

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

OFERTA DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES A LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL: POSIBLE IMPACTO ECONÓMICO PARA LA SEGURIDAD SOCIAL.

Castro Cambronero, Ariel¹; Mata Coto, Rosario¹; Pacheco Molina, Jorge Andrés² y Mora Román, Juan José²

¹Laboratorios Stein, S.A., Cartago, Costa Rica.

²Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen:

Objetivo: A partir del 2006, el mercado de los medicamentos biosimilares ha crecido a nivel mundial. Se buscó determinar la factibilidad de ofertar medicamentos biosimilares a la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), evaluando su posible impacto económico.

Métodos: Se realizó una revisión de la base comercial de datos de la CCSS para conocer sobre la compra de productos biológicos por parte de esta institución. Se hizo una búsqueda de los biosimilares registrados en países regidos por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria. Y se efectuó un estudio de los precios de compra de fármacos biosimilares por la CCSS.

Resultados: El grupo antineoplásicos y agentes inmunomoduladores fue el de mayor inversión presupuestaria para el 2015, y trastuzumab 440 mg y rituximab 500 mg abarcaron el 58,64% del dinero empleado para la compra de medicamentos biológicos. Además, actualmente existen 10 principios activos aprobados por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria. Finalmente, para los productos biosimilares comprados por la CCSS, su precio ha disminuido con el paso del tiempo (57% para la epoetina α y 61% para el filgrastim, con respecto al valor histórico de compra mayor).

Conclusión: El ofertar medicamentos biosimilares a la CCSS puede convertirse en algo más frecuente a corto plazo, debido al ahorro económico producto de su compra.

Palabras clave: seguridad social, producto biológico. Fuente: NLM, MeSH. Biosimilar. Fuente: CeCS, BIREME.

Recibido: 21 Enero 2017. Aceptado: 23 Marzo 2017. Publicado: 25 Abril 2017.

OFFER OF BIOSIMILAR DRUGS TO THE CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL: POSSIBLE ECONOMIC IMPACT FOR SOCIAL SECURITY.

Abstract:

Aim: As of 2006, the market for biosimilars has grown globally. We sought to determine the feasibility of offering biosimilar drugs to the Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS, for its acronym in Spanish), assessing its possible economic impact.

Methods: A review of the commercial basis of data of the CCSS was made to know about the purchase of biological products by this institution. A search was made for biosimilars registered in countries governed by regulatory authorities of high health surveillance. And a study of the purchase prices of biosimilar drugs by the CCSS was carried out.

Results: The antineoplastic and immunomodulatory agents group was the largest budget investment by 2015, and trastuzumab 440 mg and rituximab 500 mg accounted for 58,64% of the money spent for the purchase of biological drugs. In addition, there are currently 10 active substances approved by the regulatory authorities of high health surveillance. Finally, for biosimilar products purchased by CCSS, their price has decreased over time (57% for epoetin α and 61% for filgrastim, compared to the historical purchase value).

Conclusion: Offering biosimilar drugs to the CCSS may become more frequent in the short term, due to the economic savings resulting from their purchase.

Key words: social security, biologic product. Source: NLM, MeSH. Biosimilar. Source: CeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas del siglo XX, cerca de los años 70 y 80, con la aparición de la tecnología del ADN recombinante, se desarrollaron los primeros fármacos biológicos [1]. La invención de Kohler y Milstein para producir anticuerpos monoclonales en 1975 marcó el inicio de estos productos [2]. Seguidamente, en 1982 se dio la fabricación de insulina a partir de bacterias, en 1984 el desarrollo de factores de estimulación de colonias de macrófagos y en 1986 la producción de la primera vacuna recombinante contra la hepatitis B [3].

Un medicamento biológico es aquel que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica [4], sean humanos, animales [5] (incluyendo sangre y tejidos) o microorganismos [6]. En algunos de ellos, el material genético de un organismo vivo se modifica a través de métodos biotecnológicos [7].

Para el 2001, empezaron a expirar las primeras patentes de terapias biológicas. Por ello, en 2003 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) planteó la introducción de una legislación sobre este tipo de medicamentos. A los mismos se les ha denominado biosimilares. Un biosimilar se desarrolla para que sea similar al medicamento biológico existente [8]. El mismo entra al mercado de forma posterior al producto biológico innovador [9]. Para su aprobación, debe haberse demostrado que sus diferencias con respecto al innovador no tienen efecto relevante alguno sobre su seguridad, pureza y potencia [10].

No se puede cometer el error de llamar genérico a un biosimilar. Si bien es cierto, ambos surgen a partir del vencimiento de las patentes de los productos originales, y su costo económico es menor en comparación con el original, son más las diferencias existentes entre ambos tipos de medicamentos [11]. El proceso de fabricación



constituye un punto crítico para los biosimilares, por su alta complejidad [12]. Factores como el alto peso molecular y la complejidad estructural, incluyendo glicosilaciones [13] y modificaciones post traduccionales [14] generan desafíos para su desarrollo [13].

En 2005, la EMA divulgó una guía sobre los principios generales de autorización de biosimilares. Posteriormente, en 2006, publicó otras dos guías, una sobre los datos generales de producción y control, y otra sobre los estudios clínicos y no clínicos necesarios para demostrar comparabilidad de fármacos biosimilares [8].

Las primeras solicitudes para la incorporación y comercialización de biosimilares fueron aprobadas por la Unión Europea en 2006. A partir de entonces, ha crecido el mercado de estos fármacos, principalmente para eritropoyetina, hormona de crecimiento y filgrastim. Para el 2011, el mercado de medicamentos biosimilares en Europa se concentró principalmente en Alemania y Francia, quienes representaron el 34% y 17%, respectivamente, de las ventas totales [15]. Y en el 2013, ocho de los diez medicamentos más vendidos en el continente europeo eran biológicos, y muchas de estas ventas fueron gracias a los biosimilares [16].

Debido a esto, otros países alrededor del mundo se han percatado del crecimiento de este tipo de productos y han publicado directrices con respecto a su aprobación [17]. En Costa Rica, desde el año 2012, se estableció mediante el decreto N° 37006-S el Reglamento para la Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, donde también se regulan los biosimilares [18]. Además, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) cuenta, desde el 2009, con la Normativa para la Adquisición y Precalificación Institucional de Medicamentos Biotecnológicos y Biológicos. En ella, se establecen los parámetros que debe cumplir un medicamento biológico o biosimilar para entrar a las licitaciones y formar parte de los tratamientos brindados en esta institución [18].

Debido a esta legislación, el objetivo de la presente investigación fue determinar la factibilidad de ofertar medicamentos biosimilares a la Caja Costarricense de Seguro Social, evaluando su posible impacto económico para la institución.

MÉTODOS Y MATERIALES

Identificación de los fármacos biológicos comprados por la CCSS

Se realizó una revisión de la base comercial de datos de la CCSS (fue solicitada a la institución al ser pública) para conocer principio activo, forma farmacéutica, fuerza, unidades compradas y monto económico de la compra para los productos biológicos que esta adquiere.

Revisión de los lineamientos existentes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica

Se revisó el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos de Costa Rica [18]. En la tabla No. 2 se resumieron los requisitos solicitados por dicho reglamento. Además, se determinaron los requerimientos de la información solicitada para la inscripción de medicamentos biotecnológicos y biológicos de la CCSS [19], como se muestra en la tabla No. 3.

Asimismo, se realizó una búsqueda de medicamentos biológicos y biosimilares registrados ante la autoridad regulatoria en Estados Unidos (Agencia de Alimentos y Medicamentos o FDA, por sus siglas en inglés) [20], la Unión Europea (EMA) [21], Canadá (Health Canadá) [22] y Japón (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar o MHLW, por sus siglas en inglés) [23].

Estimación del impacto económico para la CCSS de la comercialización de medicamentos biosimilares

Se investigó en la base de datos del Colegio de Farmacéuticos de Pontevedra en España el precio de medicamentos biosimilares en el mercado [24]. Se realizó una comparación de los precios de los medicamentos innovadores contra el precio de los biosimilares de los mismos que están registrados,

de acuerdo a la legislación estatal y la Ley 11/2001 del 18 de setiembre de los Colegios Profesionales de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Además, se llevó a cabo un estudio de los precios de compra de los fármacos biosimilares por parte de la CCSS, para determinar la evolución económica que han tenido en el tiempo.

RESULTADOS

Identificación de los fármacos biológicos comprados por la CCSS

Se buscó conocer los grupos farmacológicos de la LOM que tuvieron un mayor porcentaje con respecto al costo total de las compras de fármacos biológicos que realizó la CCSS durante el 2015. Como se observa en la tabla No. 1, el grupo 41 (antineoplásicos y agentes inmunomoduladores) fue el de mayor inversión presupuestaria por parte de la institución para este grupo de fármacos, con un 48,74% del total invertido, equivalente a casi 24 millones de dólares. Le siguió el grupo 44 (biológicos, vacunas, toxoides y antitoxinas) y el 11 (agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios) con un 18,25% y 15,74% del total, respectivamente. El resto de los grupos se reunió dentro del 17,27% restante.

A partir de los resultados anteriores, se desglosó la información del grupo 41, el de mayor porcentaje de dinero invertido por la CCSS durante el 2015, para tener una idea sobre el costo de los medicamentos biológicos brindados por la seguridad social costarricense (tabla No. 2). Se observó que los anticuerpos monoclonales trastuzumab 440 mg y rituximab 500 mg abarcaron el 58,64% del dinero empleado en este grupo (43,91% y 14,73%, respectivamente), lo que representa casi 14 millones de dólares en cuanto a la inversión realizada por la institución. Estos medicamentos fueron seguidos por la citoquina interferón β -1a 30 μ g con un 10,94% y un 7,20% para la proteína de fusión etanercept 50 mg. El resto de fármacos constituyeron el 23,22% del utilizado en compras de este grupo farmacológico.

Revisión de los lineamientos existentes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica

En la tabla No. 3 se muestra un resumen de los requisitos que pide el Ministerio de Salud de Costa Rica para la obtención de un registro sanitario para un fármaco biológico, según el decreto N° 370006-S, correspondiente al Reglamento de Inscripción y Control de Calidad de Medicamentos Biológicos [18]. Se observa que los requerimientos varían dependiendo del tipo de fármaco biológico que se pretende registrar en Costa Rica, ya sean elaborados a partir de ADN recombinantes, hemoderivados, vacunas o antitoxinas y antivenenos. No obstante, es posible apreciar que la información requerida para cada producto objeto de estudio se divide en tres rubros generales: 1. Información legal y general. 2. Información sobre eficacia y seguridad. 3. Información química, biológica y farmacéutica. Del mismo modo, para fármacos biosimilares se debe presentar los estudios comparativos frente al medicamento de referencia. Las pautas para la elección de este último producto están estipuladas en dicho reglamento.

Por su parte en la tabla No. 4 se detalla la información que solicita la CCSS para el Registro de Oferentes para Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos, según la normativa vigente de la institución [19]. Aquí también se solicita información dependiendo de la naturaleza del producto, específicamente si en la fabricación del medicamento se emplean o no hemoderivados como materia prima. Un aspecto importante de esta normativa es el requerimiento que cualquier producto biológico a ser considerado para una posible licitación debe ser comercializado en al menos uno de los países regidos por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria. Estas instancias son la FDA de los Estados Unidos de América, EMA de la Unión Europea, Health Canadá, MHLW de Japón y/o Swissmedic de Suiza. Esto hace que en el caso de los biosimilares no cualquiera de los productos que cumpla con la información requerida por el Reglamento de Inscripción y Control de Calidad de

Medicamentos Biológicos pueda ser ofertado para la seguridad social del país.

Tabla No. I. Distribución del volumen de compra de fármacos biológicos según grupo farmacológico de la LOM en el año 2015.

Número y nombre del grupo farmacológico de la LOM	Medicamentos biológicos pertenecientes a este grupo	Monto de compras realizadas (\$)	Porcentaje con respecto al costo total de compras realizadas (%)
41-Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores.	Adalimumab 40 mg/0,8 mL Asparagina 10.000 UI Basiliximab 20 mg Bortezomib 3 mg Dasatinib 70 y 100 mg Crizotinib 250 mg Erlotinib 150 mg Etanercept 50 mg Filgrastim 300 µg/mL Interferón α-2b 10.000.000 UI Interferón β-1a 30 µg y 44 µg Interferón β-1b 25 mg Rituximab 100 mg y 500 mg Trastuzumab 440 mg Tocilizumab 200 mg	23.817.620	48,74
44-Biológicos, vacunas, toxoides y antitoxinas.	Albúmina humana 20-25% Complejo coagulante anti-inhibidor 500 UI Inmunoglobulina G 2,5 g Inmunoglobulina tétanica 250 a 300 UI	8.917.840	18,25
11-Agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.	Enoxparina sódica 40 mg, 60 mg y 80 mg Heparina sódica 1.000 UI/mL y 5.000 UI/mL	7.693.198	15,74
39-Hipoglicemiantes e hiperglicemiantes.	Insulina humana cristalizada isófana acción corta 100 UI/mL Insulina humana cristalizada biosintética 100 UI/mL	3.619.000	7,41
12-Hemostáticos.	Factor VIII 250 UI y 500 a 600 UI Factor de coagulación IX humano complejo 500 a 600 UI	2.214.400	4,53
20-Relajantes musculares.	Toxina botulínica 100 UI/mL	864.800	1,77
13-Antianémicos e hipolipemiantes.	Epoetina α 2.000 UI/0,5 mL y 2.000 UI/mL Epoetina β 50.000 UI	860.368	1,76
38-Hormonas hipotalámicas, pituitarias y otros agentes.	Gonadotropina coriónica humana 1.000 UI/mL Somatotropina recombinante 10, 12, 13, 15 y 16 UI	799.440	1,64
45-Agentes oftálmicos.	Hialuronidasa 150 a 1.500 UI	75.364	0,15
Total:		48.862.030	100,00

Tabla No. 2. Distribución por principio activo de los fármacos biológicos del grupo 41 con mayor volumen de compras en la CCSS en el año 2015.

Principio activo	Código LOM	Monto de compras realizadas	Porcentaje con respecto al total de compras realizadas
Trastuzumab 440 mg	41-4653	10.458.000	43,91
Rituximab 500 mg	41-3236	3.508.488	14,73
Interferón β -1a 30 μ g	41-4130	2.606.001	10,94
Etanercept 50 mg	41-4169	1.715.000	7,20
Interferón β -1b 25 mg	41-4134	1.546.727	6,49
Rituximab 100 mg	41-3235	1.072.000	4,50
Adalimumab 40 mg/0,8 mL	41-4138	945.000	3,97
Tocilizumab 200 mg	11-41-0090	543.920	2,28
Filgrastim 300 μ g/mL	41-3825	516.000	2,17
Otros		906.484	3,81
Total		23.817.620	100,00

Tabla No. 3. Requisitos solicitados para la obtención de un registro sanitario de un medicamento biológico en Costa Rica según el Reglamento de Inscripción y Control de Calidad de Medicamentos Biológicos [18].

Sección	ADN recombinantes	Hemoderivados	Vacunas	Antitoxinas y antivenenos
1. Información legal y general del producto.	Sí	Sí	Sí	Sí
2. Información relacionada a eficacia y seguridad.	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Información química, biológica y farmacéutica.	Sí	Sí	Sí	Sí
3.1 Calidad del principio activo (propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas).	Sí	No	No	No
3.2 Calidad del producto terminado.	Sí	No	No	No
3.3 Método de fabricación.	No	Sí	Sí	Sí
3.4 Descripción del proceso de fabricación.	No	Sí	Sí	Sí
3.5 Certificados analíticos.	No	Sí	Sí	Sí
3.6 Selección y control de los donantes.	No	Sí	No	No
3.7 Centros en los que se obtiene el plasma.	No	Sí	No	No
3.8 Sistemas de bancos de células.	No	No	Sí	No
3.9 Control de los lotes de veneno utilizados para la inmunización del animal donador.	No	No	No	Sí
3.10 Lotes de plasma obtenidos de los animales inmunizados.	No	No	No	Sí
3.11 Información adicional.	Sí	Sí	Sí	Sí
4. Información sobre fármacos biosimilares.	Sí	Sí	Sí	Sí
4.1 Estudios comparativos con el biológico de referencia.	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla No. 4: Requisitos para el Registro de Oferentes de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos en la CCSS [19].

Requisito	Medicamentos que no usan materia prima proveniente de hemoderivados	Medicamentos que usan materia prima proveniente de hemoderivados	Biosimilares
Fórmula cuali-cuantitativa completa	Sí	Sí	Sí
Estudios de caracterización del medicamento (físicoquímica y farmacológica).	Sí	Sí	Sí
Especificaciones de calidad establecidas en la ficha técnica oficial correspondiente.	Sí	Sí	Sí
Lineamientos para medicamentos que en su proceso de manufactura no utilizan hemoderivados, pero que en su formulación presentan excipientes del plasma humano.	Sí	No	Depende del empleo o no de hemoderivados.
Información requerida por Ministerio de Salud de Costa Rica y el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la C.C.S.S. para hemoderivados.	No	Sí	Depende del empleo o no de hemoderivados.
Certificado de registro y/o se comercialización en cualquiera de las autoridades reguladoras con altos estándares de regulación de medicamentos (FDA, EMA, Health Canadá, MHLW, Swissmedic).	Sí	Sí	Sí
Documentos en idioma español o traducción oficial del documento original al español.	Sí	Sí	Sí
Firmas y apostillas de autoridades en salud d autenticadas, según la legislación costarricense, y cadena de legalización consultar de Costa Rica.	Sí	Sí	Sí

A partir de la información obtenida de ambas legislaciones, se identificaron los medicamentos aprobados por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria (divididos por principio activo y por marca comercial) hasta diciembre de 2016. Dicha información se aprecia en la tabla No. 5. En ella, se observa la existencia de 10 principios activos que podrían ofrecerse como biosimilares a la seguridad social de Costa Rica. En total, son 28 los medicamentos aprobados por las cuatro entidades de las cuales se buscó información. La mayor oferta la presenta el filgrastim (10 productos), seguido de la epoetina α y el infliximab (cuatro y tres productos, respectivamente).

Estimación del impacto económico para la CCSS de la comercialización de medicamentos biosimilares

Luego de establecer los productos biosimilares por ser ofertados a la CCSS, se decidió comparar el precio de venta al público establecido tanto para el producto original como para el biosimilar en la región de Galicia, España, por ser este uno de los países miembros de la Unión Europea, región donde primeramente se aprobó un biosimilar. Mediante la comparación, se buscó una tendencia entre los precios de estos productos. En la tabla No. 6 se muestra el precio para siete de los diez principios activos que cuentan con biosimilares



aprobados por la EMA. Estos precios son los que brinda el Colegio de Farmacéuticos de Pontevedra en su página oficial [24]. Para hacer una comparación adecuada, se buscó en la medida de lo posible la misma presentación de los distintos productos ofrecidos para un determinado principio

activo. En la información obtenida se aprecia que para la epoetina α , el filgrastim, el folitropin α y la insulina glargina no existe diferencia alguna entre los biosimilares con respecto a los medicamentos originales.

Tabla No. 5. Fármacos biosimilares aprobados por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria hasta diciembre de 2016.

Principio activo	Marca comercial	Aprobado por			
		FDA	EMA	Health Canada	MHLW
Adalimumab	Amgevita ®	Sí			
Darbepoetina α	Nesp ®				Sí
Epoetina α	Abseamed ®		Sí		
	Binocrit ®		Sí		
	Epoetin α BS				Sí
	Epoetin α Hexal ®		Sí		
Epoetina ζ	Retacrit ®		Sí		
	Silapo ®		Sí		
Etanercept	Benepali ® (Europa) o Brenzys ® (Canadá)		Sí	Sí	
	Erelzi ®	Sí			
Filgrastim	Accofil ®		Sí		
	Biograstim ®		Sí		
	Filgrastim BS Fuji Pharma Mochida Pharmaceutical				Sí
	Filgrastim BS Teva Pharma Japan/Nippon Kayaku				Sí
	Filgrastim Hexal ®		Sí		
	Grastofil ®		Sí	Sí	
	Nivestim ®		Sí		
	Ratiograstim ®		Sí		
	Tevagrastrim ®		Sí		
	Zarxio ® o Filgrastim BS	Sí	Sí		Sí
Folitropin α	Bemfola ®		Sí		
	Ovaleap ®		Sí		
Infliximab	Flixabi ®		Sí		
	Inflectra ®	Sí	Sí	Sí	
	Remsim ®		Sí	Sí	Sí
Insulina glargina	Abasaglar ® o insulina glargina BS (Japón)	Sí	Sí		Sí
	Insulina glargina BS de Biocon/ Fujifilm Pharma				Sí
Somatropina	Ominitrope ® o Somatropin BS (Japón)		Sí	Sí	Sí

Tabla No. 6. Precio de venta al público diversos medicamentos biológicos en España, según el Colegio de Farmacéuticos de Pontevedra.

Principio activo	Marca	Presentación	Original o biosimilar	Precio unitario (€)
Epoetina α	Binocrit [®]	Seis jeringas precargadas con 0,5 mL (1000 UI)	Biosimilar	54,75
	Eporex [®]		Original	54,75
Etanercept	Benepali [®]	Cuatro jeringas precargadas con 1 mL (50 mg)	Biosimilar	849,42
	Enbrel [®]		Original	937,32
Filgrastim	Accofil [®]	Jeringa precargada con 0,50 mL (300 μ g)	Biosimilar	53,26
	Neupogen [®]		Original	53,26
	Nivestim [®]		Biosimilar	53,26
	Ratiograstim [®]		Biosimilar	53,26
	Tevagrastim [®]		Biosimilar	53,26
	Zarxio [®]		Biosimilar	53,26
Folitropin α	Bemfola [®]	Pluma precargada con 0,50 mL (300 UI)	Biosimilar	125,89
	Gonal-F [®]		Original	125,89
	Ovaleap [®]	Cartucho con 0,50 mL (300 UI)	Biosimilar	125,89
Infliximab	Inflectra [®]	1 vial (100 mg)	Biosimilar	510,29
	Remicade [®]		Original	615,88
	Remsima [®]		Biosimilar	510,29
Insulina glargina	Abasaglar [®]	Cinco plumas precargadas con 3 mL (100 U/mL)	Biosimilar	57,71
	Lantus [®]		Original	57,71
Somatropina	Humatrope [®]	Preparación con 12 mg	Original	271,35
	Ominitrope [®]	Preparación con 15 mg	Biosimilar	325,95 (260,76 para 12 mg)

En lo que respecta al etanercept, al infliximab, y a la somatropina sí existe una diferencia entre los medicamentos biosimilares y los originales, siendo en todos los casos el precio menor para los biosimilares. Las diferencias observadas son de 9,37%, 17,14% y 3,90%, respectivamente. Por ende, no existe una tendencia a señalar que todos los biosimilares cuentan con precios menores al público en contraposición con los productos originales. No obstante, es necesario hacer la salvedad que no se puede determinar el precio de

compra al cual se le ofertaría a la CCSS, debido a que eso depende del acuerdo establecido entre la institución nacional y la empresa que proporcionaría el medicamento.

Finalmente, para poder determinar si el precio encontrado es un valor que se mantiene constante o sufre modificaciones a lo largo del tiempo, se investigó el historial de compras realizadas por la CCSS para los dos biosimilares comprados por parte de la entidad. Estos son el filgrastim y la

epoetina α . En la tabla No. 7 se detalla el tipo de producto, el precio de compra, las unidades en cada licitación, y el laboratorio fabricante del medicamento. En ambos casos, se muestra claramente como este ha disminuido con el paso del tiempo (57% para la epoetina α y 61% para el filgrastim con respecto al valor histórico de compra mayor), ya sea, que fuera a un oferente

distinto o que se tratara de la misma empresa comercializadora, pero en diferentes años.

En esta última tabla, se dejó que uno de los proveedores de la epoetina α fue Roche, como se indica en el documento donde se encontró dicha información. A pesar de ello, se sabe que el medicamento original fue desarrollado por Amgen y Roche comercializa únicamente la epoetina β .

Tabla No. 7. Precio de compra para medicamentos biosimilares brindados en la CCSS del 2004 al 2015.

Filgrastim				
Proveedor	Año	Producto original, biosimilar o intento de copia (no aprobado como biosimilar)	Precio de compra (\$)	Unidades compradas
Bio Sidus	2004	Intento de copia	50,00	3.000
Bio Sidus	2004	Intento de copia	48,99	3.600
Bio Sidus	2004	Intento de copia	45,00	7.000
Roche	2005	Original	42,50	10.800
Centro de Inmunología Molecular	2006	Intento de copia	38,45	7.000
Centro de Inmunología Molecular	2007	Intento de copia	32,50	13.700
Bio Sidus	2007	Intento de copia	25,75	12.000
Bio Sidus	2009	Intento de copia	25,75	6.000
Centro de Inmunología Molecular	2009	Intento de copia	22,95	14.000
Centro de Inmunología Molecular	2012	Intento de copia	27,00	20.000
Sandoz	2014	Biosimilar	21,50	24.000
Epoetina α				
Roche	2004	Original	5,59	28.000
Lab C.j Corp	2004	Intento de copia	4,68	12.800
Bio Sidus	2005	Intento de copia	4,55	39.000
Roche	2006	Original	10,00	21.200
Roche	2007	Original	9,00	26.000
Centro de Inmunología Molecular	2007	Intento de copia	7,99	64.000
Roche	2009	Original	6,54	44.000
Roche	2009	Original	6,54	21.980
Roche	2010	Original	6,00	60.000
Roche	2011	Original	5,49	60.400
Roche	2012	Original	5,49	30.000
Roche	2012	Original	5,49	74.000
Roche	2015	Original	5,49	48.000
Centro de Inmunología Molecular	2015	Intento de copia	3,90	112.000

DISCUSIÓN**Identificación de los fármacos biológicos comprados por la CCSS**

Desde hace tiempo atrás, la seguridad social de nuestro país cuenta con medicamentos biológicos como parte de los tratamientos para abordar distintas patologías. Como se puede visualizar en la tabla No. 1, son nueve los grupos farmacológicos de la LOM donde este tipo de productos son comprados por parte de la seguridad social. El grupo 41 de esta lista (antineoplásicos e inmunomoduladores) es el que representa la mayor inversión económica dentro de las compras de medicamentos biológicos que se realizaron para el año 2015, al representar el 48,74% del dinero invertido, es decir, un poco menos de 24 millones de dólares.

De la información anterior, se decidió tomar los fármacos biológicos del grupo 41 de la LOM, debido a que este presentó la mayor inversión con respecto al total de dinero empleado para la compra de biológicos, y así ejemplificar la realidad sobre su valor económico. De acuerdo a la tabla No. 2, en este grupo se encuentran el trastuzumab 440 mg, el rituximab 500 mg y el interferón β -1a. 30 μ g. Estas sustancias se utilizan como terapia para tratar cáncer de mama metastásico positivo a HER II [25], esclerosis múltiple [26] y artritis reumatoide [27], según el orden mencionado inicialmente. En el caso de estos tres productos, cada unidad adquirida tiene un valor muy alto (1.800, 1.598 y 103 dólares por unidad, respectivamente). Esto hace que el poder comprar productos con un menor valor económico, pero que mantengan la seguridad, la calidad y la eficacia del medicamento original resulte de gran ayuda para poder darle respiro a un sistema de salud pública que debe maximizar los recursos en pro de mejorar la salud de todos los costarricenses.

Revisión de los lineamientos existentes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica

Como se observa en la tabla No. 3, para otorgar un registro a un medicamento biológico, el Ministerio de Salud costarricense solicita una serie de

requisitos generales. Estos son análogos a los que solicita la EMA y a los recomendados por la OMS para el registro sanitario de un producto biológico. Dicha situación se debe a que en nuestro país, la creación del reglamento para la inscripción de medicamentos biológicos y biotecnológicos se basó en los estatutos de estas autoridades, al ser ellas mismas, entes de referencia en estos temas.

Posterior a ello y como se evidencia en la misma tabla, se debe proporcionar para cada medicamento su información química, biológica y farmacéutica, la cual varía en función de la naturaleza de su proceso de fabricación. Por ejemplo, para los productos obtenidos a partir de ADN recombinante (material genético que ha sido ensamblado por Ingeniería Genética [28] y donde un gen de una especie es insertado en una molécula de ADN de otra especie, para la obtención de un producto o característica de interés en esta última [29]), se debe presentar información de la calidad tanto del principio activo, como del producto terminado. Esto no sucede con las otras tres categorías. En el caso de los hemoderivados, se debe brindar los datos sobre la selección y control de los donantes a partir de los cuales se obtiene el plasma, así como de los centros donde fue obtenido. Para las vacunas se debe explicar sobre los sistemas de bancos de células con los cuales se obtuvieron las preparaciones y para los antivenenos y las antitoxinas (como los producidos por el Instituto Clodomiro Picado de la Universidad de Costa Rica contra mordeduras de serpientes [30]), es fundamental contar con información sobre el control de los lotes de veneno empleados para inmunizar a los animales utilizados para la obtención del plasma y de los lotes de este componente sanguíneo utilizados para obtener el producto farmacéutico.

Además de estos considerandos, en el caso de los medicamentos biosimilares, denominados en el decreto como de origen biotecnológico similar a un medicamento innovador [18], junto con la información requerida para los medicamentos originales, deben cumplir con todos los estudios comparativos que garanticen su calidad, seguridad



y baja inmunogenicidad. Estos estudios deben realizarse mediante una comparación con respecto a un medicamento de referencia (denominada ejercicio de biosimilitud), el cual incluye estudios preclínicos (*in vivo* e *in vitro*), farmacocinéticos, farmacodinámicos, de eficacia clínica, de seguridad y de inmunogenicidad. El reglamento indica los siguientes criterios en orden descendente para la elección de dicho producto: 1. Producto innovador, fabricado en el primer país de origen, registrado y comercializado en Costa Rica. 2. Producto innovador, fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica. 3. Producto innovador, fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Costa Rica. 4. Producto innovador, fabricado en el primer país de origen u origen alterno o sugerido en las listas de la OMS, que no ha sido comercializado en Costa Rica. 5. Producto líder del mercado que haya demostrado calidad, seguridad y eficacia [18].

Por su parte, la Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con la Normativa de Requisitos para el Registro de Oferentes para Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos, vigente desde 2009 y cuya última actualización fue publicada en el diario oficial *La Gaceta* del 20 de noviembre de 2015. El aspecto más importante a considerar con respecto a esta normativa, detallada en la tabla No. 4, es que la institución solicita que los productos que se quieran precalificar, deben encontrarse registrados ante el ente de salud correspondiente y ser comercializados en alguno de los países considerados de referencia por los altos estándares que presentan para la regulación de este tipo de medicamentos. Estos países son: Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canadá), Japón (MHLW), Suiza (Swissmedic) o los países de la Unión Europea (productos que se encuentren registrados ante la EMA o que cuenten con reconocimiento mutuo en alguna de estas naciones) [19].

Por lo tanto, se decidió hacer un estudio sobre cuántos fármacos podrían cumplir este requisito. A diciembre de 2016, existen 10 principios activos y 28 productos farmacéuticos que cumplen este requisito, tal y como se muestra en la tabla No. 5.

Por ende, muchos medicamentos que implican una fuerte inversión para la CCSS no pueden ser sustituidos por sus respectivos biosimilares, como es el caso de los fármacos biológicos del grupo 41 de la LOM. De este grupo farmacológico, solo biosimilares del etanercept y del filgrastim podrían precalificar para una posible compra por parte de la entidad. Asimismo, cabe señalar que un biosimilar del filgrastim, fármaco estimulador de colonias granulocíticas, empleado para prevenir infecciones en personas con diferentes tipos de cáncer y que están recibiendo algún tipo de quimioterapia, y un biosimilar de la epoetina α , un agente estimulador de la eritropoyesis, cuya indicación se da principalmente para tratar distintos tipos de anemia [31], ya son comprados por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social, como se explicará más adelante.

Un último aspecto a considerar, corresponde a que la oferta de medicamentos biosimilares varía dependiendo del principio activo revisado. Lo anterior puede deberse en gran parte a la dificultad del proceso de obtención del mismo. De hecho, el desarrollo de un biosimilar es técnicamente más difícil que el de un producto original, debido a los estrechos límites en cuanto a la calidad del producto. Algunas características de un innovador, tales como las modificaciones post traduccionales y/o las glicosilaciones, pueden cambiar con el tiempo y las variaciones operativas en el proceso de fabricación del producto [11]. Esto representa un reto para los desarrolladores de biosimilares, ya que deben caracterizar a fondo muestras de diferentes lotes del producto biológico de referencia, sin conocer los detalles críticos del proceso de producción de este. Al elaborar un biosimilar, el principal reto corresponde al diseño de un proceso de fabricación que consiga que el producto final obtenido se asemeje lo más posible al biológico de referencia [12].

Estimación del impacto económico para la CCSS de la comercialización de medicamentos biosimilares

Una vez conocidos los biosimilares que podrían ser ofertados a la CCSS, se realizó una estimación

sobre las posibles diferencias en el valor económico entre siete medicamentos originales y sus respectivos biosimilares para presentaciones similares de dichos productos. Para ello, se tomó en consideración el precio ofrecido en la región de Galicia, España. Se seleccionó por tratarse este país de uno de los miembros de la Unión Europea, cuya entidad sanitaria fue la primera en admitir la comercialización de biosimilares (tabla No. 5). Lo primero que llama la atención es la inexistencia de un patrón para poder señalar que los biosimilares son mucho más económicos en comparación con los medicamentos originales. Para la epoetina α , el filgrastim, el folitropin α y la insulina glargina no existen diferencias en los precios de estos productos. En el caso del etanercept, del infliximab y de la somatotropina sí hay diferencias en su valor monetario, siendo estas de un 9,37%, 17,14% y 3,90%, respectivamente.

No obstante, el hecho de que los precios de los biosimilares sean iguales a los de los productos de referencia se debe a que estos últimos han tenido que bajar los precios para mantenerse competitivos. Se sabe que desde la entrada de los biosimilares en el mercado europeo, estos han mostrado ser un 30% más económico con respecto a los productos de referencia [32].

Ahora bien, se debe aclarar que los datos que se tienen son precios de venta al público (cuyos valores distan mucho del precio al cuál compra una institución como la CCSS) y no se puede inferir una tendencia en dirección a que los biosimilares pueden llegar a tener un precio menor al del medicamento de referencia. Sin embargo, es posible extrapolar la situación a futuro a partir de los datos con respecto a los precios de los dos biosimilares que compra la CCSS. En la tabla No. 7 se observa cómo para el precio de la epoetina α ha disminuido en un 57% en su precio ofertado en el 2009 con respecto a la compra realizada en el 2014. Lo anterior a pesar de que el producto brindado en el 2009 es lo que se llama actualmente un intento de copia (no cumple con los criterios para ser considerado un biosimilar) y el del 2014 un biosimilar. Además, la disminución del precio

no se debe a una tendencia como consecuencia de la adquisición de un mayor número de unidades. El medicamento comprado en el 2014 cumple con el hecho de ser vendido en al menos uno de los mercados exigentes, específicamente los de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón (tabla No. 5). Esto demuestra que esa tendencia esperada a futuro sobre la disminución de los precios puede llegar a ser una realidad.

Lo mismo sucede con el filgrastim que fabrica el Centro de Inmunología Molecular de Cuba, cuyo valor se redujo en un 67% en comparación con su valor histórico mayor en 2006. Este último caso no cumple con la aprobación con una de las instituciones de altos estándares solicitados por la reglamentación de la CCSS. La razón de ello se debe a que cuando un oferente ha vendido el mismo medicamento, del mismo fabricante y en el mismo país de origen para el consumo mínimo de un año, en un período no mayor a los últimos cinco años, puede pedir una solicitud de ser exento de la presentación de los requisitos indicados. Lo anterior, bajo el requisito de comprobada experiencia clínica [18].

CONCLUSIONES

El empleo de medicamentos biológicos es una realidad dentro de la seguridad social de nuestro país. La CCSS invierte grandes sumas de dinero para la compra de productos útiles para hacerle frente a distintos tipos de patologías que afectan a los habitantes de Costa Rica.

En los últimos años, en otros países se ha comenzado a introducir el uso de biosimilares para disminuir los costos en la compra de este tipo de medicamentos. Ante esta situación tanto el Ministerio de Salud como la CCSS han puesto en vigencia reglamentaciones para asegurar que su ingreso se realice cumpliendo los estándares de calidad exigidos por entidades como la EMA y la FDA.

La tendencia actual muestra una reducción de alrededor del 30% del precio del biosimilar con

respecto al producto de referencia. Por ello, el ofertar estos medicamentos a la CCSS puede convertirse en algo más frecuente a corto plazo. La gran ventaja que ofrecerían sería contar con opciones más accesibles desde el punto de vista económico, asegurando la misma calidad, seguridad y eficacia en comparación con el producto original (al ser previamente aceptados por entidades estrictas a nivel mundial). De esta manera, se reducirá el impacto económico de manera parcial (debido a que no todos los medicamentos biológicos actuales pueden ser sustituidos por biosimilares, de acuerdo a los requerimientos de la normativa de la CCSS) que representa el mantener terapias con este tipo de medicamentos y que son indispensables para mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Un aspecto a considerar para continuar esta línea de investigación será evaluar la percepción tanto de pacientes como de profesionales de salud referente al uso de biosimilares como tratamiento para diversas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clin Ther.* 2012; 34(2):400-419.
- Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio.* 2006; 10(3):186-197.
- Cuñetti L. Generalidades de los Medicamentos Biológicos. Montevideo: Facultad de Medicina, Universidad de la República. http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=104&Itemid=66. Accedido el 26 de abril de 2016.
- European Medicines Agency. Preguntas y Respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). Londres: European Medicines Agency; 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf. Accedido el 20 de abril de 2016.
- Food and Drug Administration. What is a biological product? Maryland: Food and Drug Administration; 2016. <https://www.fda.gov/aboutfda/transparency/basic/ucm194516.htm>. Accedido el 20 de abril de 2016.
- Pérez Ruiz L, Collazo Herrera M, Iznaga-Escobar N. Importancia de la farmacoeconomía en los ensayos clínicos con productos biotecnológicos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2014; 43(1):120-136.
- Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6(6):437-42.
- Abad Hernández MA, Andreu JL, Caracuel Ruiz MA, Belmonte Serrano MA, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin.* 2015; 11(5):269-278.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency: Londres; 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accedido el 17 de abril de 2015.
- Avalos BR. Bring on the Biosimilars! *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(11):1859-60.
- Misra M. Biosimilars: Current perspectives and future implications. *Indian Journal of Pharmacology.* 2012; 44(1):12-14.
- Dranitsaris G, Amir E, Dorward, K. Biosimilars of biological drug therapies, clinical and commercial considerations. *Drugs.* 2011; 71(12):1527-1536.
- Mendes de Abreu M, Strand V, Levy RA, Araujo DV. Putting the value into biosimilar decision making: The judgment value criteria. *Autoimmunity Reviews.* 2014; 13(6):678-684.
- Ibarra-Cabrera R, Mena-Pérez SC, Bondani-Guasti A, García-Arrazola R. Review on the worldwide regulatory framework for biosimilars focusing on the Mexican case as an emerging market in Latin America. *Biotechnol Adv.* 2013; 31:1333-1343.
- Konara CS, Barnard RT, Hine D, Siegel E, Ferro V. The Tortoise and the Hare: Evolving Regulatory



- Landscapes for Biosimilars. *Trends Biotechnol* 2016; 34(1):70-83.
16. Hernández-García C. Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares. *Reumatología Clínica*. 2014; 10(6): 351-352.
 17. Casey D. Key strategic factors for stakeholders in the current global biosimilar market. *Drug Discovery Today*. 2016; 21(2):208-211.
 18. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos RTCR 440:2010 (La Gaceta 59, 22-03-12).
 19. Normativa con requisitos para el registro de oferentes para medicamentos biotecnologías y biológicos (La Gaceta 127, 02-07-09).
 20. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in the US. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-the-US>. 2016. Accedido el 16 de enero de 2017.
 21. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>. 2017. Accedido el 16 de enero de 2017.
 22. Generics and Biosimilars Initiative. Subsequent entry biologics approved in the US. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Subsequent-entry-biologics-approved-in-Canada>. 2016. Accedido el 16 de enero de 2017.
 23. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Japan. Generics and Biosimilars Initiative. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Japan>. 2016. Accedido el 16 de enero de 2017.
 24. Colegio de Farmacéuticos de Pontevedra. Consulta de Precios de Medicamentos. <http://www.hinamox.eu/index.php/medic-es.html>. 2017. Accedido el 7 de enero de 2017.
 25. Lemos LG, Victorino VJ, Herrera AC, Aranome AM, Cecchini AL, Simão ANC, et al. Trastuzumab-based chemotherapy modulates systemic redox homeostasis in women with HER2-positive breast cancer. *Int Immunopharmacol*. 2015; 27(1):8-14.
 26. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Ureña-Garnica I, Romero-Barco CM, Jiménez-Núñez FG, Coret V, et al. Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2016; 12(3):139-145.
 27. Piñol C. Análisis de coste-efectividad del interferón beta-1b en el tratamiento de pacientes con síndrome desmielinizante aislado indicativo de esclerosis múltiple en España. *Neurología*. 2016; 31(4):247-254.
 28. Clark DP, Pazdernik NJ. *Biotechnology: Applying the Genetic Revolution*. Elsevier, California, Estados Unidos. 2009, pp 75.
 29. Stryjewska A, Kiepusa K, Librowski T, Lochynski S. Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part 1 DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacological Reports*. 2013; 65:1075-1085.
 30. Instituto Clodomiro Picado. Producción. http://icp.ucr.ac.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=16&lang=es. 2017. Accedido el 15 de noviembre de 2017.
 31. Bellinghieri G, Condemi CG, Saitta S, Trifirò G, Gangemi S, Savica V, et al. Erythropoiesis-Stimulating Agents: Dose and Mortality Risk. *J Ren Nut*. 2015; 25(2):164-168.
 32. Blackstone EA, Fuhr Jr. JP. The Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Biosimilars* 2013; 6(8):469-478.

CORRESPONDENCIA

Mora Román, Juan José

Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

