prospectivo se han identificado limitaciones. El análisis retrospectivo presenta ciertas limitaciones derivadas de la no disponibilidad de datos, en concreto en aquellos principios activos cuyos biosimilares llevan más tiempo en el mercado. Las publicaciones de Almarza et al. (2016) y Rovira et al. (2011), utilizadas para completar estos '*gaps*' de información en los datos históricos más antiguos, fueron las únicas fuentes identificadas en la literatura.

La utilización de datos de precios en nuestro análisis también presenta limitaciones. Nuevamente, para los principios activos con biosimilares en el mercado más antiguos, no siempre se conocía el precio del biológico original antes de la entrada en precios de referencia. En estos casos fue necesario suponer que el precio del original era un 10% superior al precio tras la OPR. Este supuesto supone una posición conservadora, ya que se ha observado que la entrada en PR puede llegar a suponer una reducción del precio del original de hasta el 30% como en el caso de adalimumab.

En cuanto a la estimación de descuentos comerciales, se han identificado ciertas limitaciones asociadas a la representatividad de los datos. La muestra que hemos utilizado consta de 143 concursos de compra pública (aquellos más recientes en cada comunidad autónoma). Si bien se considera representativa, la muestra no comprende la totalidad de concursos del país para todo el periodo de análisis. A su vez, dado que no se disponía de datos de concursos de compra pública anteriores a 2016, en principios activos con biosimilares en el mercado antes de dicho año, se realizó una regresión lineal hasta un descuento del 0% antes de la comercialización del primer biosimilar, con el fin de representar el incremento progresivo de los descuentos derivado de la competencia entre original y biosimilares.

3.4. Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la incertidumbre asociada a las variables utilizadas en el modelo de impacto presupuestario (consumos y precios) y determinar la robustez de los resultados obtenidos, se han llevado a cabo varios análisis de sensibilidad determinísticos (de escenarios y univariante) y probabilísticos.

En el **análisis de escenarios** se han planteado diferentes alternativas a algunos de los supuestos considerados en el caso base del análisis, como por ejemplo la utilización de extrapolaciones alternativas (Tabla 3). El **análisis univariante** modifica de forma individual los valores asignados a las variables en el caso base (Tabla 3).

En el **análisis de escenarios**, estos no son aditivos, y todos se comparan frente al caso base. Los primeros tres escenarios plantean distintas formas de calcular la variable precio. El escenario 1 estima el impacto que tendría sobre nuestros cálculos la omisión de los descuentos comerciales en la compra pública hospitalaria, es decir, el descuento mínimo, debido a la entrada del medicamento biosimilar a un precio inferior al original y a la posterior entrada de ambos en el SPR. El escenario 2 presenta otra forma de cálculo del precio, sin ponderarlo por el volumen de las adjudicaciones, es decir aplicando el precio de adjudicación al año en que se publicase dicho precio sin importar la duración del contrato. El escenario 3 simula una erosión del precio sostenida en el tiempo del 5% anual para original y biosimilares (el caso base asume que los precios se mantienen constantes). Los demás escenarios representan distintas formas de calcular los consumos. El escenario 4 emplea una regresión logarítmica en lugar de lineal para la penetración de los nuevos biosimilares que entran al mercado en el periodo 2020-2022. Por su parte, los escenarios de penetración futura 6 y 7 evalúan un incremento progresivo de la penetración respecto al caso base mostrado en la Figura 15, del 10 y el 20% respectivamente. El escenario 8 simula un nivel de penetración mayor (80% para todos los principios activos en 2021 y 50% en su entrada en el mercado para los nuevos) siguiendo el ejemplo de algunos casos internacionales: Francia, objetivo 80% de penetración de biosimilares en 2022 (Estrategia Nacional de Salud 2018-2022) o Canadá, con un reciente estudio del gobierno donde simula escenarios de penetración de biosimilares en línea con los países mejor posicionados en la OCDE (PMPRB, 2020).

Se realizaron **análisis univariantes** sobre cuatro variables para las que existe cierta incertidumbre: El precio de algunos biosimilares entre su comercialización y la entrada en PR (10% superior al precio tras la OPR en el caso base), el mes de aplicación de OPR, el porcentaje de reducción de precio que supondrá la entrada en PR en análisis prospectivo (8% en el caso base), y la distribución entre original y biosimilar para las epoetinas en 2011-2015 (datos reportados en Almarza et al., 2016).

El **análisis de sensibilidad probabilístico** consiste en modificar de forma simultánea los parámetros del modelo según una distribución establecida. Así, se realizaron 1.000 simulaciones por el método de Monte-Carlo, en línea con las recomendaciones de la literatura (Briggs, 2000). Se incluyeron todas aquellas variables que presentaban cierto grado de incertidumbre, y fueron modificadas siguiendo una distribución normal.

Tabla 3. Análisis de sensibilidad determinísticos (escenarios y univariante)

Variable analizada		Retrospectivo		Prospectivo	
Escenarios					
Esc. 1	Precio: supuesto general	Escenario PVL (sin descuentos comerciales)			
Esc. 2	Precio: descuentos hospital	Ponderación de los descuentos comerciales según fecha de adjudicación			
Esc. 3	Precio: descuentos hospital	-	Erosión 5% anual 2020-2022 para original y biosimilares		
Esc. 4	Consumo: volumen total principio activo	-	Regresión logarítmica en lugar de lineal (en caso de suficientes datos disponibles)		
Esc. 5	Consumo: Penetración biosimilares	-	Regresión logarítmica para penetración biosimilares 2020-2022 (nuevos principios activos penetración Figura 15)		
Esc. 6	Consumo: Penetración biosimilares	-	Función logarítmica del Esc. 5 +10%		
Esc. 7	Consumo: Penetración biosimilares	-	Función logarítmica del Esc. 5 +20%		
Esc. 8	Consumo: Penetración biosimilares	-	Todos los biosimilares con 80% de penetración en 2021 (nuevos principios activos penetración 50% en 2022)		
Esc. 9	Consumo: Fecha comercialización	-	Comercialización de biosimilares de bevacizumab, ranibizumab y eculizumab en septiembre (ver tabla 2)		
Univariante					
Univ. 1	Precio: precio biosimilar	Precio biosimilar antes de la OPR	Variación sobre CB: ±50%	Precio comercialización primer biosimilar	Variación sobre CB: ±50%
Univ. 2	Precio: aplicación OPR	Mes de aplicación de OPR 2014 a 2019	Variación sobre CB: ±1 mes	Mes de aplicación OPR de 2020	Variación sobre CB: ±2 meses
Univ. 3	Precio: aplicación OPR	-	-	bajada precio con OPR	Variación sobre CB: ±50%
Univ. 4	Consumo: datos no disponibles epoetinas	Datos Almarza et al y supuestos epoetina zeta	Variación sobre CB: ±20%		

Nota: Esc: escenario; Univ: univariante; OPR: orden de precios de referencia; CB: caso base; PVL: precio de venta de laboratorio

4. Resultados del análisis de impacto presupuestario

Considerando de forma agregada el ahorro producido por todos los principios activos incluidos en el análisis retrospectivo para el periodo 2009-2019 este asciende a 2.306 M€. Por su parte, el ahorro estimado para el periodo prospectivo 2020-2022 sería de 2.856 M€. De forma conjunta, el ahorro total asociado a la utilización de los biosimilares en España alcanzaría los 5.162 M€ si consideramos el periodo entre 2009 y 2022 (Figuras 16 y 17).

Figura 16. Resultados agregados análisis retrospectivo y análisis prospectivo (en millones de euros, M€)

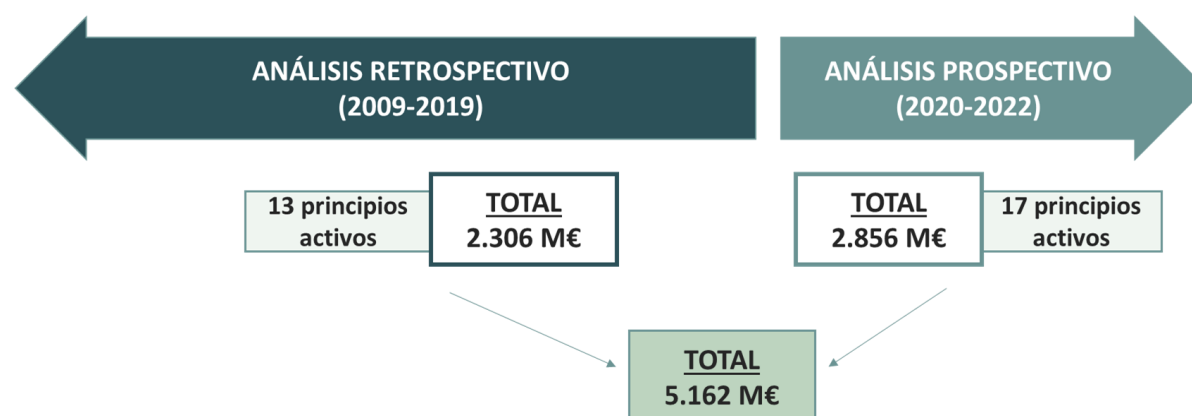
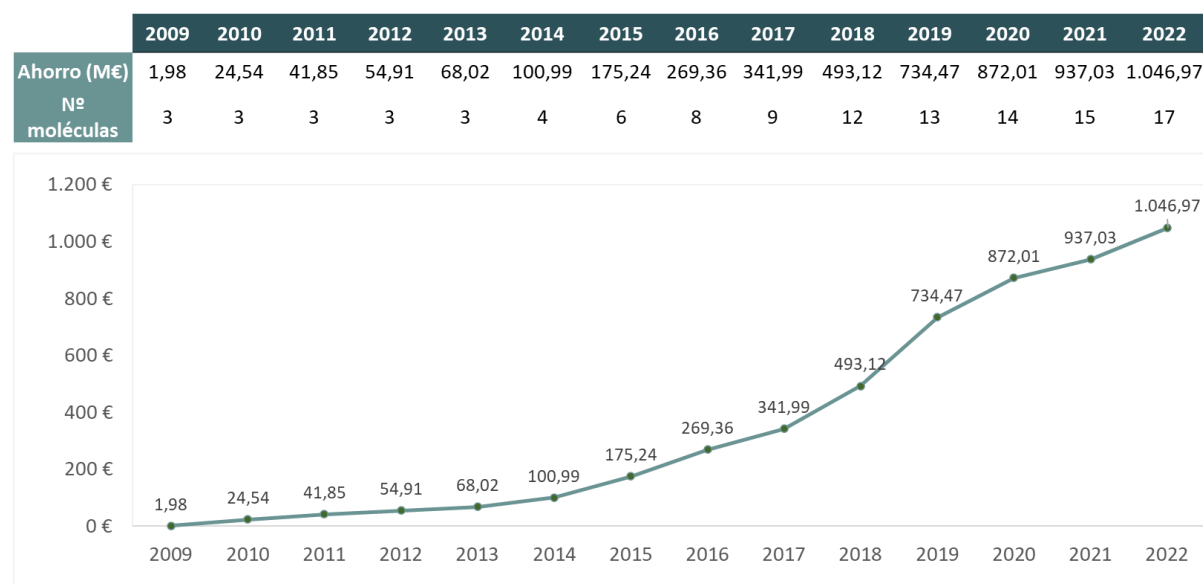


Figura 17. Resultados agregados por año (en millones de euros, M€)



Nota: Ahorro agregado en cada año correspondiente al total de principios activos con competencia biosimilar en dicho año.

4.1. Análisis retrospectivo

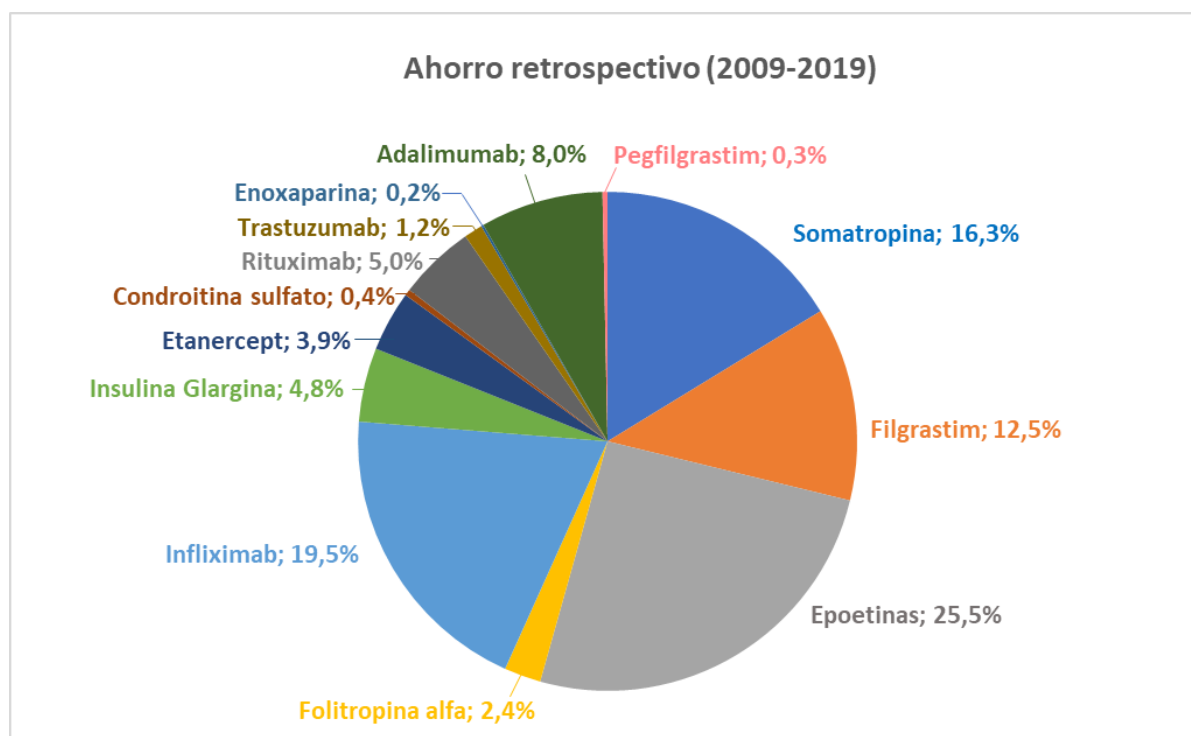
En la siguiente tabla se muestran de forma detallada los resultados acumulados para el periodo 2009 a 2019. La diferencia del coste de ambos escenarios representa el ahorro generado por la entrada de los biosimilares en el mercado en el análisis retrospectivo, desde su comercialización hasta el año 2019.

Tabla 4. Resultados del análisis retrospectivo (en millones de euros, M€)

	Escenario sin Biosimilares	Escenario con Biosimilares	Ahorro
Somatotropina	992,50	617,32	375,18
Filgrastim	469,62	180,22	289,40
Epoetinas	993,01	403,86	589,15
Folitropina alfa	119,20	64,27	54,92
Infliximab	1.054,47	604,18	450,30
Insulina Glargina	818,41	707,87	110,54
Etanercept	628,39	537,91	90,48
Condroitina sulfato	134,67	125,34	9,32
Rituximab	433,39	318,76	114,62
Trastuzumab	140,89	113,26	27,63
Enoxaparina	264,86	261,25	3,62
Adalimumab	772,46	588,69	183,77
Pegfilgrastim	10,77	3,20	7,57
TOTAL	6.832,63	4.526,15	2.306,48

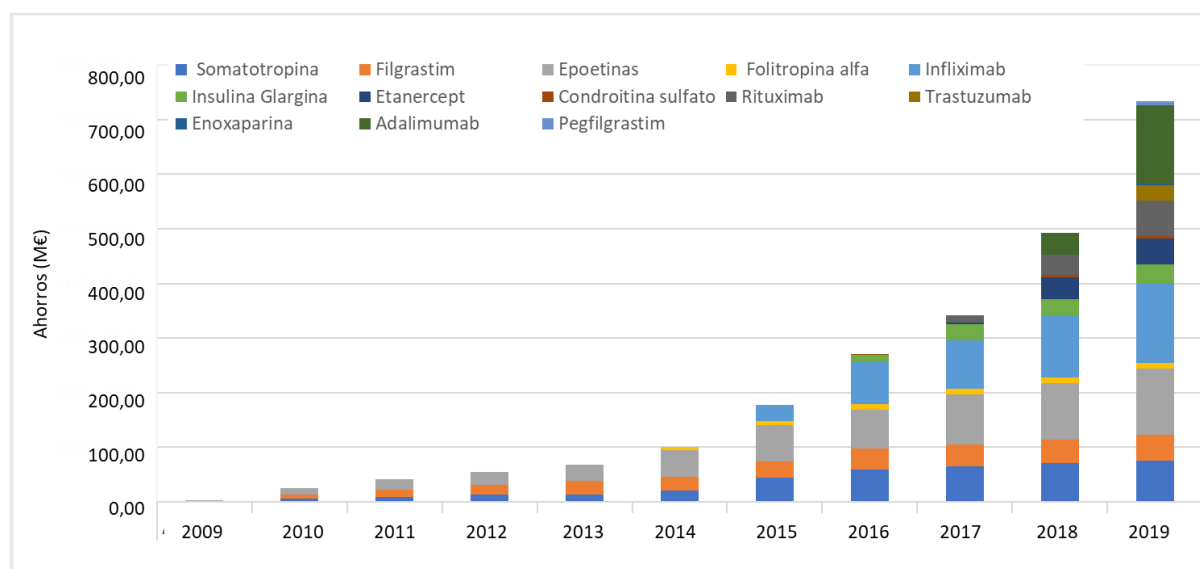
Los medicamentos biosimilares que han generado mayores ahorros para el sistema entre 2009 y 2019 han sido somatropina (375 M€), epoetinas (589 M€) e infliximab (450 M€). Con una trayectoria en el mercado de 10, 10 y 5 años, respectivamente, estos principios activos aglutinan más del 61% de los ahorros totales en este periodo (Figura 18).

Figura 18. Distribución del ahorro acumulado del análisis retrospectivo (2009 a 2019)



La Figura 19 muestra, para cada año del análisis retrospectivo, los ahorros obtenidos de forma agregada para los 13 principios activos incluidos en el análisis.

Figura 19. Distribución del ahorro agregado del análisis retrospectivo (2009 a 2019) (en millones de euros, M€)



Nota: Se representa el ahorro agregado en cada año correspondiente al total de principios activos con competencia biosimilar en dicho año.

4.2. Análisis prospectivo

A continuación, se muestran los resultados detallados del análisis prospectivo para los próximos 3 años, tanto para los principios activos que actualmente ya disponen de biosimilares en el mercado, como para aquellos que se espera dispongan de biosimilar entre 2020 y 2022 (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del análisis prospectivo (en millones de euros, M€)

	2020	2021	2022	Total periodo 2020-2022
Somatotropina	82,58	88,92	95,25 €	266,76
Filgrastim	39,02	37,70	36,39 €	113,11
Epoetinas	120,41	127,66	134,92 €	383,00
Folitropina alfa	10,96	11,16 €	11,35 €	33,47
Infliximab	152,59	165,75	179,62	497,97
Insulina Glargina	38,48	40,77	43,06	122,31
Etanercept	48,02	49,76	51,59	149,37
Condroitina sulfato	4,78	4,78	4,78	14,35
Rituximab	71,24	70,89	71,31	213,44
Trastuzumab	32,22	34,70	37,67	104,58
Enoxaparina	7,10	7,66	8,32	23,08
Adalimumab	255,34	262,30	270,66	788,30
Pegfilgrastim	8,88	8,92	8,95	26,75
Teriparatida	0,37	2,47	2,47	5,31
Bevacizumab*	-	23,60	48,60	72,19
Ranibizumab**	-	-	23,51	23,51
Eculizumab**	-	-	18,53	18,53
Ahorro total	872,01	937,03	1.047,97	2.856,02

*Nota: *Se incorpora al análisis en enero de 2021; ** Se incorporan al análisis en febrero de 2022*

Tal y como se observa, en tan solo 3 años, adalimumab supera en ahorros generados (788 M€) a principios activos como epoetinas o infliximab que presentaban un peso significativo en el análisis retrospectivo, y supone individualmente más de la cuarta parte del ahorro prospectivo global. También crecen notablemente los ahorros debidos a rituximab (213 M€), de reciente comercialización, que se acerca en posición al biosimilar más antiguo, la somatropina (267 M€) (Figura 20).

Figura 20. Distribución del ahorro acumulado del análisis prospectivo (2020 a 2022)



4.3. Análisis agregado

A continuación, se muestran conjuntamente los resultados del análisis agregado del periodo retrospectivo (2009-2019) y prospectivo (2020-2022) para todos los principios activos que actualmente ya disponen de biosimilares en el mercado o cuya comercialización se espera próximamente (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados del análisis agregado (en millones de euros, M€)

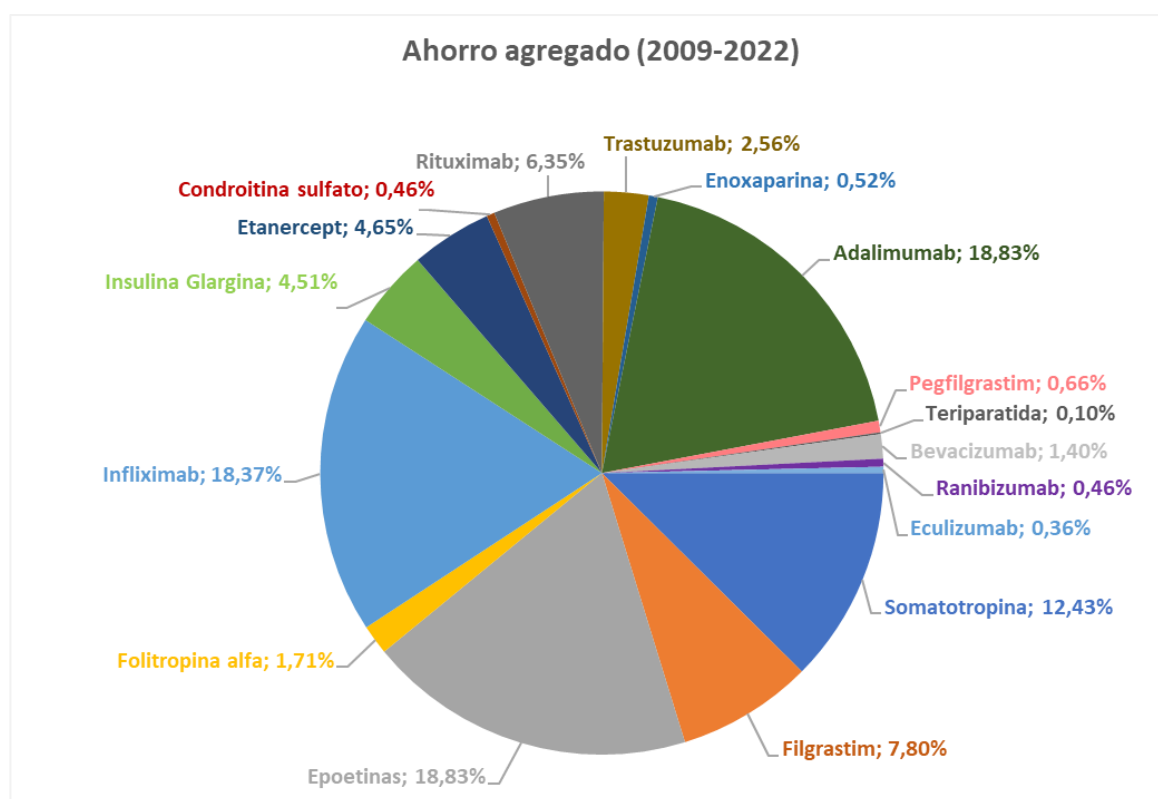
	Total periodo 2009-2019	Total periodo 2020-2022	Total acumulado 2009-2022
Somatotropina	375,18	266,76	641,94
Filgrastim	289,40	113,11	402,51
Epoetinas	589,15	383,00	972,15
Foliotropina alfa	54,92	33,47	88,39
Infliximab	450,30	497,97	948,27
Insulina Glargina	110,54	122,31	232,85
Etanercept	90,48	149,37	239,85
Condroitina sulfato	9,32	14,35	23,67
Rituximab	114,62	213,44	328,06

Trastuzumab	27,63	104,58	132,21
Enoxaparina	3,62	23,08	26,7
Adalimumab	183,77	788,30	972,07
Pegfilgrastim	7,57	26,75	34,32
Teriparatida	-	5,31	5,31
Bevacizumab*	-	72,19	72,19
Ranibizumab**	-	23,51	23,51
Eculizumab**	-	18,53	18,53
Ahorro total	2.306,48	2.856,02	5.162,50

Nota: *Se incorpora al análisis en enero de 2021; ** Se incorporan al análisis en febrero de 2022

Tal y como se observa, para 2022 se espera un ahorro agregado (2009-2022) de casi 2.900 M€ concentrado tan solo en la disponibilidad de biosimilares de tres principios activos (972 M€ para epoetinas, 972 M€ para adalimumab y 948 M€ para infliximab). Esto indica una enorme concentración esperada del ahorro en unos pocos principios activos. De hecho, los resultados en la tabla 6 en comparación con los de la tabla 4 (del análisis retrospectivo) muestran cómo, ampliando el horizonte hasta 2022, adalimumab ya con 5 años en el mercado alcanzaría a las epoetinas e infliximab como principios activos que generan mayores ahorros (Figura 21).

Figura 21. Distribución del ahorro agregado (2009 a 2022)



4.4. Discusión de los resultados del caso base

Está claro que el ahorro depende de los precios y consumo considerados. De esta forma, en el presente análisis se ha tratado de utilizar con rigor los datos reales relativos a precios y descuentos comerciales asociados a los tratamientos incluidos, así como los volúmenes de consumo y cuotas de mercado de originales y biosimilares, en el caso del análisis retrospectivo. Por su parte, en el análisis prospectivo se han considerado proyecciones lineales de avance de los principios activos y de la cuota de mercado de biosimilares, sin considerar reducciones de precio. Si los precios se erosionan más (para originales, biosimilares, o ambos), el ahorro aumentaría. Por otro lado, también es posible incrementar el ahorro sin necesidad de erosionar los precios, mediante una mayor cuota de mercado de los productos biosimilares, que en general, presentan precios inferiores a los originales incluso tras la aplicación del Sistema de Precios de Referencia. Cabe destacar que, aunque no se ha incluido en el presente estudio, la interacción de la reducción de precios e incremento de cuota de mercado de biosimilares de manera simultánea produciría incluso mayores ahorros que los aquí estimados.

“También es posible incrementar el ahorro sin necesidad de erosionar los precios, mediante una mayor cuota de mercado de los productos biosimilares, que en general, presentan precios inferiores a los originales incluso tras la aplicación del Sistema de Precios de Referencia.”

Este estudio es el primer análisis de impacto presupuestario que estima el ahorro retrospectivo y prospectivo en un sistema sanitario europeo para el total de principios activos comercializados y teniendo en cuenta el escenario real de adquisición (descuentos comerciales). El único precedente para España es el estudio de la Fundación Weber (González Domínguez et al., 2017) que hacía una estimación del ahorro derivado de los biosimilares en el SNS para el periodo retrospectivo 2009-2016 y para el periodo prospectivo 2017-2020. El impacto presupuestario según nuestro modelo para los siete principios activos (somatropina, filgrastim, epoetina, folitropina, insulina glargina, infliximab y etanercept) que consideraba este estudio se estima en 343 M€ en el periodo retrospectivo de 2009 a 2016 frente a los 478 M€ que proporcionó el estudio original para el mismo periodo. Esta disparidad puede deberse a los supuestos en la erosión de precio o fecha de aplicación de la OPR o también a los consumos estimados de cada principio activo que se empleasen en este estudio previo.

“Este estudio es el primer análisis de impacto presupuestario que estima el ahorro retrospectivo y prospectivo en un sistema sanitario europeo para el total de principios activos comercializados y teniendo en cuenta el escenario real de adquisición (descuentos comerciales).”

4.5. Resultados del análisis de sensibilidad

Los resultados de los **análisis determinísticos** (escenarios y univariante) se muestran en la Tabla 7 para el periodo 2009-2019 (análisis retrospectivo) y en la Tabla 8 para el periodo 2020-2022 (análisis prospectivo).

Tabla 7. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos (2009-2019) (en millones de euros, M€)

			Total periodo 2009-2019	Diferencia vs caso base
Caso base (retrospectivo, periodo 2009-2019)			2.306,48	-
Análisis de escenarios				
Esc. 1	Escenario PVL (sin descuentos comerciales)		1.064,06	-1.242,42
Esc. 2	Descuento comercial con ponderación volumen devengado		2.352,58	+46,10
Análisis univariante				
Univ. 1	Precio biosimilar antes de la OPR	Min: -50%	2.308,59	+2,11
		Max: -50%	2.304,38	-2,11
Univ. 2	Mes de aplicación de las OPR de 2014 a 2019	Min: -1 mes	2.338,27	+31,79
		Max: +1 mes	2.289,09	-17,39
Univ. 4	Datos no disponibles epoetinas (ver tabla 1)	Min: -20%	2.253,62	-52,86
		Max: +20%	2.583,42	+ 276,94

Nota: PVL: Precio de venta del laboratorio; OPR: órdenes de precios de referencia.

El análisis de sensibilidad determinístico muestra el ahorro estimado bajo distintos escenarios. Cabe destacar los siguientes por su elevado impacto en las cifras estimadas con respecto al caso base del análisis.

Tanto en el análisis de sensibilidad determinístico para el periodo retrospectivo como para el prospectivo, el **escenario en el que no se consideran los descuentos comerciales** muestra el mayor impacto, tanto sobre los resultados retrospectivos como sobre los prospectivos. De manera significativa, el ahorro se reduciría a 1.064 M€ (periodo 2009 a 2019) y 1.607 M€ (periodo 2020 a 2022), para dar un total de 2.671 M€ en lugar de los mencionados 5.162 M€ del caso base del análisis. Estas cifras representan el ahorro mínimo que se obtendría asumiendo que todos los centros hospitalarios comprasen al precio de lista, situación que no parece real viendo el patrón de compra pública en nuestro país.

Sobre los resultados retrospectivos, los **supuestos adoptados en caso de ausencia de datos** muestran el mayor impacto sobre los ahorros obtenidos en el caso base, dado que afectan a las series de datos de dos principios activos cuyos biosimilares llevan mucho tiempo en el mercado.

Tabla 8. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos (2020-2022) (en millones de euros, M€)

			Total periodo 2020-2022	Diferencia vs caso base
Caso base (prospectivo, periodo 2020-2022)			2.856,02	-
Análisis de escenarios				
Esc. 1	Escenario PVL (sin descuentos comerciales)		1.607,04	-1.248,98
Esc. 2	Descuento comercial con ponderación volumen devengado		2.953,24	+97,22
Esc. 3	Con erosión de precio, 5% anual		2.939,29	+83,28
Esc. 4	Regresiones logarítmicas para consumo total		2.632,88	-223,14
Esc. 5	Penetración según regresión logarítmica		2.921,39	+65,37
Esc. 6	Función logarítmica del Esc. 5 +10%		2.985,55	+129,53
Esc. 7	Función logarítmica del Esc. 5 +20%		3.049,70	+191,69
Esc. 8	Biosimilares al 80% de penetración en 2021		3.287,00	+430,99
Esc. 9	Comercialización de nuevos biosimilares en septiembre		2.846,32	-9,70
Análisis univariante				
Univ. 1	Precio comercialización primer biosimilar de ranibizumab y eculizumab	Min: -50%	2.854,25	-1,77
		Max: -50%	2.857,80	+1.77
Univ. 2	Mes de aplicación de la OPR de 2020	Min: -2 meses	2.866,30	+10,28
		Max: +2 meses	2.845,90	-10,12
Univ. 3	Precio tras la OPR de 2020 (% reducción vs pre-OPR)	Min: -50%	2.850,78	-5,24
		Max: -50%	2.861,25	+5,24

Nota: PVL: Precio de venta del laboratorio; OPR: órdenes de precios de referencia.

En lo que respecta a los resultados prospectivos, para los cuales existe una mayor incertidumbre al tener que predecir comportamientos futuros de consumo o precio, los escenarios alternativos planteados presentan un mayor impacto sobre los ahorros del caso base que las variaciones de los parámetros del análisis univariante.

Cabe destacar, por una parte, el **impacto de una erosión anual de los precios** del 5% sostenida en el tiempo tanto para originales como para biosimilares, que sumaría en los próximos tres años 83,3 M€ de ahorro adicionales. Por otra parte, el **impacto de una mayor utilización de medicamentos biosimilares**, estimada con incrementos del 10% o del 20% de penetración, podría suponer 129,5 y 191,7 M€ adicionales, respectivamente, respecto al caso base para el periodo de 2020-2022. Otro escenario más disruptivo, en el que se plantea llegar en 2021 a una cuota de mercado del 80% en biosimilares (en aquellos principios activos en las que no se ha llegado a esta cifra), el ahorro se incrementaría en 431 M€. Aunque un crecimiento por igual de la cuota de penetración es poco previsible pues cada principio activo muestra comportamientos muy dispares, estos escenarios

podrían responder a iniciativas más o menos ambiciosas planteadas desde la administración donde se establezcan objetivos de utilización de biosimilares. Aunque no lo presentamos en nuestro informe, obviamente, la interacción de ambos efectos (reducción de precios e incremento de cuota de mercado de biosimilares de manera simultánea) produciría incluso mayores ahorros.

Por último, otra variable que impacta el ahorro obtenido sería el **tiempo desde la autorización hasta la comercialización efectiva** en el mercado farmacéutico de los biosimilares de estudio. Se ha estimado que, si se retrasara la comercialización de los nuevos principios activos hasta septiembre (de 2021 para bevacizumab y de 2022 para eculizumab y ranibizumab), el ahorro estimado se reduciría en 9,7 M€.

Los resultados del **análisis de sensibilidad probabilístico** están en línea con los resultados retrospectivos y prospectivos mostrados como caso base (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, periodo 2009-2019 (en millones de euros, M€)

	Total determinístico (2009-2019)	Total probabilístico (2009-2019)		
		Promedio	IC95%	
Somatotropina	375,18	377,96	348,25	- 415,67
Filgrastim	289,40	289,27	274,55	- 303,17
Epoetinas	589,15	590,26	546,85	- 634,32
Folitropina alfa	54,92	54,92	53,71	- 56,07
Infliximab	450,30	450,25	448,59	- 452,03
Insulina Glargina	110,54	110,40	106,08	- 115,03
Etanercept	90,48	90,60	83,26	- 99,25
Condroitina sulfato	9,32	9,32	8,99	- 9,68
Rituximab	114,62	114,63	103,36	- 126,12
Trastuzumab	27,63	27,61	26,24	- 29,04
Enoxaparina	3,62	3,61	2,27	- 4,83
Adalimumab	183,77	184,08	161,25	- 207,42
Pegfilgrastim	7,57	7,57	6,79	- 8,32
TOTAL	2.306,48	2.310,47	2.170,19	- 2.460,96

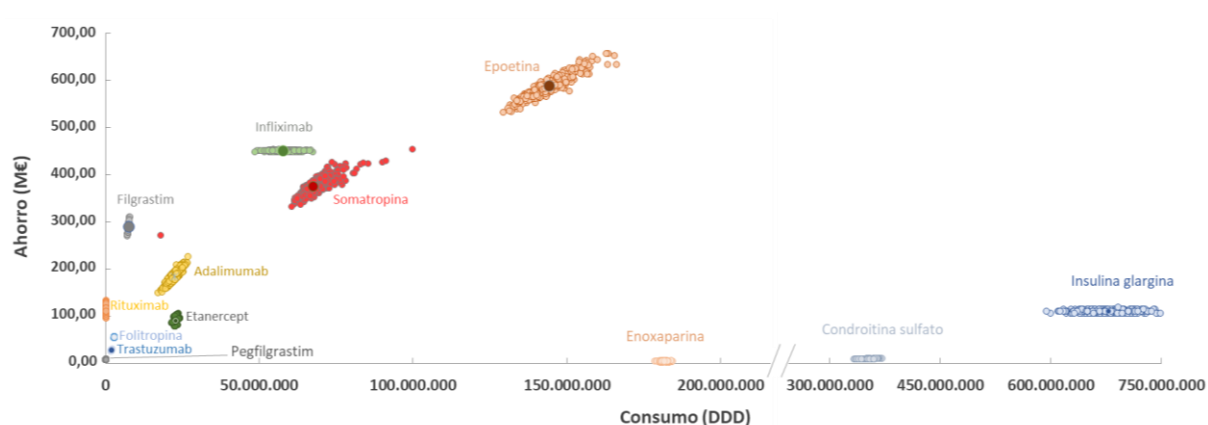
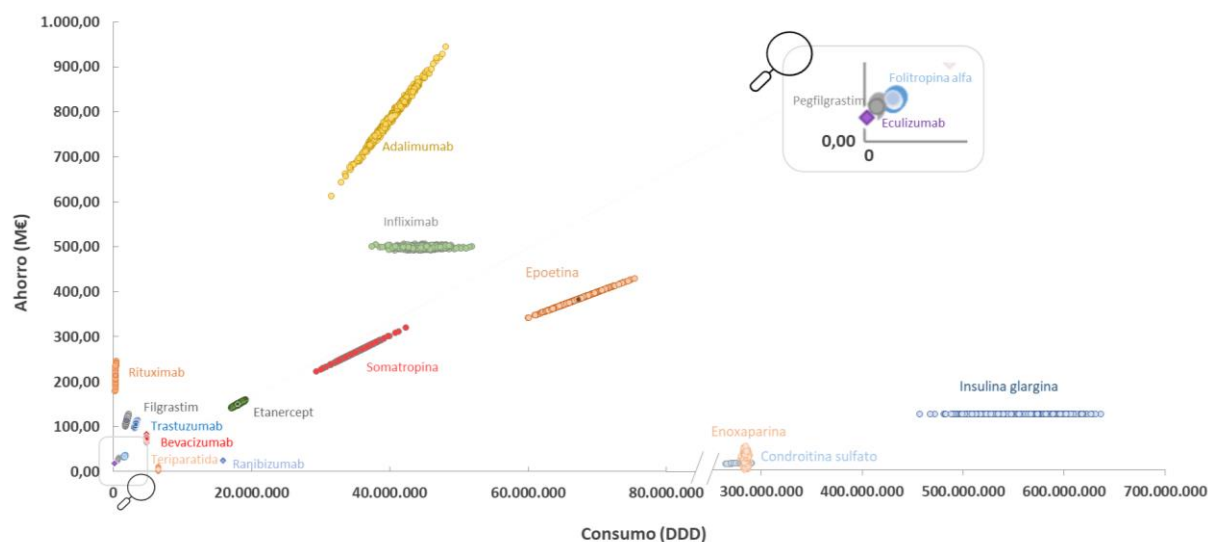
Nota: IC: Intervalo de confianza

Tabla 10. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, periodo 2020-2022 (en millones de euros, M€)

	Total determinístico (2020-2022)	Total probabilístico (2020-2022)		
		Promedio	IC95%	
Somatotropina	266,76	266,36	238,14	- 291,60
Filgrastim	113,11	113,02	103,33	- 122,49
Epoetinas	383,00	383,18	353,49	- 413,22
Folitropina alfa	33,47	33,49	32,18	- 34,74
Infliximab	497,97	498,07	493,19	- 503,59
Insulina Glargina	122,31	122,31	122,31	- 122,31
Etanercept	149,37	149,47	143,27	- 155,68
Condroitina sulfato	14,35	14,35	13,87	- 14,82
Rituximab	213,44	213,45	193,61	- 234,31
Trastuzumab	104,58	104,49	97,99	- 111,63
Enoxaparina	23,08	23,10	0,34	- 41,57
Adalimumab	788,30	788,72	690,10	- 884,13
Pegfilgrastim	26,75	26,76	24,00	- 29,28
Teriparatida	5,31	5,25	0,73	- 9,90
Bevacizumab	72,19	72,07	67,52	- 77,12
Ranibizumab	23,51	23,52	22,15	- 25,15
Eculizumab	18,53	18,51	17,42	- 19,72
TOTAL	2.856,02	2.856,10	2.613,63	- 3.091,27

Nota: IC: Intervalo de confianza

Por último, las figuras 22 y 23 muestran las 1.000 simulaciones realizadas en el análisis probabilístico distribuidas en un plano con dos ejes representados por el consumo en DDD en abscisas y el ahorro en ordenadas, para el periodo retrospectivo y prospectivo, respectivamente. Cada uno de los puntos representa una de las 1.000 simulaciones realizadas, por lo que una mayor dispersión de los puntos a lo largo de los ejes representa una mayor incertidumbre de los resultados del caso base, que en las figuras 22 y 23 se representan mediante los puntos de tonalidad más oscura. En la figura 23, dado que las nubes de puntos de varios principios activos se encuentran muy próximas en la esquina inferior izquierda, se muestra un 'zoom' para poder diferenciar las simulaciones de pegfilgrastim, folitropina alfa y eculizumab.

Figura 22. Plano de consumo y ahorro por principio activo. Periodo 2009-2019 (en millones de euros, M€)**Figura 23. Plano de consumo y ahorro por principio activo. Periodo 2020-2022 (en millones de euros, M€)**

Tal como se observa en las figuras 22 y 23, un mayor consumo en DDDs no siempre se traduce en un mayor ahorro, tal como se observa con enoxaparina, condroitina sulfato e insulina glargina. Por otro lado, vemos como rituximab consigue unos ahorros considerables sin alcanzar valores de consumo (en DDDs) elevados. También se puede observar como la dispersión en el análisis prospectivo (figura 23) es mayor y más lineal que la dispersión del análisis retrospectivo (figura 22).

5. Conclusiones

- ❖ El creciente aumento del gasto sanitario en nuestro país pone de manifiesto la **necesidad de estrategias efectivas que permitan la contención del gasto farmacéutico**, obteniendo así el máximo rendimiento de cada euro invertido en un entorno dinámico.
- ❖ Este es el **primer estudio realizado en España que analiza de manera conjunta el ahorro para el SNS** en términos de gasto farmacéutico **derivado tanto de la penetración e incremento de cuotas de mercado de productos biosimilares, como de la reducción de precios** derivada del incremento de la competencia en este mercado.
- ❖ Se ha obtenido que **para el periodo 2009-2019 la estimación del ahorro producido por los biosimilares en España ha sido de 2.306 M€**. Los biosimilares que llevan más tiempo en el mercado, como la somatropina, las epoetinas o el infliximab (10, 10 y 5 años en el mercado, respectivamente durante el periodo analizado), contribuyen en mayor medida al ahorro agregado hasta 2019 suponiendo un 61% del total.
- ❖ **Para el periodo 2020-2022 se estima que el ahorro alcanzará los 2.856 M€**, tanto por el ahorro que los biosimilares actualmente comercializados continuarán produciendo, como el asociado a la llegada de nuevos biosimilares. En tan solo tres años, adalimumab acumula individualmente más de la cuarta parte del ahorro prospectivo global.
- ❖ Los resultados del análisis muestran que **el ahorro conjunto de los análisis retrospectivo y prospectivo alcanzaría los 5.162 M€ entre 2009 y 2022** en nuestro país.
- ❖ De esta forma queda demostrado cómo, una vez expira la patente del producto biológico original, la introducción de competencia en el mercado a través de la entrada de biosimilares conlleva ahorros que ya se han visto materializados en la actualidad. De esta forma, **los medicamentos biosimilares constituyen una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad del SNS mediante la racionalización y eficiencia en el gasto farmacéutico**.
- ❖ La introducción de los medicamentos biosimilares en la prestación farmacéutica española ha generado así un **incuestionable y significativo ahorro**, especialmente en el ámbito de la farmacia hospitalaria, donde se consumen y dispensan mayoritariamente estos medicamentos.
- ❖ Por un lado, la implementación del **Sistema de Precios de Referencia** y de la compra de medicamentos biológicos mediante **procedimientos de contratación pública** parece haber funcionado y haber reducido el coste de los tratamientos, y quizás podría tener mayor recorrido mediante un mayor nivel de centralización o concentración de los procedimientos de licitación, si bien se deberían tener en cuenta tanto sus ventajas como sus desventajas.
- ❖ Cabe destacar que en España además existe aún una **oportunidad de mejora de las cuotas de utilización de biosimilares de principios activos de alto impacto económico** como los antiTNFs o rituximab, por citar algunas, no sólo respecto a los países nórdicos sino también respecto a otros

más cercanos a su entorno socioeconómico, como Alemania, Italia o Reino Unido. En el análisis de sensibilidad realizado se estima que cuotas de mercado de alrededor del 80% podrían incrementar el ahorro prospectivo en 431 M€.

- ❖ En cualquier caso, se requiere de un análisis ulterior del potencial de ahorro en el largo plazo de la **combinación de las dos estrategias** que parecen más claras para incrementarlo: regulación de precios y cuotas de mercado de biosimilares.
- ❖ Es evidente que **cualquier política farmacéutica que quiera adoptarse, debería previamente analizar su impacto esperado en el corto, pero también en el medio y largo plazo**, de cara a fomentar una sana competencia en el mercado de productos farmacéuticos biológicos, ya sean originales o biosimilares.
- ❖ El **objetivo último es la sostenibilidad del sistema con un rápido acceso** al mercado tanto para productos originales, innovadores, como biosimilares, que en último término derive en un mejor acceso de los pacientes para que puedan obtener los beneficios clínicos derivados de los tratamientos.

6. Bibliografía

ACOBUR, *data on file*.

AEMPS (2018). Farmacovigilancia de MUH. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Agirrezabal I, Sánchez-Iriso E, Mandar K and Cabasés J M. (2020). Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care* 2020 Jun; dc192395.

AIReF (2019). Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal (AIReF) (2019). Evaluación del gasto público 2018. Proyecto 2 (recetas). Estudio: medicamentos dispensados a través de receta médica. Disponible en: <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2019/06/Estudio2-SR/Estudio-Proyecto-2-final.pdf>

Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. (2019). The effect of new biosimilars in rheumatology and gastroenterology specialities on UK healthcare budgets: Results of a budget impact analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(3):310-317. doi:10.1016/j.sapharm.2018.05.009

Almarza C. (2016). IMS Health. Mercado de medicamentos biosimilares. Previsiones de futuro e impacto sobre los sistemas nacionales de salud. 2016. Disponible en:

<https://2opfle1yeg2f3zqyqbfbx76-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2016/03/03-Concha-Almarza-IMS.pdf>

Belloni A, Morgan D and Paris V. (2016), "Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges", OECD Health Working Papers, No. 87, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/5jm0q1f4cdq7-en>

BioSim, *data on file*. Datos de precios y de mercado provenientes de Biosim.

Blandizzi C, Galeazzi M and Valesini, G. (2017). Transitioning from first- to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacological Research*. 128. 10.1016/j.phrs.2017.10.015. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366181731143X?via%3Dihub>

Briggs AH. (2000). Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:479-500. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200017050-00006>

Buscador de medicamentos de la EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Center for biosimilars (2018). Disponible en:

<https://www.centerforbiosimilars.com/contributor/zs/2018/06>

Centro de información online de medicamentos de la AEMPS

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Comisión Europea (2001). Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>

Comunitat Valenciana (2015). Conselleria de Sanitat Univesal I Salut Publica. 10. Política Farmacéutica [Internet]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/157385/6697728/10.+Pol%C3%ADtica+Farmac%C3%A9utica.pdf>

CGCOF (2020). Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>

Curto S. et al. (2014). Regional tenders on biosimilars in Italy: An empirical analysis of awarded prices. Health Policy 116, 182-187. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.02.011>.

EMA. European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

EMA (2014). European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

EMA (2020). Multidisciplinary: biosimilar guidelines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar> accedido en mayo de 2020

EMA and European Commission (2017). Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf

Estrategia Nacional de Salud 2018-2022. Disponible en: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf

Farfan-Portet MI. et al. (2014). Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? Eur J Health Econ. 2014;15(3):223-228. doi:10.1007/s10198-013-0538-4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950601/pdf/10198_2013_Article_538.pdf

Fieldfisher Jausas (2019). Los criterios para la formación de lotes en la compra pública de medicamentos. Disponible en: <https://www.fieldfisherjausas.com/los-criterios-para-la-formacion-de-lotes-en-la-compra-publica-de-medicamentos/>

GaBI (2019). Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. Generics and Biosimilars Initiative Journal. GaBI Journal, 2019;8(1):24-31. Disponible en: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>

García-Goñi M, Ibern P (2008). Predictability on drug expenditures: an application using morbidity data. *Health Economics* 17(1): 119-126.

González Domínguez A, Ivanova Markova Y, Zozaya González N, Jiménez Torres M. e Hidalgo Vega A. (2017). La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud. España, Madrid: Fundación Weber. Disponible en: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/04/DT-002-Introducci%C3%B3n-de-los-Biosimilares-en-Espa%C3%B1a_vf.pdf

Haustein R, Christoph de Millas AH, Bertram H. (2012). "Saving money in the European healthcare systems with biosimilars." *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, no. 3-4, 2012, p. 120+. Gale OneFile: Health and Medicine. Disponible en: <http://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html>

IQVIA, *data on file*. Datos de ventas provenientes de IQVIA.

IQVIA Institute for Human Data Science (2019a). The impact of biosimilar competition in Europe – White paper. October 2019. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/38461/attachments/1/translations/en/renditions/native>

IQVIA Institute for Human Data Science (2019b). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. Forecasts and Areas to Watch. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>

IQVIA Institute for Human Data Science (2019c). Evolución y tendencias del mercado farmacéutico español. Disponible en: <https://statics-correofarmaceutico.uecdn.es/cms/sites/11/2019/02/evolucionytendencias-iqvia.pdf>

IQVIA Institute for Human Data Science (2018). Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. September 2018. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf>

Kaplan W, Wirtz V, Nguyen A, Ewen M, Vogler S, Laing R. (2016). Policy Options for Promoting the Use of Generic Medicines in Low- and Middle-income Countries. Technical report. March 2016. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322144560_Policy_Options_for_Promoting_the_Use_of_Generic_Medicines_in_Low-and_Middle-income_Countries

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. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2017/11/08/9/con>

Lichtenberg F. (2014). Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing OECD and high-income countries, 2000 – 2009. *Health Policy and Technology* 3(1): 36-58.

Lichtenberg F. (2016). The Benefits of Pharmaceutical Innovation: Health, Longevity, and Savings. Montreal Economic Institute. ISBN 978-2-922687-66-8. Disponible en: http://www.vises.org.au/documents/2016_Lichtenberg_Benefits_of_Pharma_Innovation.pdf

Manaktala, C (2016). With positive trends in 2016, biosimilar wave continues. BioVoice Correspondent - February 18, 2016. Disponible en: <http://www.biovoicenews.com/wp-content/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/with-positive-trends-in-2016-biosimilar-wave-continues.pdf>

Mansell K, Bhimji H, Eurich D, Mansell H. (2019). Potential cost-savings from the use of the biosimilars filgrastim, infliximab and insulin glargine in Canada: a retrospective analysis [published correction appears in BMC Health Serv Res. 2019 Dec 18;19(1):972]. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):827. Published 2019 Nov 12. doi:10.1186/s12913-019-4680-2

Ministerio de Hacienda, serie Gasto Farmacéutico y Sanitario: periodo junio 2014 - marzo 2020. Disponible en: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>

Ministerio de Sanidad, *data on file*. Datos de consumo provenientes del Ministerio.

Moorkens E, Vulto AG, Huys I. (2020). An overview of patents on therapeutic monoclonal antibodies in Europe: are they a hurdle to biosimilar market entry?. MAbs. 2020;12(1):1743517. doi:10.1080/19420862.2020.1743517. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19420862.2020.1743517?needAccess=true>

Newhouse JP. (1992). Medical Care Costs: How much Welfare Loss? Journal of Economic Perspectives 6(3): 3-21. Disponible en: <https://pubs.aeaweb.org/doi/pdfplus/10.1257/jep.6.3.3>

OCDE Health Data (2019). Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-data.htm>

Olech E. (2016). Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. Semin Arthritis Rheum. 2016 Apr;45(5 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.001. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26947438.

Piras M, Naddeo C, Bettio M, et al. (2019). 1ISG-039 The cost-savings potential of biosimilar drugs: a budget impact analysis. European Journal of Hospital Pharmacy 2019;26:A18. Disponible en: https://ejhp.bmj.com/content/ejhpharm/26/Suppl_1/A18.2.full.pdf

PMPRB (2020). Biologics in Canada Part 2: Biosimilar Savings, 2018. Patented Medicine Prices Review Board and National Prescription Drug Utilization Information System. May 2020. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/reports-and-studies/chartbooks/biologics-part2-biosimilar-savings2018.pdf>

Powrie-Smith A. (2016). From innovation to outcomes; medicines costs in context. European Federation of Pharmaceutical Companies and Associations (EFPIA). Disponible en: <https://www.efpia.eu/about-medicines/use-of-medicines/value-of-medicines/>

Pugatch Consilium. (2019). Towards a sustainable European market for off-patent biologics. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/412909/towards-a-sustainable-european-market-for-off-patent-biologics-pugatch-consilium.pdf>

Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra, M y Servei Català de la Salut (CatSalut) (2014). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1057/guia_recomanacions_avaluacions_economicques_medicaments_catsalut_2014_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Ravasio R, Mazzi S, Esposito M, Fiorino G, Migliore A. (2019) A Budget impact analysis of adalimumab biosimilar: the Italian context. 2020;6(1):16-3. Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/280>

Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2014/03/21/177>

Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo, por el que se establecen los márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2008/05/16/823>

Real Decreto-ley (RDL) 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Boletín Oficial del Estado. 2010; 126:45070–45128. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2010/05/20/8/dof/spa/pdf> (Acceso 23 abril 2020)

Rognoni C, Bertolani A and Jommi C. (2018). Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives. Global & Regional Health Technology Assessment. <https://doi.org/10.1177/2284240318784289>. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2284240318784289>

Rovira J, Espín J, García L, Olry de Labry A. (2011). The impact of biosimilars' entry in the EU market. Andal. Sch Pub Health. 2011;30:1–83. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-impact-of-biosimilars'-entry-in-the-EU-market-Rovira-Esp%C3%ADn/ad7a3bddde90db6e9a15b96b3e519e8e07c08476>

SACYL (2018). Portal del Medicamento. Medicamentos Biosimilares: ¿a qué esperamos? Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-esperamos>

SEFH (2016). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Disponible en:

https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf

Shaw J, Horrace W and Vogel R. (2005). The determinants of life expectancy: An analysis of the OECD health data. *Southern Economic Journal*, 71(4), 768–783.

Simoens S, Jacobs I, Popovian R, Isakov L, Shane LG. (2017). Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2017 Oct;35(10):1047-1062. doi: 10.1007/s40273-017-0529-x. PMID: 28660473; PMCID: PMC5606961. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28660473/>

Van de Ven W, Ellis RP. (2000). Risk adjustment in competitive health plan markets. In *Handbook in Health Economics*, Culyer AJ, Newhouse JP (eds). Elsevier: Amsterdam, 755–845.

WHO (2020). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en:

<https://www.whocc.no/> Última actualización: 03/23/2020.

WHO (2015). WHO Guideline on country pharmaceutical pricing policies. WHO, Geneva, Switzerland. ISBN 978 92 4 154903 5. Available at:

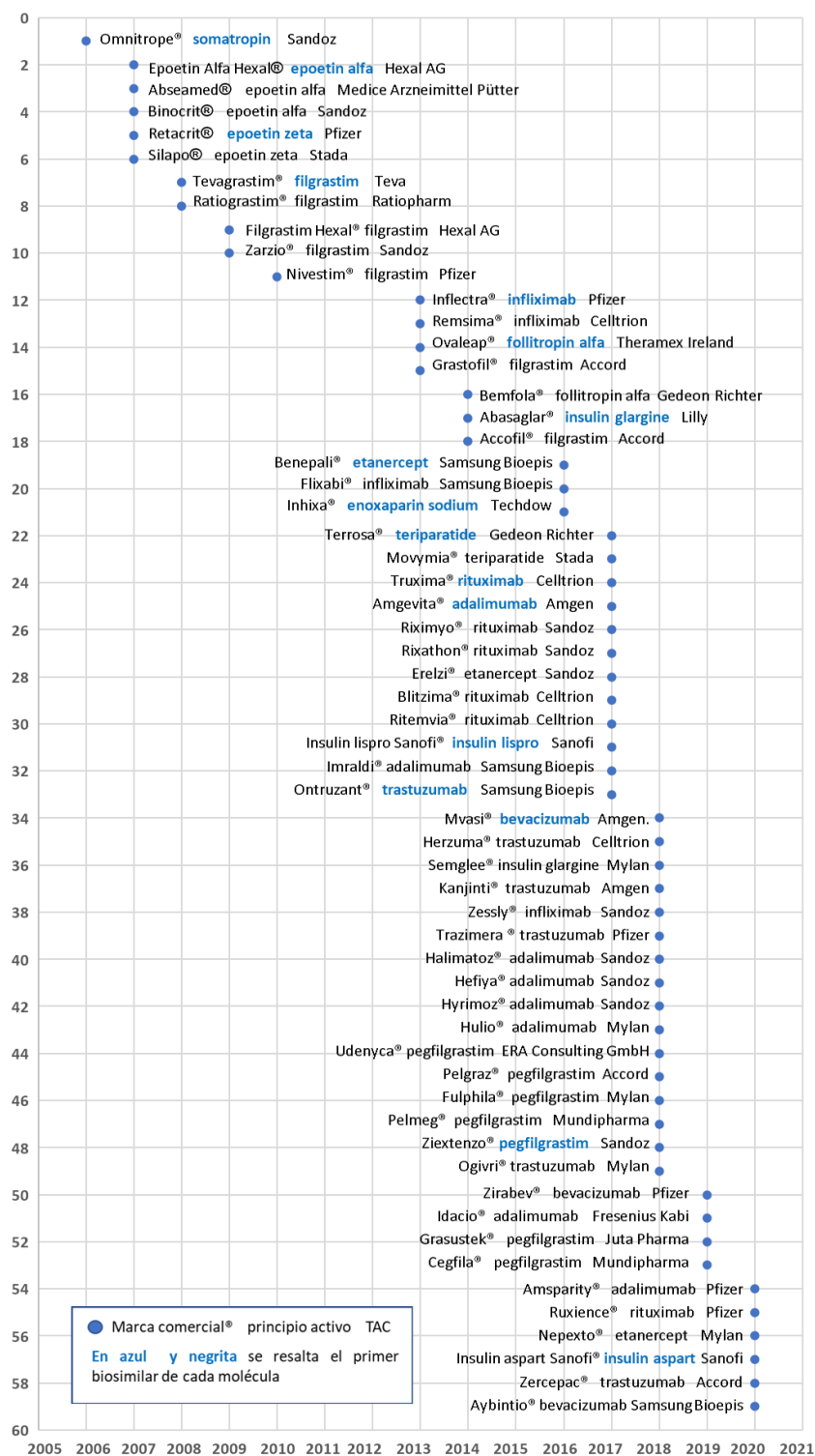
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/153920/9789241549035_eng.pdf?sequence

(Accessed on 26 April 2020).

Willeme P, Dumont M. (2015). Machines that go ‘ping’: medical technology and health expenditures in OECD countries. *Health Economics* 24: 1027–1041.

Anexo 1. Figuras sobre medicamentos biosimilares autorizados en Europa y en España

Figura A1. 1. Evolución de la autorización de medicamentos biosimilares en Europa (Fuente: elaboración propia a partir de Buscador de medicamentos de la EMA, consultado a 15 de septiembre de 2020)



Nota: TAC, titular de autorización de comercialización

Figura A1. 2. Evolución de la autorización de medicamentos biosimilares en España (Fuente: elaboración propia a partir de Centro de información online de medicamentos de la AEMPS, consultado a 15 de septiembre de 2020)



Nota: TAC, titular de autorización de comercialización

Anexo 2. Figuras de regresiones lineales y logarítmicas sobre el consumo total de los principios activos

Figura A2. 1. Somatropina

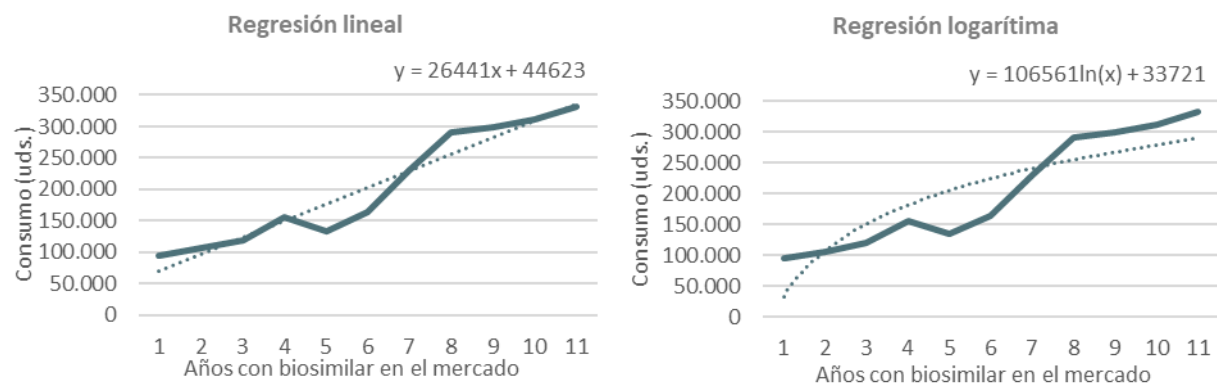


Figura A2. 2. Filgrastim

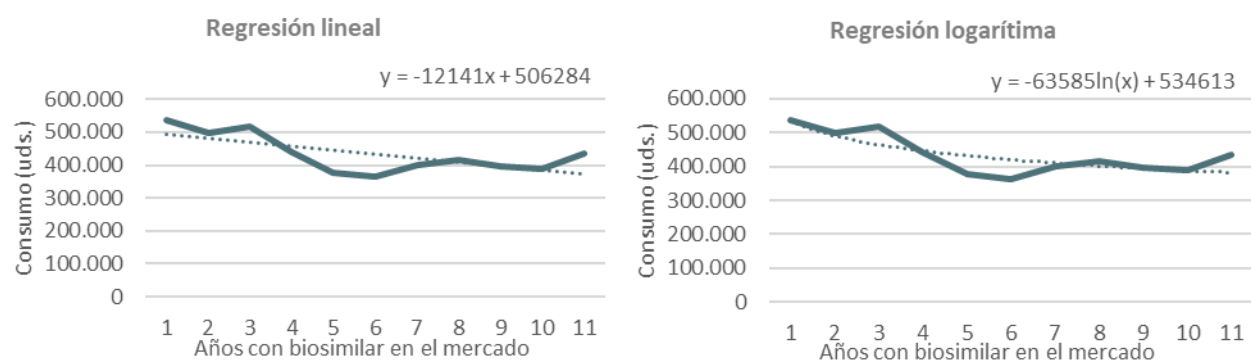


Figura A2. 3. Epoetinas

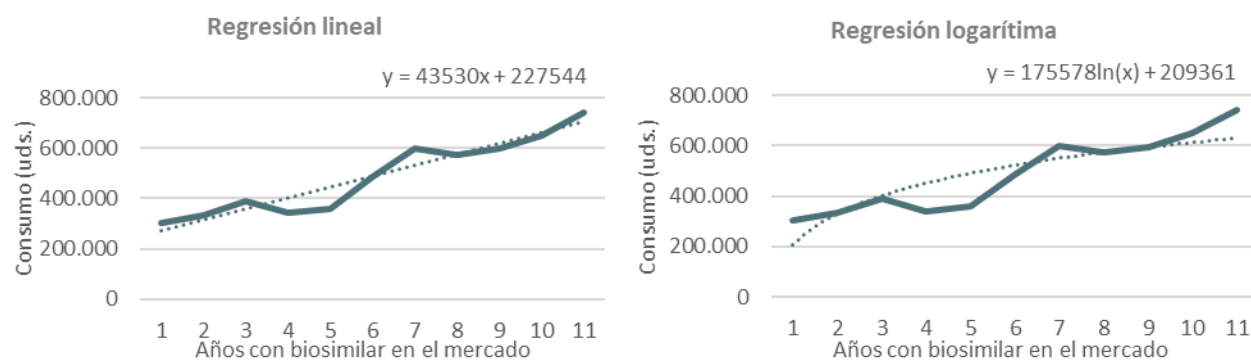
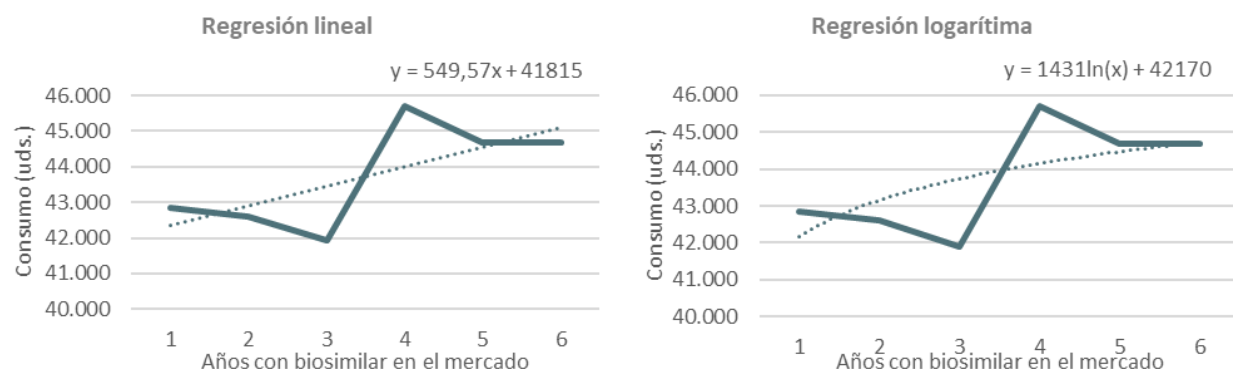
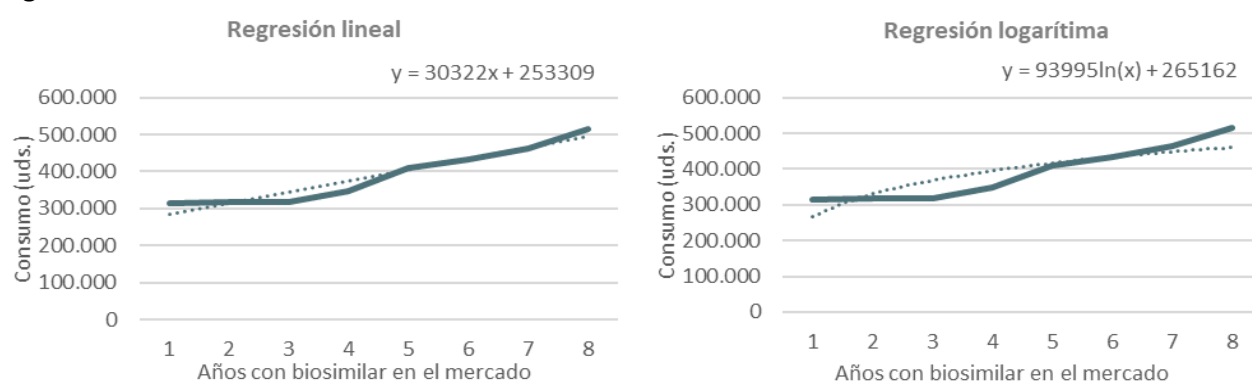
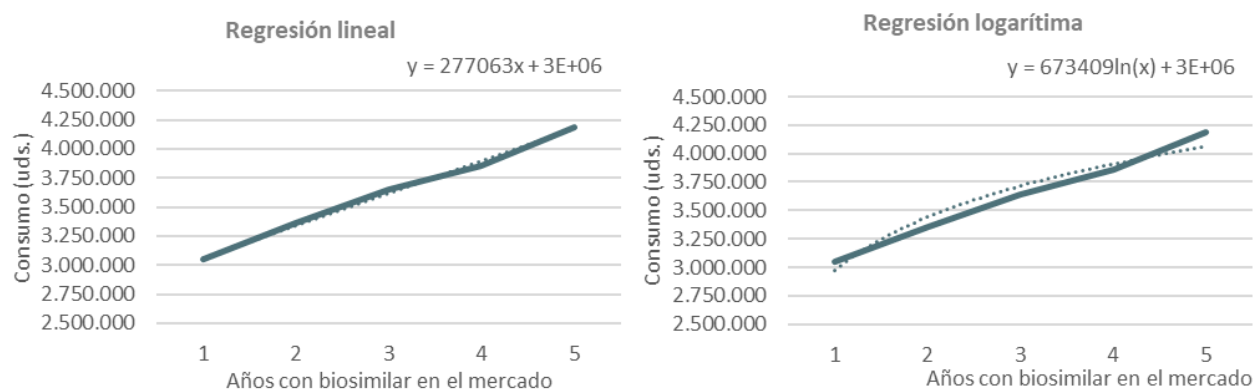


Figura A2. 4. Folitropina alfa**Figura A2. 5. Infiximab****Figura A2. 6. Insulina glargina****Figura A2. 7. Etanercept**