

# BIOSIMILARES Y *BIOBETTERS*: PATENTABILIDAD, ACCESO Y EFECTOS EN EL MERCADO DEL MEDICAMENTO

## BIOSIMILARS AND BIOBETTERS: PATENTABILITY, ACCESS, AND EFFECTS ON THE DRUG MARKET

ANDRÉS TRUJILLO JIMÉNEZ\*

### RESUMEN

El objetivo de este trabajo de investigación es analizar el origen de los medicamentos biosimilares y *biobetters*, tomando en consideración sus diferencias y haciendo énfasis en cuestionamientos relacionados con la patentabilidad y posterior acceso de estos productos en el mercado biofarmacéutico. Conjuntamente, se valoran los efectos económicos y sociales que se desprenden por la entrada de estos productos en este importante sector.

**Palabras clave:** biosimilares, *biobetters*, patentabilidad.

### ABSTRACT

The aim of this research work is to analyse the origin of biosimilar medicines and biobetters, taking into consideration their differences and emphasising questions related to the patentability and subsequent access of these products in the biopharmaceutical market. At the same time, the economic and social effects of the entry of these products into this important sector are assessed.

**Keywords:** biosimilars, biobetters, patentability.

**SUMARIO:** I. INTRODUCCIÓN. — II. ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES? — 1. Características específicas de los medicamentos biosimilares. — 2. Biosimilares, no biogénicos. — III. LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SUPERIORES O «*BIOBETTERS*». — IV. COMPARATIVA ENTRE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES Y LOS *BIOBETTERS*. — V. PATENTABILIDAD DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES Y *BIOBETTERS*. — VI. EFECTOS ECONÓMICOS EN LA COMPETENCIA POR LA ENTRADA DE BIOSIMILARES Y *BIOBETTERS* EN EL MERCADO BIOFARMACÉUTICO EN LA UNIÓN EUROPEA. — VII. BIBLIOGRAFÍA.

\* Profesor asociado de la Universidad de Salamanca, Doctor en Derecho Privado (Salamanca). Dirección de correo electrónico: [andtruji@usal.es](mailto:andtruji@usal.es).

**CONTENTS:** I. INTRODUCTION.—II. WHAT ARE BIOSIMILAR DRUGS?—1. Specific characteristics of biosimilar drugs.—2. Biosimilars, non-biogenic.—III. SUPERIOR BIOLOGICAL DRUGS OR «*BIOBETTERS*».—IV. COMPARISON BETWEEN BIOSIMILAR MEDICINES AND *BIOBETTERS*.—V. PATENTABILITY OF BIOSIMILAR MEDICINES AND *BIOBETTERS*.—VI. ECONOMIC EFFECTS ON COMPETITION FOR THE ENTRY OF BIOSIMILARS AND *BIOBETTERS* IN THE BIOPHARMACEUTICAL MARKET IN THE EUROPEAN UNION.—VII. BIBLIOGRAPHY.

## I. INTRODUCCIÓN

La entrada de medicamentos biológicos en el mercado requiere de una notable participación de las autoridades sanitarias a nivel comunitario y estatal. Dicha intervención se ve reflejada en las directrices sobre los procedimientos de autorización para la comercialización que este tipo de fármacos deben cumplir con el fin de poder ser introducidos en el mercado del medicamento. Como consecuencia de la inminente expiración de los derechos de exclusividad de los medicamentos biológicos originales, los sistemas nacionales de salud encuentran en los medicamentos biosimilares una alternativa más económica garantizando la similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basada en un ejercicio exhaustivo de comparabilidad. Sin embargo, el ámbito de los biosimilares se encuentra acompañado de relevantes debates doctrinales, la mayoría de ellos relacionados con la posibilidad de obtener un título de patente para aquellas diferencias de composición con el medicamento biológico de referencia sin poner en riesgo la biosimilitud.

Por su parte, los medicamentos *biobetter*s, considerados como medicamentos biológicos de segunda generación altamente diferenciados del medicamento biológico original de referencia, son susceptibles de patentabilidad, pero debido a los altos costes de desarrollo entran a competir en el mercado con precios significativamente superiores, derivando esto en consecuencias económicas negativas para los sistemas nacionales de salud, así como, para la competencia en el mercado biofarmacéutico al fomentar posibles bloqueos a la entrada de biosimilares en este ámbito.

En este artículo de investigación, se analiza el concepto y origen de estos tipos de productos biofarmacéuticos, se hace referencia a las diferencias sustanciales que se presentan entre biosimilares y *biobetter*s y, simultáneamente, se expone bajo qué circunstancias un biosimilar puede ser patentado y cuáles son los efectos por el acceso de estos biofármacos y de los *biobetter*s en el mercado de los productos biotecnológicos farmacéuticos.

## II. ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

Presentar un concepto de los medicamentos biosimilares requiere un ejercicio de interpretación de las directrices que se recogen en las diferentes agencias de medicamentos; y las nociones que de las mismas dan las legislaciones a nivel internacional. Con la promulgación de la Directiva 2003/63/CE que modifica la Directiva 2001/83/CE, en el Anexo I se introdujeron por primera vez en la Unión Europea las bases jurídicas de los «medicamentos biológicos similares»<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Directiva 2003/63/CE, de 25 de junio, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 159, de 27 de junio de 2003. págs. 46-94., Anexo I, Parte II, numeral 4.

dentro del marco regulatorio de la Directiva sobre el procedimiento de autorización. Sin embargo, la propia norma remite a las directrices publicadas por la Agencia Europea del Medicamento sobre los elementos y características de los medicamentos biológicos similares.

Por tanto, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) define los biosimilares como: «un medicamento biológico muy similar a otro ya aprobado en la UE (el medicamento de referencia) en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad»<sup>2</sup>. Para que un biosimilar pueda ser aprobado deben concurrir tres fundamentos básicos definidos por la Agencia: *a)* el producto debe ser biológico; *b)* debe contener una versión del principio activo del medicamento de referencia, y *c)* es de obligatorio cumplimiento que presente características de calidad, actividad biológica y perfiles de seguridad y eficacia muy similares a los de su producto de referencia<sup>3</sup>. Las empresas productoras de biosimilares podrán comercializar estos medicamentos previa obtención de la autorización pertinente una vez haya expirado la exclusividad de mercado del medicamento de referencia<sup>4</sup>.

Cabe señalar que un biosimilar (la denominación de *follow-on biologics* es la mejor aceptada por la FDA en los Estados Unidos, mientras en la UE se reconoce el término de biosimilares) es un medicamento terapéutico que es similar pero no es estructuralmente igual al medicamento biológico de referencia. Caso contrario sucede con los medicamentos sintetizados mediante procesos exclusivamente químicos, en los cuales, el producto equivalente o genérico es idéntico en su estructura molecular al medicamento de referencia. Por consiguiente, desarrollar una versión *genérica* de un producto de referencia biológico es inviable. La razón principal para esta imposibilidad es la dificultad de caracterizar completamente los elementos biológicos que componen el medicamento original.

Continuando con la exposición de los distintos conceptos sobre medicamentos biosimilares, la Agencia del Medicamento de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (en adelante: FDA), define los biosimilares como aquellos «productos de continuación biológica altamente similar al producto de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y poten-

<sup>2</sup> COMISIÓN EUROPEA, AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EMA) (2019), «Los Biosimilares en la UE. Guía Informativa para Profesionales Sanitarios», disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf). Ámsterdam, pág. 8 (último acceso el 24 de marzo de 2022). «El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar a la del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones». También, *vid.* EMA (2011), «Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications», EMA/940451/2011\_March 2013, pág. 5.

<sup>3</sup> EMA (2019), pág. 12.

<sup>4</sup> *Ibid.* «Dado que los biosimilares son un tipo de medicamento biológico, se aplican todas las características pertinentes a los medicamentos biológicos. Debido a la variabilidad natural de la fuente biológica y al proceso de fabricación propio de cada fabricante, pueden producirse pequeñas diferencias entre los biosimilares y su medicamento de referencia. Durante la fabricación siempre se realizan controles estrictos para garantizar que las pequeñas diferencias no afecten al funcionamiento del medicamento o a su seguridad. Por tanto, estas diferencias no son clínicamente significativas en termino de seguridad o eficacia».

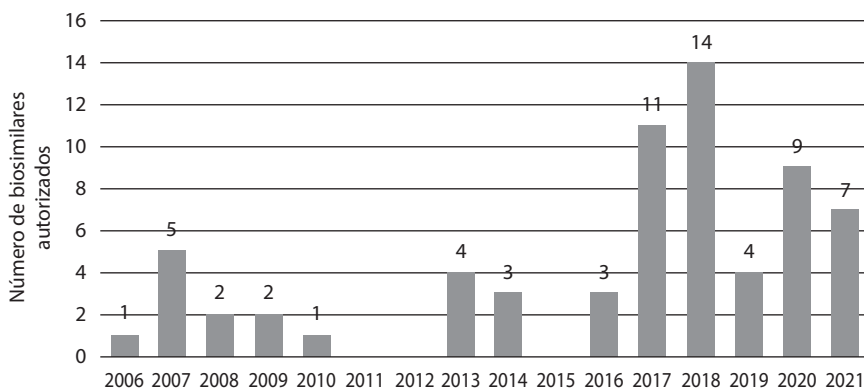
cia del producto»<sup>5</sup>. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud califica estos fármacos como «Productos bioterapéuticos que son similares en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente»<sup>6</sup>.

La aprobación y comercialización de los primeros biosimilares en la Unión Europea se realizó en el año 2006, con la entrada en el mercado del medicamento Omnitrope®; un biosimilar de la somatotropina, aprobado el 12 de abril de 2006 en las indicaciones de síndrome de Prader-Willi y síndrome de Turner<sup>7</sup>. Por su parte, en los Estados Unidos a partir de la promulgación de la Ley de Innovación y Competencia de Productos Biológicos (BPCI) se concedió la primera autorización de comercialización de un *follow-on biologic* por la FDA en marzo de 2015 para el medicamento Filgrastim-sndz de Zarxio™; Sandoz/Novartis<sup>8</sup>.

Según las directrices del marco regulatorio para la obtención de la autorización de comercialización de productos biofarmacéuticos en la UE, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concedido hasta el año 2021 la autorización de comercialización para 66 productos biosimilares.

En el gráfico 1 se identifican el número de productos biosimilares que cuentan con la autorización de comercialización por año de aprobación. Destaca el gran impulso que tuvo el sector de los biosimilares en los años 2017, 2018, 2020 y 2021. Esto se dio, principalmente, porque a partir del año 2015 muchos medicamentos de referencia vieron cómo su derecho de exclusividad expiraba, dando así la oportunidad de que los medicamentos biotecnológicos similares pudieran irrumpir en el mercado farmacéutico en la Unión Europea.

GRÁFICO 1

*Medicamentos biosimilares autorizados para comercialización en la UE*

Fuente: EMA, European Public Assessment Report (EPAR) 2021.

<sup>5</sup> Food and Drug Administration (FDA), Section 351(i)(2) of the Public Health Service Act, disponible en <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-8773/pdf/COMPS-8773.pdf> (último acceso el 24 de marzo de 2022).

<sup>6</sup> ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), «Similar Biotherapeutic Products», [https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar\\_biotherapeutic\\_products/en/](https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/) (último acceso el 24 de marzo de 2022).

<sup>7</sup> CALVO ROJAS y SÁEZ PEÑATARO (2017), pág. 11.

<sup>8</sup> GHERGHESCU y DELGADO-CHARRO (2020), págs. 1 y 2.

## 1. Características específicas de los medicamentos biosimilares

Ciertamente, la introducción de un concepto unificado sobre biosimilares es posible, debido a que todos los ordenamientos jurídicos en los que se incluye este tipo de medicamentos coinciden en muchas de las características que estos fármacos deben poseer para ser autorizados e introducidos en el mercado. Dado que los biosimilares son una clase de medicamento de tipo biológico, la normativa aplicable a sus elementos será la misma que para los productos biológicos<sup>9</sup>.

Como se ha señalado, las diferencias que pueden surgir entre el medicamento de referencia y el biosimilar generalmente no son sustanciales. Estas pequeñas disparidades se producen por la propia naturaleza biológica del compuesto y, de igual forma, por el procedimiento de producción que se realice. Adviértase que, a pesar de estas diferencias, las autoridades sanitarias son conscientes de que clínicamente esta variabilidad no presenta ninguna alteración en la seguridad o eficacia del medicamento<sup>10</sup>.

Según lo anterior, las medidas de calidad, seguridad y eficiencia en el desarrollo de un biosimilar para que sea autorizado para su comercialización deben ser las mismas que se tomaron para aprobar el medicamento de referencia. Es decir, deben coincidir las estructuras que determinan la actividad biológica tanto para el biosimilar como para el fármaco original. Otras características que deben coincidir entre los dos medicamentos son las vías de administración y la posología<sup>11</sup>. Sin embargo, las pequeñas diferencias a las que hace alusión la EMA son aceptadas si no causan un detrimento en la eficacia y seguridad. Expone la Agencia que estas diferencias pueden estar relacionadas con los excipientes, los sistemas de administración, presentación y formulación.

Finalmente, el medicamento de referencia y el biosimilar deben tener la misma caracterización con relación a la eficacia y seguridad, y así atender a los dos principales elementos que tienen que concurrir para que la finalidad de la participación en el mercado del biosimilar sea cumplida. Estos principios que engloban la esencia de la innovación biofarmacéutica son la comparabilidad y la intercambiabilidad. Ambas características juegan un papel indispensable en la vida del biosimilar.

La comparabilidad se describe como el fundamento del medicamento biosimilar frente al producto de referencia. La comparabilidad reúne los elementos esenciales de calidad, seguridad y eficacia del fármaco, atendiendo a que un desempeño positivo de estos elementos da la posibilidad, con más certeza, de introducir un medicamento en el mercado con una bioequivalencia que permita a los profesionales sanitarios y pacientes confiar en un producto con unas características similares al original.

Así como la comparabilidad aporta los rasgos de similitud en torno al medicamento de referencia, la intercambiabilidad, por su parte, se representa como el cumplimiento de los requisitos de similitud que hacen posible que el profesional de la salud pueda prescribir un biosimilar ya que cumple con todos los

<sup>9</sup> COMISIÓN EUROPEA, AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (2019), pág. 5.

<sup>10</sup> *Ibid.* págs. 8 y 9.

<sup>11</sup> PEÑA NOGUERA y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ (2021), págs. 38 y sigs.

requisitos de bioequivalencia y seguridad mencionados anteriormente. Lo más importante de la intercambiabilidad se traduce en que el prescriptor espera que se obtenga el mismo efecto terapéutico que se tendría si se formula el medicamento de referencia<sup>12</sup>.

## 2. Biosimilares, no biogénicos

Podemos abordar este debate desde el punto de vista de la complejidad estructural que requiere asemejarse a un medicamento biológico original. La forma de acción y reacción de las proteínas que componen un medicamento biológico crea una estructura única y su reproducción constituye un desafío para la investigación biotecnológica ya que nunca será posible alcanzar una bioequivalencia absoluta entre el biosimilar y el biológico de referencia. Caso contrario ocurre con la mayoría de los fármacos de composición química, los cuales son relativamente sencillos de reproducir debido a que su estructura se encuentra identificada con gran precisión a través de la fórmula química del medicamento original<sup>13</sup>. Por tanto, los renombrados medicamentos «genéricos» gozan de una mayor popularidad en el mercado químico-farmacéutico, debido entre otras cosas a la facilidad de reproducción del fármaco una vez la patente, la exclusividad de datos y de mercado del medicamento original hayan expirado<sup>14</sup>.

Otra razón de gran calado sobre el mayor uso de los genéricos es la diferencia de precios, ya que los medicamentos genéricos suelen tener un valor de adquisición inferior que los biológicos similares. Esta afirmación se fundamenta en el costoso y complejo proceso de biofabricación de un producto biológico similar.

En vista de las circunstancias, no es posible considerar a los medicamentos biosimilares como biogénicos debido a la variabilidad biológica natural y las complejas estructuras funcionales que exigen procesos de biofabricación más avanzados, dirigidos a lograr una alta similitud con el producto original de referencia, sin llegar a conseguir una réplica exacta del biológico original<sup>15</sup>. En este sentido, las directrices de la Agencia Europea del Medicamento y las autoridades europeas reconocen que, por definición, «un producto biológico farmacéutico similar no es un producto farmacéutico genérico, ya que cabe esperar que puedan existir diferencias sutiles entre los medicamentos biológicos similares de distintos fabricantes o, en comparación con los productos de referencia, que pueden no ser totalmente evidentes hasta que se haya adquirido una mayor experiencia en su uso»<sup>16</sup>.

<sup>12</sup> Zozaya y Camarero-Pérez, *et al.* (2017), pág. 22. En este trabajo de investigación, se expone la separación que la EMA hace frente a la intercambiabilidad, argumentando que esta figura debe ser de exclusiva competencia nacional, por lo que no se encuentra incluida en los planes de acción de los biosimilares de la EMA. Corresponde así, a los Estados miembros hacer frente jurídicamente a la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos de referencia y los biosimilares, dando apoyo tanto logístico como informativo a los profesionales sanitarios que consideren recomendar el biosimilar en sus pacientes.

<sup>13</sup> Nowicki (2007), pág. 269.

<sup>14</sup> Tato Plaza (2016), pág. 13; también *vid.* Carabajo Cascón y Trujillo Jiménez (2021), págs. 10 y sigs.

<sup>15</sup> Comisión Europea, Agencia Europea del Medicamento (2019), pág. 10.

<sup>16</sup> EMA (2005), «Guideline on similar biological medicinal products», *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version_en.pdf), CHMP/437/04, pág. 4 (último acceso el 25 de marzo de 2022).

### III. LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SUPERIORES O «*BIOBETTERS*»

Dentro de la consideración de productos biológicos de continuación o *follow-on* se encuentran, evidentemente, los medicamentos biosimilares<sup>17</sup>; ahora bien, los avances tecnológicos y el constante afán por promover biofármacos eficaces y seguros han permitido que se desarrolle y comercialice una nueva clase de productos biotecnológicos farmacéuticos denominados «*biobetter biologics products*». Los medicamentos *biobetter biologics*, son un tipo de medicamentos de proteína recombinante que están al mismo nivel tecnológico que un biofármaco existente pero que no son iguales. Podríamos interpretar esta afirmación como la definición de biosimilar, pero lo que diferencia un *biobetter* de un biosimilar es que los *biobetters* son productos mejorados en una o varias características con respecto al producto original<sup>18</sup>.

En el desarrollo de medicamentos biofarmacéuticos la principal finalidad es incrementar la calidad, la seguridad y la eficacia de los fármacos que son lanzados al mercado para su comercialización. El resultado del cumplimiento de estos parámetros en la innovación biofarmacéutica se ve reflejado en la creación de nuevos compuestos, reconocidos como productos biofarmacéuticos de *primera generación*. Sin embargo, con la inminente expiración de los distintos derechos de exclusividad (patentes, exclusividad de datos y de mercado, y los certificados complementarios de protección) para los productos biológicos originales, las empresas originarias aspiran a preservar su exclusividad en el mercado mediante el desarrollo de nuevos productos que aportan cambios en el perfil molecular y funcional del fármaco original comercializado, permitiendo que este nuevo producto presente una serie de características muy superiores al producto de primera generación en cuanto a su inmunogenicidad reducida, presentando menor toxicidad y teniendo unos efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos mejorados<sup>19</sup>.

Ahora bien, sería oportuno ahondar en una definición más ajustada sobre este grupo de medicamentos biofarmacéuticos denominados *biobetters* o biosuperiores (traducción literal al castellano). Un diverso grupo de la doctrina considera que los *biobetters* biológicos son medicamentos biofarmacéuticos, resultado del trabajo sobre un medicamento biológico original comercializado, el cual es sometido a diversas modificaciones en cuanto a su estructura molecular. Estas transformaciones, junto a la modificación de otras propiedades intrínsecas de la formulación del medicamento innovador, logran un desempeño mejorado en comparación con el producto original de referencia<sup>20</sup>.

Esencialmente, lo que la empresa originaria persigue con el desarrollo de estas modificaciones es perpetuar una posición estratégica en el mercado valiéndose de un producto que será considerado como nuevo, pero con la particularidad que no se ha invertido un esfuerzo económico y humano igual que con el producto innovador; es decir, no se ha destinado capacidad de innovación para

<sup>17</sup> PEÑA NOGUERA y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ (2021), pág. 47.

<sup>18</sup> SANDEEP, PARVEEN *et al.* (2016), pág. 13.

<sup>19</sup> SASSI BEUMER, NAGARKAR, *et al.* (2015), pág. 200.

<sup>20</sup> RAMZAN (2021), pág. 4.

crear una nueva molécula, sino que se ha aprovechado la tecnología existente para desarrollar un nuevo producto que contará con características similares, pero mejoradas en cuanto a su régimen de dosificación, máximos de tolerancia, biodisponibilidad, efectividad, calidad, seguridad y vida media<sup>21</sup>.

El marco regulatorio del sistema de patentes puede permitir considerar a los *biobetters* como productos novedosos y, por tanto, susceptibles de obtener la misma protección de exclusividad que a un medicamento biológico original. Asimismo, al igual que los medicamentos innovadores, los fabricantes de *biobetters* (en caso de ser una empresa distinta a la titular del biológico original) están ordenados a cumplir con los mismos requisitos de pruebas y estudios clínicos que los medicamentos de referencia. En otras palabras, será necesaria la presentación de un conjunto de datos de calidad, seguridad y eficacia obtenidos de la realización de los estudios preclínicos y clínicos indispensables para la solicitud de autorización de comercialización.

A pesar de estar sujetos a la normativa sobre la concesión de una patente, y los procedimientos de autorización y comercialización comunes para medicamentos biológicos originales, las autoridades comunitarias no han establecido aún una vía reglamentaria definitiva para los *biobetters*. En tales circunstancias, es preciso proponer un sistema regulatorio sobre los medicamentos que buscan la autorización de comercialización y su naturaleza se fundamenta en las mejoras y modificaciones realizadas a un biofármaco existente. Es decisivo que se cumplan estrictamente los distintos elementos y principios de patentabilidad, además de la consecución de todos los estudios tendentes a determinar la eficacia, calidad y seguridad del *biobetter*.

Ahora bien, los productos biológicos *biobetters* no son dependientes del medicamento original en cuanto a su comparabilidad (caso contrario ocurre con los biosimilares que se definen por los criterios de biosimilitud y comparabilidad con el medicamento de referencia), pero sí lo son acerca de la información biológica y los antecedentes de las pruebas clínicas, indispensables para observar las posibles mejoras aplicables al medicamento original. Poseer el profundo conocimiento sobre la información terapéutica y clínica, le va a permitir al fabricante del *biobetter* obtener unas reducciones significativas de los costes ligados al desarrollo del biofármaco, permitiéndole avanzar con celeridad en el desarrollo del biofármaco mejorado.

#### IV. COMPARATIVA ENTRE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES Y LOS *BIOBETTERS*

Los medicamentos biosimilares y los productos modificados *biobetters* comparten ciertas características; por ejemplo, ambos compuestos son variaciones derivadas de una molécula original biológica. Estos medicamentos son alternativas para reducir la presión en la atención sanitaria mejorando el acceso de los pacientes a tratamientos seguros y eficaces. De igual forma, estas categorías de biofármacos encuentran en la intercambiabilidad con el producto de referencia el punto de inflexión en lo que concierne a la respuesta inmunitaria

<sup>21</sup> KESIK-BRODACKA (2017), pág. 308. «Las modificaciones introducidas incluyen cambios en la secuencia de aminoácidos y en los patrones de determinación de una proteína. En el caso de los anticuerpos monoclonales, las modificaciones son estrategias para mejorar o cambiar la vida media del medicamento» (traducción propia).

que desencadena el biofármaco en el organismo, esto es, la inmunogenicidad del medicamento<sup>22</sup>.

Una importante diferencia entre estos biofármacos está relacionada con las técnicas de bioproducción. En el caso de los biosimilares, el desarrollo del medicamento sigue las directrices expuestas en las reivindicaciones y los datos presentados para el medicamento original<sup>23</sup>, mientras que para los *biobetters* las técnicas de reformulación hacen posible que se desarrolle un nuevo procedimiento mejorado respecto al del medicamento de referencia.

No podemos dejar de mencionar otra gran diferencia entre estos dos productos; para los medicamentos biosimilares existe una regulación establecida que proporciona detalladamente las directrices de desarrollo que garantizan el cumplimiento de los requisitos de seguridad y eficacia para el lanzamiento de un medicamento biosimilar. En contraste, ni la EMA ni la FDA han planteado un marco regulatorio respecto de los *biobetters*, existiendo una falta de normativa dirigida al control en el desarrollo, seguridad y eficacia de estos productos. No obstante, cuando el *biobetter* alcanza una reformulación del compuesto activo del original, el objetivo ha de ser la consideración como producto novedoso para que pueda estar protegido por un derecho de exclusividad. Para conseguir esta consideración debe acogerse al procedimiento regular de aplicación del Derecho de patentes para la obtención de una patente de invención, siempre que se cumpla con las exigencias de patentabilidad requeridas en la legislación aplicable, especialmente en lo que atañe a la novedad, pues no parece que pueda dudarse de la presencia de actividad inventiva; y ello sin perjuicio de los problemas que puedan surgir en torno a la dependencia entre patentes.

Añádase a esto otra diferencia de gran relevancia para los sistemas nacionales de salud, el precio. Bien es sabido que los productos biosimilares compiten en el mercado biofarmacéutico a precios inferiores que su producto de referencia debido a que no requieren de una alta inversión en la innovación del producto. Por el contrario, se basan en la información obtenida de los datos del medicamento de referencia. Únicamente deben demostrar la biosimilitud a través de los estudios y ejercicios de comparabilidad exigidos por la legislación vigente.

Todo lo contrario ocurre con los productos *biobetters*, que participan en el mercado bajo la expectativa de tener precios más altos que los biosimilares, lo cual se debe al valor añadido de la investigación para la reformulación del medicamento original. A pesar de estas diferencias en los precios de acceso, se prevé que el coste total del producto terapéutico sea significativamente menor

---

<sup>22</sup> BARBOSA (2011), pág. 347. La profesora Barbosa encuentra en la inmunogenicidad un obstáculo para el desarrollo de nuevos medicamentos biológicos similares. Demuestra que la evaluación de comparabilidad se encuentra comprometida respecto de los resultados variables de inmunogenicidad arrojados por las pruebas clínicas y preclínicas en algunos productos. De modo que, abre la puerta a las estrategias de modificaciones reflejadas en la fabricación de *biobetters*, como una alternativa segura a la intercambiabilidad y sustitución del medicamento original al nuevo medicamento modificado. En su argumentación, considera que la inmunogenicidad influye en los estudios de comparabilidad y en la intercambiabilidad de los biosimilares y los *biobetters*. Dirige la atención en los estudios de inmunogenicidad realizados en las pruebas preclínicas y considera que, si los resultados variables son reafirmados en los ensayos clínicos posteriores, es viable que la calidad y seguridad del medicamento se vea comprometida afectando el desarrollo del biosimilar, y a su vez, fortalece el desarrollo de otro tipo de terapias proteicas. Las evaluaciones de inmunogenicidad dentro del proceso de comparabilidad entre el biosimilar y el medicamento de referencia son pieza fundamental a la hora de calificar la biosimilitud entre ambos medicamentos. También *vid.* SCHREITMÜLLER, BARTON, *et al.* (2018), pág. 320.

<sup>23</sup> RATIH, ASMARI, *et al.* (2021), pág. 3.

para ambos casos en comparación con el valor de creación, producción y distribución del medicamento biológico original.

Evidentemente, las marcadas diferencias entre estos dos productos biológicos farmacéuticos, así como la falta de regulación y los altos costes de biofabricación, producen una gran incertidumbre en los fabricantes de *biobetters*. De igual forma, la desconfianza y el escepticismo respecto de la recepción de los *biobetters* en el mercado y en los sistemas nacionales de salud, hace que las empresas farmacéuticas prefieran y decidan invertir en biosimilares como una apuesta segura dentro del mercado de los biofármacos. A pesar de estas limitaciones, debemos comprender que las empresas biofarmacéuticas encuentran en los *biobetters* que acceden al mercado una nueva estrategia defensiva en la cual centran todo el esfuerzo innovador en aplicar las nuevas tecnologías a la creación de medicamentos diferentes, eficaces y seguros susceptibles de patentabilidad, y así continuar con el control monopolístico en el sector biofarmacéutico.

A partir de la segunda mitad de la pasada década, se dio inicio al desarrollo de numerosos productos biosimilares y *biobetters*. Hoy en día, las compañías destinan un buen porcentaje de sus investigaciones a la realización de mejoras con el fin de sacar más medicamentos al mercado. Traemos a colación un ejemplo que ilustra el estado de competencia entre los biosimilares y los *biobetters*. A finales del 2015 la empresa Roche destinó una gran inversión en obtener la autorización de comercialización de Gazyva, *biobetter* del medicamento Rituximab. Se demostró que este *biobetter* tenía un método de acción distinto y que actuaba con mayor rapidez que el medicamento original. El principal competidor de Gazyva era el biosimilar Rituxan (Rituximab). Ambos medicamentos fueron aprobados para combatir la leucemia linfocítica y linfoma folicular. A mediados del 2016, Roche anunció que su *biobetter* no arrojaba los resultados esperados, por lo que, el biosimilar Rituxan tomaba una gran ventaja competitiva en el mercado. Este caso demostró que, aunque la reformulación de un *biobetter* ofrece a los pacientes tratamientos innovadores, la experiencia de seguridad y eficacia de los biosimilares continúa siendo una opción más económica y que presenta todas las garantías para los pacientes de la misma manera que el medicamento original<sup>24</sup>.

## V. PATENTABILIDAD DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES Y *BIOBETTERS*

Los medicamentos biosimilares son aceptados comúnmente como productos biológicos no innovadores y cuya bioterapia es considerada de alta similitud sin llegar a ser idéntica. Por tanto, al igual que sucede con los medicamentos genéricos, en este sentido, la única protección por un derecho de exclusividad, a través de una patente, solo estaría ligada al medicamento original de referencia. No obstante, podríamos plantear una serie de inquietudes respecto a la posibilidad de entender los biosimilares desde un punto de vista más amplio, en el cual haríamos un análisis de estos como productos que pueden llegar a cumplir los requisitos de patentabilidad dispuestos en las legislaciones, nacionales, comunitarias e internacionales<sup>25</sup>.

<sup>24</sup> WELCH (2016), pág. 1.

<sup>25</sup> Convenio de Múnich sobre Concesión de Patentes Europeas (CPE) Segunda Parte, Capítulo I, artículos 52 a 57. / Ley 24/2015, de 24 de julio, Ley de Patentes, Título II, artículos 4 a 9.

Así las cosas, podemos aventurarnos a presentar un cuestionamiento que en principio tiene una respuesta aparentemente clara: ¿Son los productos biosimilares susceptibles de patentabilidad?

A simple vista, y si nos basamos en el concepto que las autoridades comunitarias tienen de los biosimilares, no es posible la protección por un derecho de propiedad intelectual mediante la obtención de una patente para un producto biológico similar. Las patentes son títulos de propiedad intelectual concedidos únicamente a las invenciones que cumplen con los requisitos legales de novedad absoluta, actividad inventiva y aplicación industrial. A pesar de ello, aunque la mayoría de la doctrina coincide en que no es posible la patentabilidad de los biosimilares, otro limitado sector doctrinal empieza a considerar la posibilidad de obtener la protección de una patente para un medicamento biosimilar en los siguientes supuestos: si hay un nuevo proceso de fabricación de un biosimilar, a través de nuevas formulaciones o nuevas combinaciones que incluyan el biosimilar y otros agentes activos, sobre los mecanismos de administración del biosimilar, en relación al régimen de dosificación utilizando el medicamento biológico similar, y si se descubren nuevos usos médicos a través del tratamiento de nuevos grupos de pacientes con este biofármaco<sup>26</sup>. Es decir, a través del mecanismo de las patentes de segundo y ulterior uso<sup>27</sup>.

Ahondemos en el sentido más amplio de la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia. De acuerdo con el grado de la biosimilitud<sup>28</sup>, esta le puede permitir al fabricante del biosimilar ir más allá y diseñar un medicamento que se ajuste a las exigencias normativas respecto del producto original de referencia para lograr conseguir la autorización de comercialización; pero también sería eficiente desarrollar un producto lo suficientemente diferente como para no infringir la patente del medicamento original<sup>29</sup>. De esta afirmación se desprenden una serie de interrogantes que reclaman la atención y que deberían estar presentes en el futuro debate normativo en esta materia.

Entre las incógnitas que surgen de esta idea de patentabilidad de biosimilares<sup>30</sup>, ¿sería posible que la biosimilitud no pueda llegar a alcanzar tal suficiencia como para llegar a considerarse una invención novedosa?<sup>31</sup> Ante los cambios en la formulación respecto del biológico original, ¿puede un cambio en las combinaciones o en el proceso de producción dar lugar a una invención y que sea aceptada como una novedad idónea para ser patentada?<sup>32</sup> En tales casos se podría plantear la posibilidad de entender este como un medicamento diferente y no un biosimilar. Si esta fuese la situación, sería necesario establecer la

<sup>26</sup> CHU y PUGATCH (2009), pág. 8.

<sup>27</sup> Vid. GARCÍA VIDAL (2020), págs. 70 y sigs.; CARBAJO CASCÓN y TRUJILLO JIMÉNEZ (2021), págs. 6 y sigs.

<sup>28</sup> PEÑA NOGUERA y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ (2021), págs. 75 y sigs.

<sup>29</sup> CHU y PUGATCH, (2009), pág. 16.

<sup>30</sup> ROLFE, PARKER y MORGAN (2016), pág. 872.

<sup>31</sup> *Ibid.*

<sup>32</sup> MUND (2017), pág. 6. Esta autora se cuestiona que, de existir la mínima posibilidad de patentar un medicamento biosimilar, y si coinciden todas las características respecto a una escasa similitud entre el biosimilar y el original. «¿El fabricante del biosimilar podrá obtener la protección de la patente para un proceso o producto alterado si las reivindicaciones de la patente son lo suficientemente diferentes como para cumplir con los requisitos de novedad y actividad inventiva, y, sin embargo, son lo suficientemente similares al producto original como para tener el mismo éxito en el mercado? Si el medicamento biosimilar es lo suficientemente diferente del original como para poder obtener un derecho de exclusividad, este biosimilar sería introducido en el mercado antes de la expiración de la patente del medicamento biológico original, pudiendo competir de forma directa con el producto original a precios inferiores» (traducción propia).

dependencia entre patentes si quien desarrolla el medicamento es una empresa diferente a la titular de la patente del medicamento original.

Estas preguntas (algo pintorescas y quizás descabelladas), de llegar a obtener una respuesta positiva, ¿serían consideradas dentro de la industria biofarmacéutica como una ventaja competitiva, produciendo unos efectos muy positivos en el mercado? ¿O, por el contrario, serían consideradas como conductas alejadas de la realidad normativa, sin ninguna posibilidad de prosperar? Algunas de estas inquietudes presentan una gran dificultad de respuesta, sin embargo, lo que proponemos con respecto a la patentabilidad del biosimilar tiene que ver con la consideración de invención novedosa a pesar de la similitud biológica<sup>33</sup>. La concesión de la patente solo tendrá sentido si esta invención realmente sirve para dar respuesta a una indicación terapéutica nueva, no prevista por el fabricante del original<sup>34</sup>.

Paralelamente, podemos considerarlo como posible alternativa de respuesta y que a su vez fortalecería el sistema de patentes ante la presencia de estos cuestionamientos. Así las cosas, un camino a seguir es mediante la ampliación del periodo de exclusividad de los datos de prueba para los productos biológicos originales de referencia. La exclusividad de datos del medicamento original de referencia tiene por objeto custodiar y proteger el conjunto de datos que se presenta para la autorización de comercialización. Comparativamente con el derecho de patentes, la exclusividad de datos tiende a ser menos taxativa debido a que no impide que otras empresas recopilen sus datos provenientes de los estudios clínicos y preclínicos del medicamento biosimilar<sup>35</sup>.

Por tanto, una ampliación del término de protección de los datos de prueba daría una ventaja a los titulares del medicamento biológico original respecto del biosimilar, y las autoridades se verían obligadas a comparar los datos entregados por el candidato con los datos clínicos que figuran en la autorización del original, y así, constatar que no se ha incurrido en infracción sobre los secretos industriales de los medicamentos originales de referencia<sup>36</sup>.

Sin embargo, ante las hipótesis sobre la ampliación del tiempo de exclusividad de los datos como respuesta a las incógnitas sobre la patentabilidad de los biosimilares, debemos remitirnos a la normativa europea para confirmar que estos posibles escenarios se resuelven aplicando la legislación existente. Consideramos, que el artículo 10.1 letra *a*) inciso *i*) de la Directiva 2001/83/CE de 6 de noviembre, no exige al solicitante de un biosimilar las pruebas clínicas si puede demostrar la biosimilitud entre el medicamento original y el medicamento biosimilar, entendiendo que se basa en los datos del original para comprobar la biosimilitud entre los dos productos. Pero, el propio artículo en su apartado en el inciso *iii*) párrafo segundo obliga a la entrega de los datos de prueba clínicos,

<sup>33</sup> *Ibid.*

<sup>34</sup> Dicha valoración de novedad de la que hablamos no debe perderse precisamente en el bosque de la biosimilitud sino, por el contrario, centrarse en las diferencias planteadas entre ambos biofármacos. Pues serán estas diferencias las que permitan deducir si realmente hay novedad o si esta es un disfraz para un producto biofarmacéutico netamente sustitutivo.

<sup>35</sup> PUGATCH PÉREZ (2004) pág. 6.

<sup>36</sup> EMA (2019), pág. 13. «Los datos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar son diferentes a los necesarios para autorizar un medicamento biológico con un nuevo principio activo. Esto es así porque, al demostrarse la biosimilitud, el biosimilar se basa en la experiencia en materia de seguridad y eficacia adquirida con el medicamento de referencia».

toxicológicas y farmacológicas a todos los medicamentos que estén destinados a un uso terapéutico diferente o deban administrarse o dosificarse de manera diferente. En estos casos, podríamos estar ante la presencia de una patente de segundo uso, por lo cual, sería necesaria la aportación de datos para cada una de las indicaciones terapéuticas nuevas<sup>37</sup>.

Así las cosas, la propia legislación da las pautas para que se puedan resolver los cuestionamientos respecto a la patentabilidad de los biosimilares, por la vía de las patentes de segundo y ulterior uso terapéutico<sup>38</sup>. Aun así, entendemos que este es el principio de una larga lista de situaciones en donde la búsqueda de protección por una patente, en relación con la posible innovación presentada por el biosimilar, puedan dar como resultado la obtención de una nueva patente para un medicamento que irá dirigido a tratar otras indicaciones terapéuticas diferentes a las del medicamento original<sup>39</sup>. A pesar de esto, es necesario hacer un llamamiento a las autoridades para que estudien en profundidad los efectos y las externalidades resultantes, respecto a la salud y la competencia en el sector, de la idea concebida de poder patentar los medicamentos biosimilares.

Por su parte, los medicamentos *biobetters* al ser considerados como nuevos fármacos en investigación (IND, *Investigational new drug*), el fabricante tiene la potestad para realizar la tramitación de las solicitudes de patentes de estos, ya que no es necesario que la protección por la exclusividad del medicamento biológico original de referencia expire, como sería el caso de los productos genéricos y biosimilares para los que sí es necesario que la protección de la patente o de los certificados complementarios de protección lleguen a su fin para que estos productos puedan ser autorizados para su comercialización<sup>40</sup>. Nuevamente, se plantearía la viabilidad de acudir a la dependencia entre patentes, en cuyo caso no habría que esperar sino obtener una licencia o acudir a la licencia obligatoria. Por lo que, en el caso de los *biobetters* pueden surgir problemas de dependencia si estos sirven a la misma solución técnica.

Al referirnos a la posibilidad de que el desarrollo de un producto *biobetter* sea susceptible de protección por un derecho de patente, algunos autores apuntan a que gracias al tipo de formulación del *biobetter* el fabricante puede conseguir la concesión de una autorización de comercialización permitiéndole disfrutar de una exclusividad de mercado sin la necesidad de ser titular del bien jurídico inmaterial que es la patente. Desde este punto de vista, si el fabricante del *biobetter* es el mismo que ostenta el derecho exclusivo, este puede hacer uso del producto mejorado, el *biobetter*, para conservar su dominio de mercado frente a los competidores de biosimilares que deben esperar a que expiren la patente o los derechos de exclusiva derivados de los datos de prueba y de mercado, e incluso los certificados complementarios de protección para lograr acceder al mercado.

<sup>37</sup> CARBAJO CASCÓN y TRUJILLO JIMÉNEZ (2021), pág. 7.

<sup>38</sup> Vid. TZSCHOPPE (2015), págs. 258 y sigs.; DUCIMETIÈRE (2019), págs. 10 y sigs.

<sup>39</sup> ROLFE, PARKER y MORGAN (2016), pág. 874.

<sup>40</sup> SHARMA, KUMAR, *et al.* (2019), pág. 1032. Estos autores reflexionan acerca de la oportunidad por parte de los titulares de la patente del medicamento original, de continuar con su cuota de mercado gracias al lanzamiento de un nuevo procedimiento de fabricación para sus moléculas. No necesariamente tienen que fabricar un producto nuevo y/o mejorado, basta con demostrar la existencia de un proceso que garantice una acción que representa mayores beneficios para el organismo que el medicamento original.

## VI. EFECTOS ECONÓMICOS EN LA COMPETENCIA POR LA ENTRADA DE BIOSIMILARES Y *BIOBETTERS* EN EL MERCADO BIOFARMACÉUTICO EN LA UNIÓN EUROPEA

Los retos de desarrollo y autorización a los que se enfrentan los medicamentos biosimilares forman parte de la difícil aceptación de estos productos en el ámbito biofarmacéutico de algunos países de la Unión. A pesar de estas complicaciones sobrevenidas en la entrada de los productos biológicos similares, los objetivos de las políticas sanitarias están siempre encaminados a alcanzar un mercado biofarmacéutico competitivo, sostenible y accesible para los pacientes a precios reducidos. Sin embargo, expertos en la materia argumentan que la entrada en el mercado de biosimilares produce unos efectos económicos con externalidades negativas; aseveran que, debido a la competencia sobre precios más bajos de los biosimilares, se desincentiva a los productores de nuevas terapias biológicas a invertir en nuevos proyectos, produciendo así una desaceleración en la innovación de un sector de gran importancia para la salud de la población. Esta es una consideración que produce un importante impacto negativo respecto de los biosimilares. A raíz de las posturas que consideran que estos medicamentos son un desincentivo para la innovación, consideramos que, por el contrario, los fabricantes de biológicos originales encontrarán en esta competencia de los biosimilares un incentivo para el desarrollo de nuevos compuestos que se encuentren fuera de la competencia con los biosimilares por el tiempo en que sus derechos de exclusividad de patentes, de datos y de mercado se mantengan vigentes<sup>41</sup>.

Las implicaciones económicas que trae consigo la entrada de los medicamentos biosimilares en el mercado biofarmacéutico, generan, desde nuestra percepción, unas ventajas respecto del acceso por parte de los pacientes que, a la postre, fomentan y favorecen la competencia en el sector y alivian la carga presupuestaria de los sistemas de salud de los Estados miembros. La sostenibilidad del sistema sanitario de un país se cimienta en la disponibilidad de unos servicios de salud sólidos y estructurados y el incentivo a un acceso universal a los medicamentos es pieza fundamental para soportar las necesidades de salud; a través del suministro simétrico y del abastecimiento equilibrado de biosimilares, como alternativa más económica y respetando los requisitos de seguridad expresados por las autoridades, se puede lograr conseguir el objetivo de la universalidad de la salud. Así pues, las evaluaciones económicas de los biosimilares se basan en el menor coste que tienen estos medicamentos respecto del producto original de referencia; esto produce un ahorro en la partida presupuestaria impulsando la sostenibilidad y mejorando la asistencia y el acceso a los sistemas sanitarios.

Entretanto, encontramos que los efectos en el mercado biofarmacéutico por la entrada de nuevos compuestos como los *biobetters* puede entenderse desde un punto de vista de la competencia como efectos adversos para el mercado, debido al grado de bloqueo que se produce al ingreso de productos biológicos similares a precios inferiores, y que presentan unas calidades, cualidades y garantías comparables con el medicamento original. De manera que es labor

<sup>41</sup> SIMOENS y VULTO (2021), pág. 10.

de las autoridades de competencia combatir posibles abusos de posición de dominio por parte de las empresas farmacéuticas que desarrollen *biobetters* para introducir barreras de entrada a los fabricantes de biosimilares. Y es labor del legislador europeo adaptar los marcos regulatorios a los cambios en la innovación y la tecnología, con el objetivo de continuar apoyando el desarrollo de nuevos medicamentos biosimilares a mejores precios, y así, permitir un acceso universal a tratamientos de calidad, seguros y con menos presión a los sistemas nacionales de salud. La regulación de las mejoras respecto de los medicamentos originales debe ser estricta, y el sistema de patentes debe exigir que estas reformulaciones sigan el procedimiento de solicitud completa de patente; la finalidad es evitar los bloqueos a la competencia por el lanzamiento de medicamentos que no presentan innovación ni novedad. La respuesta a este problema se centra en reforzar el requisito de la novedad, pues lo que aporta un *biobetter* puede no ser estrictamente novedoso si no soluciona el problema técnico (la enfermedad) de una manera diferente y más eficaz, y no simplemente proporcionar mejoras en cuanto a la dosificación, o empaque del producto original. Es necesario que presente una mayor eficacia, mayor pureza incluso, mayor vida media del producto para que el requisito sea cumplido. Estos parámetros, deben ser los centrales en el particular juicio de novedad en el eventual caso de admitir la patentabilidad de medicamentos biosimilares. Por tanto, debe plantearse a nivel estatal y de la Unión que el examen de evaluación de las reivindicaciones tenga mayor rigor.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- BARBOSA, María (2011), «Immunogenicity of biotherapeutics in the context of developing biosimilars and biobetters», *Drug Discovery Today*, núm. 8, vol. 16, págs. 345–353.
- CALVO ROJAS, Gonzalo, y SÁEZ PEÑATARO, Joaquín (2017), «Nuevos Medicamentos Biosimilares, los MAB (anticuerpos monoclonales biosimilares) ¿hacia un nuevo paradigma?», en AAVV, ZARAGOZÁ GARCÍA, F.; VILLAESCUSA CASTILLO, *et al.* (eds.), *Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad*, Fundación Gaspar Casal, Madrid, págs. 9-33.
- CARBAJO CASCÓN, Fernando, y TRUJILLO JIMÉNEZ, Andrés (2021), «Acceso a vacunas y medicamentos patentados en tiempos de emergencia sanitaria (COVID-19)», *La Ley Mercantil* 77, págs. 1-33.
- CHU, Rachel, y PUGATCH, Meir (2009), «¿Biogenerics or biosimilars? Discussing the present, considering the future», *Stockholm Network*, págs. 1-31.
- UCIMETIÈRE, Clara (2019), «Second Medical Use Patents - Legal Treatment and Public Health Issues», South Centre, 101, págs. 1-56.
- GARCÍA VIDAL, Ángel (2020), «Skinny Labelling de Medicamentos Genéricos e Infracción de Patentes de Segundo o Ulterior Uso Médico», *Revista de Derecho Mercantil* 316, págs. 45-98.
- GHERGHESCU, Ioana, y DELGADO-CHARRO, M.<sup>a</sup> Begoña (2020), «The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA», *Pharmaceutics*, 13, Issue 1, págs. 48–64.
- KESIK-BRODACKA, Malgorzata (2017), «Progress in Biopharmaceutical Development», *Biotechnology and Applied Biochemistry* 65, págs. 306-322.
- MUND, Claudia (2017), «Patenting biosimilars», en AAVV, MATTHEWS, D., y ZECH, H. (eds.), *Research Handbook on Intellectual Property and the Life Sciences*, Edward Elgar, Northampton, págs. 3-14.

- NOWICKI, Michal (2007), «Basic Facts about Biosimilars», *Kidney & blood pressure research* 30, págs. 267-272.
- PEÑA NOGUERA, Alfonso, y DEL CASTILLO RODRÍGUEZ, Carlos (2021), *Medicamentos Biosimilares: Régimen Jurídico y Garantías Sanitarias*, Aranzadi, Pamplona.
- PUGATCH PÉREZ, Meir (2004) «Intellectual property and pharmaceutical data exclusivity in the context of innovation and market access», pág. 6. Disponible en [http://www.cptech.org/ip/health/data/Pugatch\\_Bellagio3.pdf](http://www.cptech.org/ip/health/data/Pugatch_Bellagio3.pdf) (último acceso el 28 de marzo de 2021).
- RAMZAN, Iqbal (2021), «Innovator biologics, Biosimilars, and Biobetters», en AAVV, RAMZAN, I. (ed.), *Biologics, Biosimilars, and Biobetters*, Wiley, Sydney, págs. 1-17.
- RATIH, Ratih, y ASMARI, Mufatteh, *et al.* (2021), «Biosimilars: Review of regulatory, manufacturing, analytical aspects and beyond», *Microchemical Journal* 165, págs. 1-10.
- ROLFE, Damian, PARKER, Jayson, y MORGAN, Max (2016), «Are biosimilars patentable?», *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, págs. 871-875.
- SANDEEP Verma; PARVEEN, Jain, *et al.* (2016), «Biobetters: The Better Biologics and their Regulatory Overview», *International Journal of Regulatory Affairs* 4, págs. 13-20.
- SASSI BEUMER, Alexandra; NAGARKAR, Radhika, *et al.*, (2015), «Biobetter Biologics», en SINGH, M., y SALKINOVA, M. (eds.), *Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies*, Elsevier, San Diego, CA, USA, págs. 199-217.
- SCHREITMÜLLER, Thomas; BARTON, Bettina, *et al.* (2018), «Comparative immunogenicity assessment of biosimilars», *Future Oncology* 15(3), págs. 319-329.
- SHARMA, Ashish; KUMAR, Nilesh, *et al.* (2019), «Biologics, biosimilars, and biobetters: different terms or different drugs?», *Eye* 33, págs. 1032-1034.
- SIMOENS, Steven, y VULTO, Arnold. G. (2021), «A health economic guide to market access of biosimilars», *Expert Opinion on Biological Therapy* 21:1, págs. 9-17.
- TATO PLAZA, Anxo (2016), «La protección de los resultados de los ensayos clínicos y preclínicos», *Revista de Derecho Mercantil* 300, Civitas, págs. 1-15.
- TZSCHOPPE, Dieter (2015), «Patenting of Pharmaceutical Inventions at the EPO», en AAVV, GARCÍA VIDAL, Ángel (dir.), y MAROÑO GARGALLO, María del Mar, y FRAMÑAN SANTAS, Francisco Javier (coords.), *Patentes Farmacéuticas y Derecho de la Competencia*, Aranzadi, Pamplona, págs. 237-268.
- WELCH, Anna Rose (2016), «Biobetters: How Much Competition Should Biosimilar Makers Expect?», *Biosimilar Development*, pág. 1. Disponible en <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/biobetters-how-much-competition-should-biosimilar-makers-expect-0001> (último acceso el 25 de marzo de 2022).
- ZOZAYA, Néboa, y CAMARERO-PÉREZ, Santiago, *et al.*, (2017), «La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE», *Fundación Weber*, DT 01, Madrid, págs. 1-42.