



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**BIOSIMILARES COMO OPORTUNIDAD PARA AMPLIAR
EL USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS**

Autor: Patricia Crespo Muñoz

Fecha: Junio 2019

Tutor: Irene Cuadrado Berrocal

ÍNDICE:

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
1. FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	2
1.1. Diferencias de los fármacos biológicos con los tradicionales.....	2
1.2. Ventajas y limitaciones.....	3
2. FÁRMACOS BIOSIMILARES.....	4
2.1. Por qué los biosimilares no se consideran medicamentos genéricos.....	5
2.2. Biosimilares aprobados en la Unión Europea y en España.....	5
OBJETIVOS	6
MÉTODOS	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
Oportunidad para el tratamiento actual.....	7
Diseño y producción de los biosimilares.....	10
Comparación de la biosimilitud y comparabilidad de los biosimilares.....	13
Biosimilares: visión desde la farmacia hospitalaria.....	17
Biosimilares: visión de los pacientes.....	18
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Los grandes avances en biotecnología y biología celular han supuesto una incuestionable aportación al mundo del medicamento. Actualmente, los fármacos biológicos se han convertido en una de las principales alternativas para el tratamiento de ciertas patologías graves y por lo general crónicas, como son las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, oncológicas o dermatológicas, que no disponen de una terapia completamente eficaz.

Este tipo de fármacos son capaces de actuar sobre dianas terapéuticas específicas con gran precisión pero requieren procesos de investigación, desarrollo y producción más complejos que los medicamentos de síntesis química. El uso de estos fármacos han supuesto tanto una revolución para los pacientes como un reto importante para los sistemas sanitarios dado el alto coste que requieren. De hecho, puede llegar a suponer más del 40% de los recursos farmacéuticos.

Uno de los principales problemas de los medicamentos biológicos es su accesibilidad económica. En este contexto aparecen los biosimilares, fármacos biológicos, similares en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento de referencia. Por ello los biosimilares suponen una gran oportunidad como tratamiento.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los fármacos biológicos hacen referencia a aquellos agentes terapéuticos que se obtienen a partir de organismos vivos. Tienen como punto de partida toda sustancia de origen biológico como microorganismos (hongos y bacterias), órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (1).

Hoy en día la mayor parte de estos fármacos son proteínas o en general, moléculas con un importante componente peptídico que se obtienen bajo unas condiciones muy precisas que condicionan la calidad del producto final.

Según el Real Decreto 1345/2007 (2), son considerados medicamentos biológicos:

- Los medicamentos inmunológicos.
- Los derivados de la sangre o el plasma (hemoderivados).
- Los desarrollados por medios biotecnológicos. Consisten fundamentalmente en anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes (citocinas, enzimas, factores hematopoyéticos, hormonas peptídicas) y vacunas que se obtienen por técnicas del ADN recombinante, de expresión controlada de genes y por métodos del hibridoma.
- Los medicamentos de terapia avanzada (terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular).

La biotecnología aplicada al campo de la salud fue la base de la aparición de los medicamentos biológicos. El logro que sentó las bases de la biotecnología moderna fue el descubrimiento de la estructura del ADN a principios de los años 50 y, desde 1970, los grandes avances biotecnológicos han dado lugar a nuevas clases de medicamentos (1). Desde que en 1982 apareció el primer fármaco biotecnológico, la insulina humana recombinante, muchos son los fármacos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante que se han comercializado: hormona del crecimiento, eritropoyetina, interferón, anticuerpos monoclonales, factores de coagulación, enzimas para el tratamiento de enfermedades metabólicas, vacunas... Todo ello, ha supuesto nuevas expectativas para el tratamiento de distintas enfermedades ante las cuales, hasta ahora los recursos terapéuticos eran limitados (3).

Actualmente, los fármacos biológicos son el grupo de medicamentos con mayor tasa de crecimiento. Entre los medicamentos que se encuentran en fase de desarrollo, los biológicos representan el 50% de los que están en investigación clínica. Además, cerca del 20% de los fármacos de tipo innovador, ya introducidos en el mercado, son biotecnológicos (3).

En este contexto es importante distinguir entre **fármaco biológico**, que engloba a todos los medicamentos que se generan en organismos vivos que, tras ser purificado puede ser administrado a un paciente; y **fármaco biotecnológico**, que se obtiene a partir del uso de técnicas de ingeniería genética. Por tanto, todos los fármacos biotecnológicos son medicamentos biológicos, pero no todos los biológicos son fármacos biotecnológicos (4).

A día de hoy, más de 350 millones de pacientes de todo el mundo se han beneficiado del tratamiento con medicamentos creados por medio de la biotecnología, lo que supone un gran avance en el mundo de la medicina.

1.1. Diferencias de los fármacos biológicos con los tradicionales

La obtención de los fármacos biotecnológicos, al tratarse de proteínas o glicoproteínas, resulta imposible por los métodos de síntesis clásica. Además, los fármacos biológicos difieren de los medicamentos de síntesis química en otros aspectos, entre los que destacan cinco: la estructura

química, el peso molecular, el proceso de fabricación, la farmacocinética y su mecanismo de acción.

Los fármacos de síntesis química tienen una estructura bien conocida y, en general, están constituidos por moléculas pequeñas que pueden ser representadas mediante una fórmula determinada, son moléculas estables y fácilmente caracterizables por las técnicas analíticas habituales. Sin embargo los **fármacos biológicos** son proteínas con mayor **tamaño molecular**, con una **estructura tridimensional compleja**, que contiene un número elevado de aminoácidos y con especificidad en el número y localización de puentes disulfuro que unen las cadenas proteicas; además, son más inestables. Por todo ello, son estructuras de tal complejidad que solo los organismos vivos las pueden producir y cuya obtención por métodos de síntesis química sería imposible (1).

La obtención de los fármacos de síntesis química se realiza a partir de un proceso químico que se puede predecir. Sin embargo, para los biológicos se parte de **cultivos de organismos vivos**, en los que se pueden utilizar técnicas de ingeniería genética, para crear una línea celular única que será la encargada de producir el fármaco deseado.

Para la fabricación de un medicamento biológico primero hay que identificar el gen, y la secuencia de ADN que codifica la sustancia terapéutica que deseamos obtener. A continuación se replica el código genético de dicha proteína mediante la combinación de diferentes segmentos de ADN (utilizando enzimas de restricción) para crear una secuencia de ADN funcional. Posteriormente, se introduce esta secuencia de ADN en el genoma de una célula huésped de un organismo vivo a través de un vector que puede ser un virus modificado o en general, un plásmido bacteriano y en la cual se va a producir la proteína en cuestión. A continuación, se eligen las células capaces de producir la proteína de manera más eficaz y se cultivan en grandes biorreactores, donde las células crecen rápidamente y fabrican la proteína en grandes cantidades. Finalmente, la proteína se separa del resto de componentes (detritos celulares) y se somete a procesos de filtración, purificación y estabilización, para posteriormente prepararla para su administración al paciente (4).

Cada uno de estos pasos es específico para la fabricación de cada fármaco biológico y cualquier mínima alteración puede dar lugar a cambios en la estructura del principio activo, comprometiendo su estabilidad, su comportamiento terapéutico o incrementando el riesgo de efectos adversos.

Los fármacos biológicos también difieren de los medicamentos de síntesis química en su **comportamiento farmacocinético**. Aunque la vía oral es la más común para la administración de fármacos de síntesis química, esta vía no puede ser utilizada para la administración de biológicos por su escasa biodisponibilidad oral debido: a la gran actividad enzimática que existe en el tracto gastrointestinal, a su baja liposolubilidad y por el efecto de primer paso hepático entre otros. Por esta razón las vías más utilizadas para los **fármacos biológicos** son la **vía intravenosa y subcutánea**.

Por último, encontramos diferencias en el **mecanismo de acción** de los fármacos biológicos respecto a los medicamentos tradicionales, porque actúan en un tipo de diana distinto. En general los medicamentos biológicos reconocen selectivamente moléculas clave en la respuesta inmunitaria, bloqueando su función o a las células que las expresan. Sin embargo esta selectividad en el mecanismo de acción no se correlaciona con efectos clínicos más selectivos, ni tampoco con un mejor perfil de seguridad, debido a que la diana farmacológica puede expresarse en otras células, lo que supondrá una limitación de este tipo de fármacos (1).

1.2. Ventajas y limitaciones

El éxito de los medicamentos biológicos se fundamenta en:

- Tener bajos o nulos efectos fuera de su diana biológica: son proteínas que llevan a cabo funciones específicas y bien definidas en los organismos vivos, limitando su interacción con rutas en las que normalmente no participan, por lo que presentan **elevada especificidad**.
- Su uso para reemplazar esencialmente biomoléculas defectuosas, no funcionales o ausentes en el organismo, por lo que las vías utilizadas de forma natural para metabolizar las proteínas celulares también metabolizarán la mayoría de los productos biológicos en sus aminoácidos constituyentes y glúcidos más simples. Esto difiere de la mayoría de fármacos convencionales, que se transforman en otras moléculas ajenas al organismo pero con mejor eliminación. Los fármacos biológicos presentan un **metabolismo biocompatible**, lo que reduce el riesgo de determinados efectos adversos.
- Tener un **amplio potencial terapéutico**. Son diseñados en función de sus finalidades biológicas como metabolopatías complejas, defectos genéticos o neoplasias que hasta su llegada, los medicamentos convencionales no podían resolver (5).

Los fármacos biológicos también presentan aspectos desfavorables: su **elevado coste** de desarrollo y producción, su **inmunogenicidad** y la **variabilidad de su eficacia**.

La inmunogenicidad representa una de las principales preocupaciones en relación a la seguridad de este tipo de fármacos, ya que no se puede predecir ni su incidencia, ni las características de la respuesta inmunológica, ni cómo puede influir sobre el efecto terapéutico. Esto se debe a que el sistema inmune tiene la capacidad de reconocer proteínas extrañas y reaccionar contra ellas. Los medicamentos biológicos, por lo general, no van a ocasionar este tipo de respuesta inmunitaria, pero si aparecieran anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico, estos podrán neutralizar la actividad del mismo y reducir su eficacia. Esto obliga a evaluar siempre la inmunogenicidad potencial para todos los biológicos.

En cuanto a la variabilidad de su eficacia, al tratarse de productos de organismos vivos, el principio activo que posean puede presentar cierto grado de microheterogenicidad que está influenciada por los procesos biológicos que tienen lugar en las propias células que se utilizan para expresarlos, sería el caso de la glicosilación, que derivaría en presentar distinta eficacia y/o seguridad (6).

En este contexto y con el fin de mejorar algunas de estas limitaciones aparecen los fármacos biosimilares.

2. FÁRMACOS BIOSIMILARES

Un **biosimilar** es un fármaco biológico altamente similar y equivalente en calidad, actividad, eficacia y seguridad a otro ya existente y autorizado en el mercado, al que denominamos medicamento de referencia o innovador (en ningún caso son el mismo fármaco) y frente al cual demuestra biosimilitud. Es importante resaltar que el periodo de exclusividad del fármaco de referencia tiene que haber expirado (7).

Que sean muy similares implica que el medicamento biosimilar y el de referencia sólo comprenden pequeñas diferencias entre sus principios activos.

Entre las diferencias biomoleculares más significativas entre los medicamentos biológicos y los biosimilares se encuentran: poseer patrones de glicosilación diferentes que se deben a cambios en el proceso utilizado para la expresión y producción, poseen distinto contenido de impurezas por utilización de bancos de células de trabajo diferentes y cambios en la formulación del medicamento, porque en muchos casos no se utilizan los mismos excipientes.

Por ello, los biológicos y biosimilares no son idénticos ni bioequivalentes y como consecuencia **no pueden ser sustituidos** en oficinas de farmacia ni en los servicios de farmacia hospitalaria sin consentimiento del médico prescriptor, a diferencia de los genéricos. Por su parte, la intercambiabilidad (práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera tener el mismo efecto clínico) en los biológicos tiene que ser demostrada y ratificada mediante ensayos clínicos (4).

La producción de medicamentos biológicos utiliza procesos muy complejos que requieren un alto nivel de especialización. De forma inherente conllevan cierta variabilidad, incluso entre los distintos lotes de un mismo medicamento (8). Precisamente por esta complejidad, los biológicos y sus biosimilares, nunca pueden ser iguales, pero sí altamente similares al producto de referencia en cuanto a calidad, seguridad y eficacia (9).

La FDA señala: “el producto biosimilar debe demostrar que no posee diferencias clínicas significativas con el producto de referencia en lo que respecta a la seguridad y la eficacia. Sólo se permiten diferencias en ingredientes clínicamente inactivos en los productos biosimilares” (10). Sería relevante evaluar cómo afectan las posibles diferencias estructurales de los medicamentos biológicos a la calidad, eficacia y seguridad del fármaco. De hecho, la EMA no exige realizar siempre ensayos clínicos cuando se producen modificaciones estructurales en un producto debido a cambios en el proceso de fabricación, sino que se decidirá para cada caso particular (11).

2.1. Por qué los biosimilares no se consideran medicamentos genéricos

Es necesario resaltar las diferencias que existen entre los medicamentos genéricos y biosimilares, porque de ellas derivan las diferencias en los requerimientos regulatorios a los que son sometidos por las agencias reguladoras (12).

Un medicamento genérico por definición es una copia exacta de su medicamento de referencia, (misma estructura química) y que demuestra ser bioequivalente. Sin embargo, el **desarrollo de los biosimilares** se basa en demostrar **la biosimilitud. Para ello se utilizan estudios de comparabilidad**: comparación directa del biosimilar con el medicamento de referencia para probar su alto grado de similitud en cuanto a estructura química, función biológica, eficacia, seguridad y inmunogenicidad (6).

Este desarrollo de un genérico supone una media de 2-3 años y un coste de 0,5-3,5 millones de euros. En el caso de un biosimilar, al no ser idéntico al producto de referencia requiere de 6 a 7 años para desarrollarse y al necesitar demostrar su biosimilitud el coste supera los 90 millones de euros (12).

Aunque para los medicamentos biosimilares se exige indicar su eficacia y seguridad para todas las indicaciones, no suele ser necesario ensayos clínicos de confirmación en todas las que hayan sido aprobadas para el medicamento de referencia. Es decir, si se demuestra la biosimilitud, se podría extrapolar los datos a otras indicaciones, si las pruebas científicas disponibles abordan todos los aspectos específicos de estas indicaciones (6).

2.2. Biosimilares aprobados en la Unión Europea y en España

En 2006 fue aprobado el primer biosimilar en la UE, la hormona del crecimiento que no empezó a comercializarse hasta 2014. A fecha de enero de 2019, en la Unión Europea hay 53 medicamentos biosimilares de 16 principios activos (adalimumab, bevacizumab, enoxaparina sódica, epoetina alfa, epoetina zeta, etanercept, filgastrim, folitropina alfa, infliximab, insulina glargina, insulina lispro, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatida y trastuzumab) aprobados por la Comisión Europea (CE).

A nivel nacional, hay 38 medicamentos biosimilares autorizados de 15 principios activos y de los cuales hay 26 comercializados a fecha de enero de 2019 (12).

Para que un medicamento biosimilar sea autorizado, previamente debe haber expirado su patente (propiedad que se otorga al inventor de una invención y mediante la cual se le concede el derecho de impedir a terceros la explotación de su invención). Esta le permite recuperar la inversión realizada en la investigación y cuando la patente caduca la invención pasa a ser de dominio público (13).

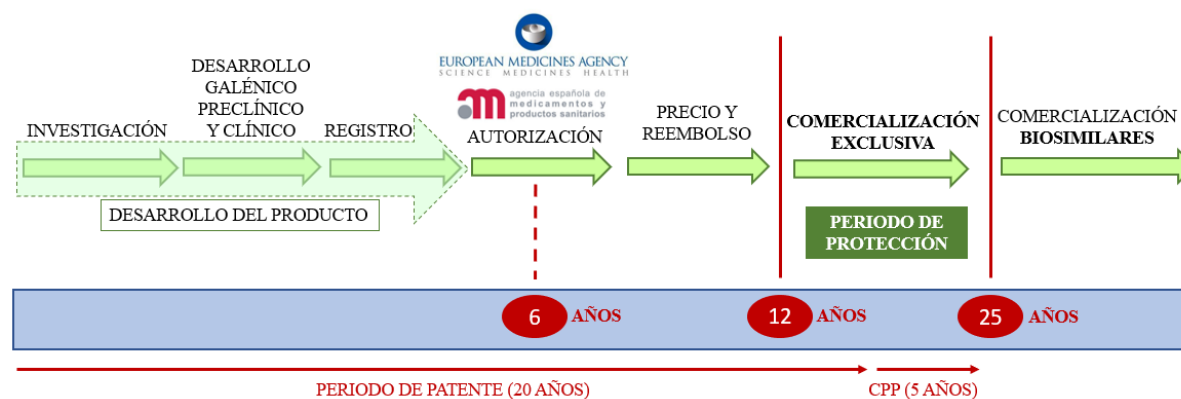


Figura 1. Fases que preceden a la comercialización de un medicamento.

Fuente: modificado de esquema de protección de patentes (14).

Transcurrido dicho periodo de protección pueden ser autorizados los biosimilares. Tanto los medicamentos biológicos de referencia, como sus similares han de autorizarse siempre por la vía centralizada, es decir, con un único expediente de registro que es presentado a la EMA y es evaluado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Cuando el CHMP emite una decisión favorable, la Comisión Europea (CE) es la encargada de autorizar la comercialización del medicamento (quedando este autorizado en todo el territorio europeo) (12).

OBJETIVOS

1. Describir a los fármacos biosimilares como una oportunidad para la terapia actual.
2. Estudiar el diseño y producción de los biosimilares
3. Comparar la biosimilitud entre un fármaco biológico de referencia y su biosimilar.
4. Evaluar el uso de los fármacos biosimilares desde un punto de vista dual: en la farmacia hospitalaria y en los pacientes tratados.

MÉTODOS

La metodología que se ha llevado a cabo para elaborar este trabajo ha sido, en primer lugar, la búsqueda bibliográfica de artículos en inglés y castellano publicados en la base de datos PubMed (NCBI). Las palabras clave utilizadas en el buscador han sido: "biologics, biosimilars, biosimilarity, comparability, biosimilars development, regulatory approval, extrapolation". Para la búsqueda, se han usado los documentos más recientes entre 2006 y 2019. Además de consultar diversas páginas web mediante Google académica y diversos libros publicados en relación a fármacos biológicos y biosimilares. Se han consultado las fichas técnicas y los informes de posicionamiento terapéutico (IPTs) en la web oficial de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) sobre los biosimilares.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Oportunidad para el tratamiento actual

Según el planteamiento del trabajo, el primer objetivo sería demostrar si los **fármacos biosimilares suponen una verdadera oportunidad** en la terapia actual de patologías que anteriormente no tenían cura.

Los valores añadidos descritos sobre la entrada de los biosimilares al mercado farmacéutico son fundamentalmente tres: favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario, garantizar el acceso universal a medicamentos clave y suponer un incentivo para el desarrollo de nuevos productos innovadores.

En primer lugar, los fármacos biosimilares favorecen la sostenibilidad del sistema sanitario. Los biosimilares aportan **eficiencia y sostenibilidad al Sistema Nacional de Salud (SNS)**, permitiendo el acceso a terapias biológicas a un mayor número de pacientes con el mismo coste o al mismo número de pacientes a un coste menor y esto, con el mismo perfil beneficio/riesgo (5).

Los medicamentos biológicos en muchos casos se consideran ya terapéuticamente esenciales. Pueden llegar a requerir en determinados hospitales más del 40% de los recursos farmacéuticos (tendencia a la alza porque se sabe que un porcentaje elevado de los productos actualmente en desarrollo clínico son biotecnológicos) (15). Los biológicos son el grupo de medicamentos con mayor tasa de crecimiento. Si lo referimos a los medicamentos que se encuentran en fase de desarrollo de investigación clínica, los biológicos representan un 50% de ellos. Además cerca del 20% de los fármacos innovadores introducidos en el mercado son biotecnológicos. Por tanto, son fármacos ampliamente utilizados y cuya proyección de uso en el futuro es mayor, consolidando la garantía de una cobertura sanitaria de calidad para futuras generaciones de pacientes.

Con respecto a su potencial de ahorro, la sustitución de los medicamentos biológicos por sus biosimilares en cuanto a rendimiento, suponen un menor ahorro en comparación con los genéricos debido a su mayor coste de desarrollo. Mientras que, la diferencia de precio entre el medicamento genérico y el original puede ser de un 80%, la diferencia entre los biosimilares y los biológicos es solo del 15% al 30%. A pesar de esta menor diferencia de precio, si se sustituyen por biosimilares los 7 biológicos más utilizados, cuya patente ya ha expirado, pueden ahorrarse cerca de 2 mil millones de euros en Europa, ayudando a reducir los gastos de salud (16).

La economía de la salud y la farmacoeconomía no tienen como objetivo reducir el gasto, sino conseguir la mayor ganancia de salud para los ciudadanos a partir de un gasto sanitario fijo priorizando las tecnologías sanitarias que producen un mayor retorno de salud por euro gastado o invertido.

El objetivo de este punto es demostrar en qué medida los biosimilares pueden contribuir a la reducción de los gastos sanitarios a largo plazo en los países europeos a través de la creciente utilización de productos biosimilares, en lugar de los de referencia.

Para demostrarlo nos centramos en un sencillo modelo gráfico que pone de manifiesto el valor social que los medicamentos biosimilares aportan al Sistema Nacional de Salud español. Imaginemos que podemos ordenar todas las tecnologías sanitarias disponibles por el SNS en función de la ganancia marginal en salud (GMS) por euro gastado (variación de la ganancia cuando el precio varía en una unidad). De esta forma elegiríamos primero aquellas tecnologías con mayor ganancia en salud por euro gastado, situadas a la izquierda y dejando a la derecha aquellas que menor valor aportan. En la figura 2 se asignan las tecnologías sanitarias dado un

presupuesto fijo del SNS, donde la distancia “0E” representa el agotamiento del presupuesto y la distancia “aE” representa la ganancia marginal de salud más baja que se puede financiar hasta agotar el presupuesto (17).

Partiendo de una situación inicial representada por la figura 2 vamos a ver que ocurre con la introducción de los biosimilares en el SNS.

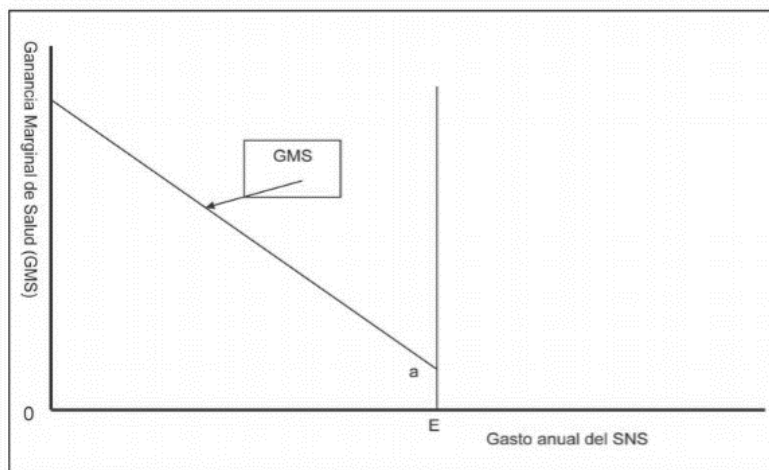


Figura 2. Asignación de TT.SS. dado un presupuesto fijo del SNS.

Fuente: Libro Blanco de los Medicamentos biosimilares (17).

Como ya sabemos los biosimilares cuestan menos que los productos innovadores, ya que han incurrido en unos costes de desarrollo y de producción inferiores. Por otra parte, con la introducción de los biosimilares, los medicamentos biológicos innovadores deben reducir su coste para ser capaces de competir con el menor precio que implican los biosimilares, ya que durante el periodo de exclusividad han debido recuperar el gasto I+D y el capital necesario para la obtención del medicamento innovador. Por estos dos motivos, la introducción de los medicamentos biosimilares supone una GMS agregada para la sociedad, tal como se recoge en la figura 3 (17).

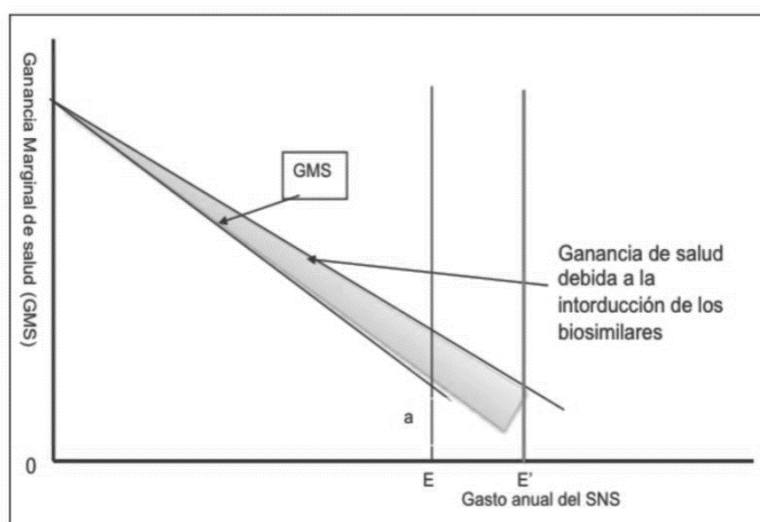


Figura 3. Ganancia de salud debida a la introducción de los medicamentos biosimilares.

Fuente: Libro Blanco de los Medicamentos biosimilares (17).

En primer lugar, la introducción de los biosimilares supone una mayor eficiencia al obtener resultados de salud iguales que los medicamentos innovadores para un coste inferior, lo que

supone que la ganancia marginal de salud por euro gastado es superior en el caso de los biosimilares. El resultado es un desplazamiento de la recta hacia arriba y como consecuencia una mayor GMS para las patologías donde se utilicen medicamentos biológicos y existan biosimilares. Por otra parte, al reducir el coste de tratamiento de estas patologías se pueden tratar más pacientes y se pueden introducir más tratamientos con lo que el punto de saturación del presupuesto se traslada hacia la derecha, haciendo que las GMS agregadas se incrementen también por esta vía (17).

Este planteamiento teórico se ha visto corroborado en la realidad. Para demostrarlo se han creado diferentes escenarios que muestran el potencial de ahorro que suponen los biosimilares en 8 países de la UE (Francia, Alemania, Italia, Polonia, Rumania, España, Suecia y Reino Unido) entre 2007 y 2020 y se ha limitado el estudio a tres clases de productos biológicos: eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y once anticuerpos monoclonales (MABs). El gasto estimado para el conjunto de los países seleccionados para las 3 clases de medicamentos, fue en total de 229 billones de euros entre 2007 y 2020 (16).

La siguiente tabla muestra los ahorros acumulados en miles de millones de euros, esperados para las tres clases de medicamentos seleccionados.

Tabla 1. Escenarios de cuantificación del reembolso.

Estimación de la evolución de la cuota de mercado de los biosimilares	Reducción mínima del precio	Reducción media del precio	Reducción máxima del precio
Crecimiento lento	11,8 (13,7)	14,4 (17,7)	17,4 (22,5)
Caso EPO	13,1 (15,7)	15,8 (19,9)	18,9 (24,7)
Crecimiento rápido	18,6 (23,6)	21,6 (28,3)	24,9 (33,47)

Fuente: Haustein R et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars (16)

El primer número de cada columna alude a la introducción estimada de los biosimilares en el mercado si estos se lanzan 2 años después de la expiración de la patente. El número recogido entre paréntesis es la estimación de la introducción del biosimilar si se lanza inmediatamente después de la expiración de la patente (18).

Así, en la Unión Europea, la sustitución de los medicamentos biológicos innovadores por los medicamentos biosimilares, para el caso de la epoetina biosimilar ha supuesto un ahorro promedio del 35%, estimándose un ahorro entre 11,8 y 33,4 miles de millones de euros entre el año 2007 y 2020 solo en 8 países de la UE, entre los que se encuentra España.

El segundo valor añadido es que gracias a los biosimilares se garantiza el acceso general de la población al tratamiento de patologías muy graves y generalmente crónicas, como enfermedades autoinmunes, inflamatorias, oncológicas o dermatológicas. Esto es gracias a la reducción del coste respecto al producto original, que favorece la posibilidad de que un **mayor número de pacientes pueda acceder al tratamiento con biológicos**. Así, los biosimilares contribuyen a extender la atención a todos aquellos pacientes que se beneficiarán de dicho tratamiento y que previamente con los innovadores no podían acceder (15).

El consumo de fármacos biológicos se mide en número de días de tratamiento o en dosis diaria definida (DDD) según los factores de conversión publicados por la Organización Mundial de la Salud. Una de las maneras para hacer un seguimiento de esta situación es midiendo el consumo absoluto per cápita.

La siguiente gráfica (figura 4) muestra la evolución del consumo (en términos absolutos) de **filgrastim** en 2006 y en 2013 en diversos países Europeos. El filgrastim es el principio activo de un producto biológico cuyo nombre comercial es Neupogen® del cual se han lanzado varios biosimilares, el primero de los cuales fue aprobado en 2008.

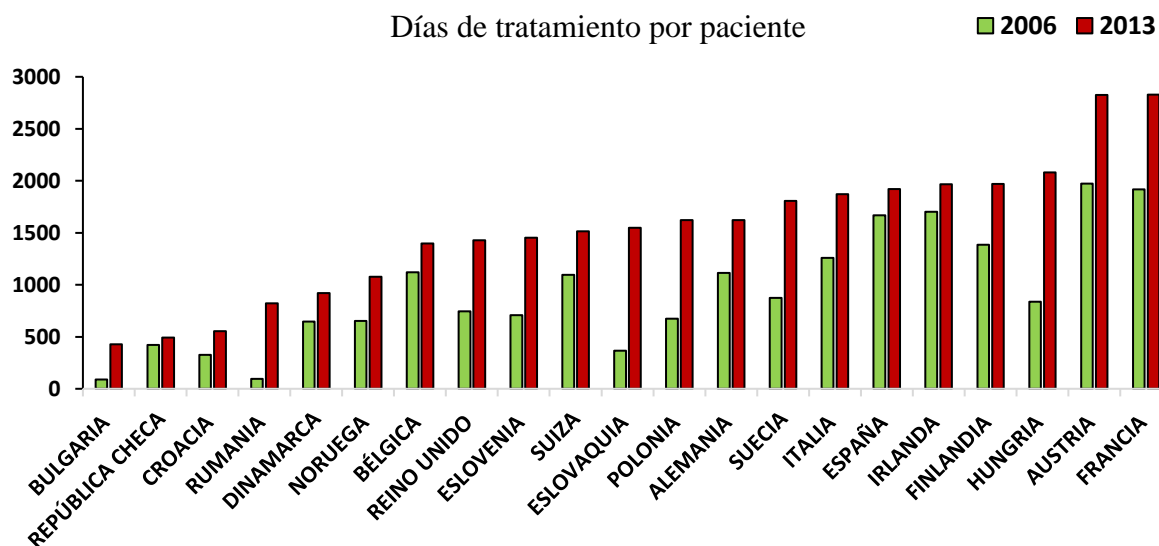


Figura 4. Días de tratamiento con filgrastin, por paciente, en los años 2006 y 2013.

Fuente: informe IMS 2014 (Assesing Biosimilar Uptake and Competition in European Market) (19).

La duración del total del tratamiento puede depender de varios factores como el perfil clínico del paciente, la evolución de la enfermedad y su prevalencia. Pero se ha comprobado que la tendencia a una mayor utilización de este fármaco se atribuye en mayor medida a la entrada de los biosimilares al mercado.

Por lo tanto, esta gráfica ilustra que, en términos absolutos, se ha producido un mayor uso del medicamento entre 2006 y 2013 para todos los países, y que el consumo y la fluctuación del mismo varía entre los distintos países, observándose que algunos de los mercados que estaban sub-servidos como Rumanía y Eslovaquia comienzan a alcanzar los niveles de sus homólogos europeos en 2013 gracias a la introducción de los biosimilares (19).

Por último, el tercer valor añadido sería suponer un **incentivo para el desarrollo de nuevos productos innovadores**.

Al promover la competencia en el mercado farmacéutico, los medicamentos biosimilares contribuyen a incentivar la investigación de nuevos productos por parte de la industria biofarmacéutica (18). Esto se debe a que las empresas innovadoras concededoras de la expiración de la patente y de la pérdida de los ingresos derivados de las mismas, centran sus esfuerzos en la investigación de moléculas que supongan avances terapéuticos y les permitan mantener sus cuotas de mercado (20).

2. Diseño y producción de los biosimilares

Como ya se ha comentado, la actividad de una proteína depende de su estructura tridimensional, por lo que al ser los fármacos biológicos generalmente proteínas, su actividad biológica va a estar definida por su estructura y por tanto, por el proceso de fabricación que se utiliza para su

desarrollo, siendo dicho proceso el que define el producto final. Por esta razón, es de gran relevancia evaluar **qué es lo que realmente importa en el diseño y producción de los biosimilares**.

La complejidad de un medicamento biológico viene dada por las propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas que lo definen. Estas propiedades se conocen como atributos de calidad de los biológicos, y cada producto puede tener docenas de ellos. Sin embargo, entre los distintos atributos del producto, sólo un subconjunto de estos tienen un impacto directo sobre la eficacia y la seguridad del mismo y estos son conocidos como **atributos de calidad críticos** (CQAs = *Critical quality attributes*).

Como no se pueden hacer copias idénticas de los medicamentos de referencia, los atributos de un biológico no pueden repetirse exactamente. Por ello el proceso de desarrollo de un biosimilar debe enfocarse en los atributos de calidad que tienen implicaciones clínicamente relevantes, es decir en los CQAs. Encontrar estos CQAs más trascendentales se ha convertido en el objetivo principal del proceso de desarrollo de los biosimilares (21).

Dado que el proceso define el producto, en este trabajo se presenta un resumen de los procesos que hay detrás de la producción y fabricación de los biosimilares, para remarcar después los controles de calidad que deben llevarse a cabo y que garantizan que los atributos clínicamente relevantes de la molécula se mantienen a lo largo de las distintas etapas del proceso y durante todo el ciclo de vida del medicamento.

Para el desarrollo de los biosimilares se realizan prácticamente los mismos pasos que para la fabricación de los medicamentos biológicos de referencia. Pero tienen como punto de partida, establecer los límites de la biosimilitud. Esto consiste en analizar varios lotes del producto de referencia para proporcionar los criterios de aceptación de calidad que el producto biosimilar debe cumplir, es decir establecer su *huella digital* y ver así que CQAs se deben cumplir (22). Para ello, mediante técnicas analíticas se suelen evaluar más de 100 atributos del producto de referencia para determinar cuáles son los más importantes (23).

La caracterización analítica por lo general incluye la evaluación por un lado de los **atributos físicoquímicos**, entre los que destacan determinar la estructura primaria de la proteína (la secuencia de aminoácidos, el peso molecular, la oxidación de la metionina...), un mapeo de los puentes disulfuro, la glicosilación, la agregación, la fragmentación, la carga y la pureza. Y por otro lado los **atributos funcionales**, que dan una idea clara sobre el mecanismo de acción de la molécula y por tanto de su actividad. Estos atributos suelen formar parte de la *huella digital* de un biológico. Los biosimilares se analizan sistemáticamente contra la huella del de referencia durante las diferentes fases del proceso de desarrollo (21).

Una vez se dispone de dichos criterios, se puede proceder al desarrollo de los biosimilares, como se muestra en las figuras 5 y 6. Este proceso se divide en 4 pasos:

El primer paso consiste en **seleccionar una línea celular**. El material genético se introduce en distintas células que se cultivan para seleccionar la línea celular que produzca la proteína deseada con la mejor calidad. La línea celular es uno de los principales determinantes de los patrones del producto final y por eso este paso puede suponer hasta un año y medio de investigación. Para el desarrollo de medicamentos biológicos se suelen utilizar líneas celulares procedentes del ovario chino de hámster (CHO) porque generalmente producen patrones de glicosilación similares a los de los seres humanos. Además de mostrar otras ventajas como: capacidad de crecer en suspensión, un alto rendimiento específico y estabilidad a cambios de pH y oxígeno. Sin embargo, las células CHO no son capaces de producir ciertos glicanos típicos en humanos como el ácido N-glicolilneurimínico, lo que puede conducir a un aumento de la inmunogenicidad (24). Aún así gracias a la ingeniería genética se pueden monotorizar las líneas

celulares durante la selección de la línea celular, mediante la inducción y represión de ciertas glicofomas. De este modo se pueden investigar cientos de miles de clones para lograr la huella digital analítica más adecuada.

El segundo paso es el **cultivo celular y la producción de la proteína** en grandes cantidades. Consiste en descongelar un vial del banco de células madre seleccionado y someterlo al proceso de expansión que se lleva a cabo en un medio de cultivo que posee los nutrientes y aditivos necesarios para favorecer su crecimiento y asegurar la viabilidad de las células. Alterar ligeramente las condiciones del cultivo celular puede tener un impacto significativo en varios CQAs (incluyendo los perfiles de glicosilación y el grado de impureza, que debe ser cuidadosamente controlado). Para lograr que no se produzcan modificaciones en el producto de destino, se optimizan varios parámetros durante este proceso: los niveles de oxígeno, la producción de lactato, la temperatura, el pH, la osmolaridad y la duración (25). Estos parámetros son monitorizados continuamente durante la escala del proceso para asegurar un crecimiento óptimo.

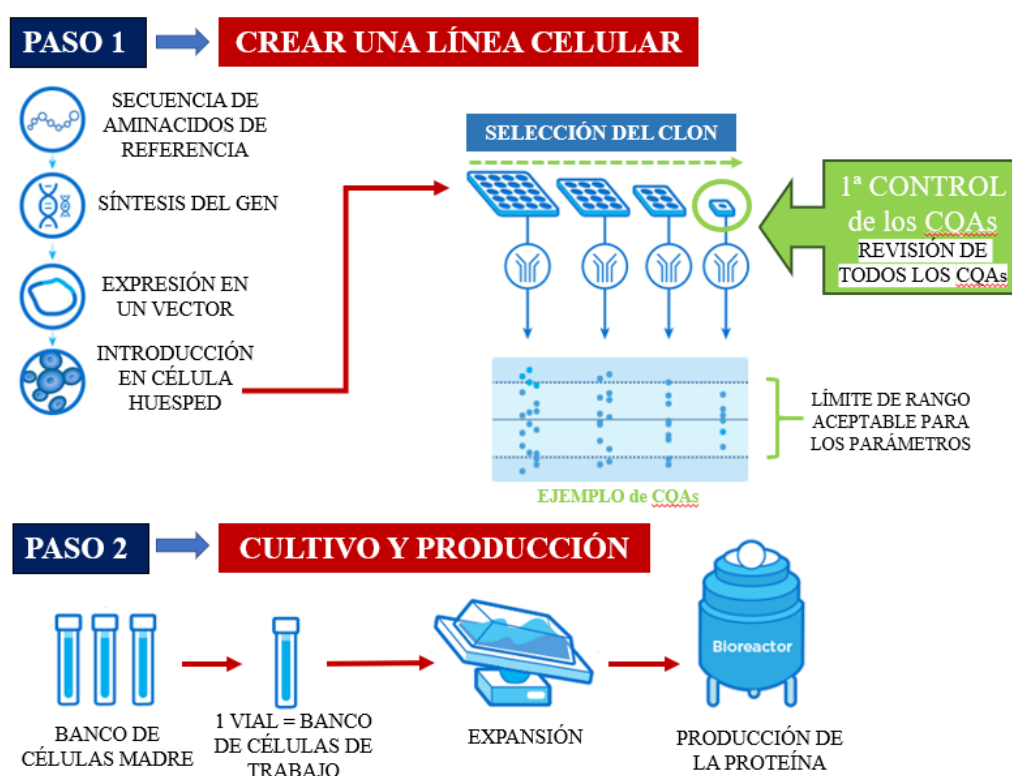


Figura 5. Pasos 1 y 2 del proceso de desarrollo de fármacos biosimilares

Fuente: modificado de AMGEN Biosimilars (26)

Una vez completada la fase de cultivo celular, se lleva a cabo el proceso de **purificación para recuperar la proteína diana** y se eliminan las impurezas entre las que se incluyen virus adventicios, proteínas de la célula huésped y ADN, agregados y endotoxinas. Normalmente la proteína deseada es excretada al líquido extracelular y se separa de los desechos celulares a través de centrifugación y filtración. Además, para los biosimilares, el proceso de purificación debe también ajustar el perfil de biosimilitud apuntando a eliminar o enriquecer ciertos atributos relacionados con el producto (isoformas, glicanos, variantes cargadas...) con el fin de lograr la huella biológica más próxima al biológico de referencia.

Para conseguir biosimilares con los CQAs en un mayor grado de similitud se pueden optimizar los procesos de purificación utilizando: cromatografías de intercambio catiónico o aniónico que separan positivamente (ácido) o negativamente (básico) las distintas isoformas de un biosimilar,

resultantes de la heterogeneidad de la Lys-terminal. También puede utilizarse la cromatografía de interacción hidrofóbica para eliminar las proteínas que se encuentran mal plegadas o agregadas, dado que son más hidrofóbicas que la proteína plegada correctamente y que se salen de los límites de biosimilitud (21).

Una vez purificada, debe **elegirse una formulación en la que la proteína sea más estable**. Dicha formulación contendrá por lo general, uno o varios compuestos que actúan como buffer y que mantienen un valor de pH estable para asegurar la estabilidad de la proteína en solución durante toda su vida útil. Por último, la proteína se dosifica en viales mediante un proceso de llenado.

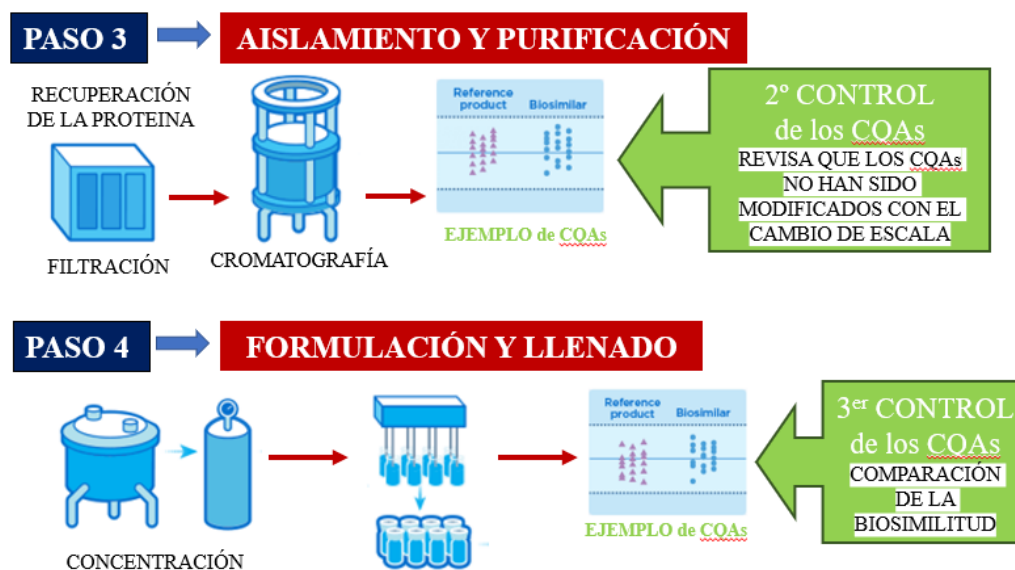


Figura 6. Pasos 3 y 4 del proceso de desarrollo de fármacos biosimilares.

Fuente: modificado de AMGEN Biosimilars (26).

La dificultad del proceso de fabricación de los biosimilares radica en controlar simultáneamente decenas de parámetros realizando controles de calidad, indicados en las figuras 5 y 6, para asegurar que el producto cumple con los límites de biosimilitud permitidos en cada fase.

Con este procedimiento se obtiene el medicamento biosimilar deseado y mediante el *ejercicio de comparabilidad* (explicado en el tercer objetivo del trabajo), se va a confirmar la biosimilitud, donde se verá el camino que deben seguir los biosimilares para su aprobación.

3. Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de los biosimilares

Como ya se ha comentado, para la aprobación de un medicamento genérico sólo se requiere demostrar su identidad química y bioequivalencia respecto al medicamento original. Sin embargo, en el caso de los biosimilares, no es aplicable el marco legal existente para los genéricos porque no son idénticos al medicamento innovador. Para la aprobación de estos, el fabricante del biosimilar debe demostrar que el producto es **comparable** al medicamento de referencia en términos de **calidad, seguridad y eficacia**, dicha comparación se incluye en el denominado “*ejercicio de comparabilidad*” (27).

El concepto científico de comparabilidad está claramente establecido por la EMA, y consiste en probar que no existen diferencias significativas entre el medicamento biosimilar y su biológico de referencia mediante pruebas fisicoquímicas y de actividad biológica altamente sensibles. Para ello, la EMA ha elaborado una serie de guías o directrices, siendo algunas generales y por tanto de aplicación a todos los biosimilares y otras específicas para cada producto, que deben aplicarse en su evaluación (12):

- Directrices generales:
 - Guía general sobre medicamentos biosimilares.
 - Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: **aspectos no clínicos y clínicos.**
 - Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: **aspectos de calidad.**
- Directrices específicas:
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **factores estimulantes de colonias de granulocitos.**
 - Guía para el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biosimilares que contienen **heparinas de bajo peso molecular.**
 - Guía para el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biosimilares que contienen **insulinas recombinantes humanas o insulinas análogas.**
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **interferón beta.**
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **anticuerpos monoclonales:** aspectos no clínicos y clínicos
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **eritropoyetinas recombinantes.**
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **hormona folicula-estimulante.**
 - Guía de medicamentos biosimilares que contienen **somatropina.**

De este modo, la finalidad de la EMA es evaluar **la biosimilitud** que debe existir entre los medicamentos biológicos y sus biosimilares.

La evidencia necesaria para demostrar la biosimilitud se realiza, en primer lugar, estableciendo los elementos relacionados con la calidad del medicamento, es decir, demostrando la **comparabilidad fisicoquímica y biológica**, a nivel de la estructura molecular y de su funcionalidad demostrado mediante una caracterización analítica completa. Debe realizarse siempre antes de la **comparabilidad no clínica** (función farmacológica del biosimilar) y finalmente la **evaluación clínica**. Estas dos últimas etapas se basan en una comparación directa entre el biosimilar y el medicamento de referencia, que proporciona la confianza de que cualquier diferencia que pueda observarse en la calidad, no tiene ningún impacto a nivel de seguridad y eficacia (28).

El ejercicio de biosimilitud se basa en la premisa de que, previamente, se ha tenido que demostrar el beneficio clínico del producto de referencia. Por ello, el objetivo del programa de desarrollo del biosimilar consiste en establecer la similitud respecto al innovador y no en demostrar el beneficio clínico del biosimilar (27).

Dados los pasos anteriores, el desarrollo de un biosimilar puede ser tan extenso como el del fármaco de referencia, pero con un énfasis diferente en sus etapas de desarrollo como se muestra en la figura 7. En el desarrollo de nuevos biológicos innovadores destaca el papel de los ensayos clínicos porque el objetivo de desarrollo de dicho proceso es demostrar el perfil de riesgo y el beneficio de los pacientes. Sin embargo, en el desarrollo de biosimilares es al revés, porque el objetivo del fabricante es demostrar que son similares al biológico de referencia demostrando que asemejen CQAs fisicoquímicos y biológicos para poder aprovechar el perfil de riesgo/beneficio que ya se ha demostrado en el de referencia. Por esta razón, la EMA puntualiza que la semejanza se demuestra mejor mediante técnicas analíticas, porque el potencial de alta resolución y su capacidad de evaluar cuantitativamente los atributos, los métodos analíticos son más sensibles que los ensayos clínicos incluso para detectar pequeñas diferencias a nivel molecular (28).

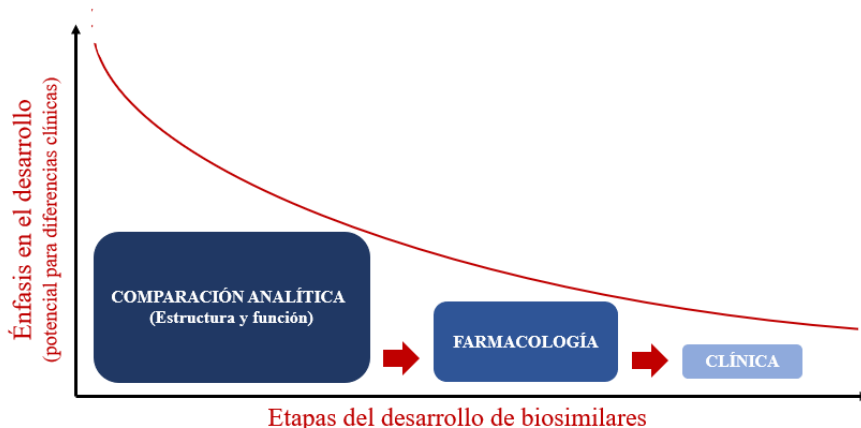


Figura 7. Elementos principales y su énfasis en el desarrollo de un biosimilar.

Fuente: modificado de Comisión Europea (What you need to know about biosimilar medicinal products) (28).

La mayoría del trabajo para establecer la similitud se realiza de manera preclínica, que es el momento en el que hay mayor probabilidad de detectar las posibles diferencias entre ambos fármacos. Esto es en la **etapa de comparabilidad físicoquímica**, en la que se realizan una serie de ensayos físico-químicos mediante distintas técnicas analíticas, (12) que se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 2. **Técnicas analíticas empleadas en la etapa de comparabilidad físicoquímica.**

ATRIBUTO ANALIZADO	TÉCNICA ANALÍTICA
Estructura primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Absortividad molar • Mapeo peptídico
Estructuras de orden superior	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de puentes disulfuro • Análisis de grupos tiol libres • Espectrometría infrarroja por Transformadas de Fouier
Contenido	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de proteínas
Pureza (agregados y fragmentos)	<ul style="list-style-type: none"> • Ultracentrifugación analítica • Cromatografía capilar • Cromatografía de exclusión por tamaño
Isoformas (variantes de carga)	<ul style="list-style-type: none"> • Cromatografía de intercambio iónico • Isoelectroenfoque
Glicosilación	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de oligosacáridos • Determinación de N-Glicanos • Análisis de ácido siálico

En la **etapa de comparabilidad de la actividad biológica** se realizan ensayos también a nivel preclínico, que incluyen estudios *in vitro*, *ex vivo* y cuando se estimen también son necesarios *in vivo*, para comparar la actividad biológica gracias a que permiten caracterizar funciones biológicas que son más importantes para la acción terapéutica y toxicidad (unión a receptores, transducción de señales, viabilidad celular).

Por último en la **etapa de comparabilidad clínica** se valora el compartamiento farmacocinético y farmacodinámico del medicamento de referencia y el biosimilar en seres humanos. Por lo general se tiene que realizar algún estudio de eficacia y seguridad en pacientes

que confirme que el comportamiento clínico de ambos medicamentos es similar. Para ello, se elige el diseño del ensayo clínico que tenga la máxima capacidad de encontrar diferencias en el caso de que las hubiera, y que no es necesariamente el mismo diseño que utilizó el original para demostrar la eficacia clínica (12).

La fase clínica del desarrollo de un medicamento general consta de 4 fases, pero en el caso de los medicamentos biosimilares sólo se requieren estudios de fase I y fase III. No suelen requerirse estudios de fase II porque ya se ha establecido la dosificación en el estudio de referencia:

- **Fase I:** se administra por primera vez el fármaco en humanos, se utilizan voluntarios sanos para recopilar datos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). Se llevan a cabo de una de las dos formas:
 - o Grupo paralelo: reciben el biosimilar o el producto biológico de referencia.
 - o *Crossover*: hay dos grupos de sujetos distintos. Primero reciben el biosimilar o el producto de referencia y luego cambian para recibir el otro tratamiento.
- **Fase III:** estos ensayos no tienen como objetivo principal demostrar la eficacia *per se* del biosimilar, sino demostrar los resultados clínicos comparables, es decir que tiene una eficacia, seguridad e inmunogenicidad similar al producto de referencia. Para ello deben realizarse en una población que sea lo suficientemente sensible como para detectar diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el producto de referencia. Se demostrará:
 - o Una eficacia que no es inferior ni superior al producto de referencia.
 - o Equivalencia de seguridad e inmunogenicidad (29).

Además, el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de los biosimilares suele ser inferior a los utilizados en el desarrollo del innovador aunque del mismo orden que los incluidos en los biotecnológicos de segunda generación.

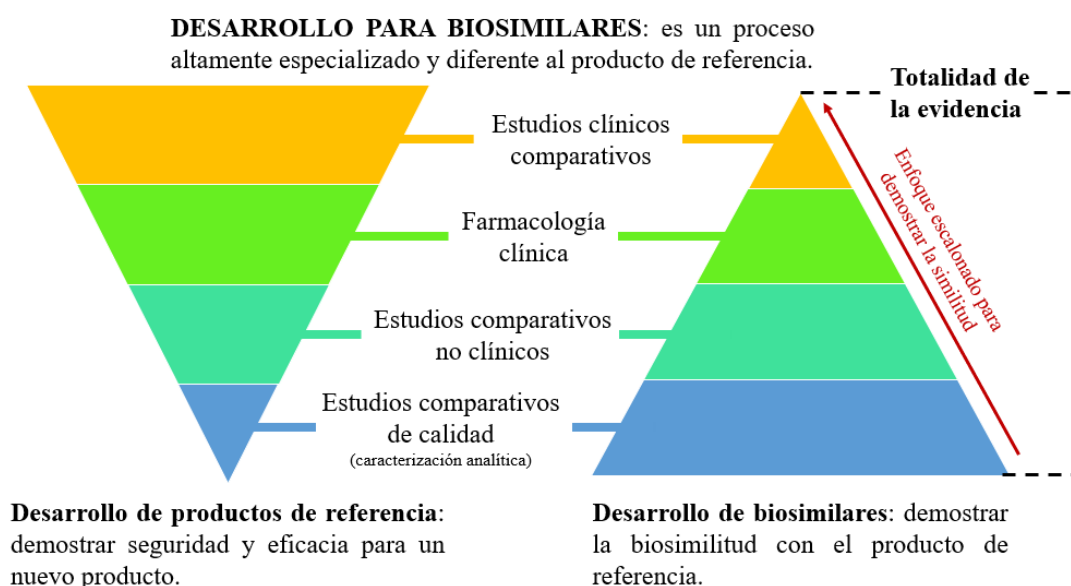


Figura 8. Proceso de desarrollo para la aprobación de un biosimilar

Fuente: modificado de AMGEN Biosimilars (29)

Por lo que la autorización por la EMA está apoyada en ensayos clínicos controlados frente al innovador tomado como referencia y dichos ensayos se desarrollan para una indicación determinada entre las autorizadas para el innovador. Pero la autorización por la EMA puede llegar a extenderse a todas las indicaciones aprobadas para el biológico de referencia, sin

haberse realizado los ensayos clínicos para esas indicaciones, aunque el procedimiento no es automático (17).

Dicha **extrapolación de las indicaciones es fundamental para alcanzar todo el potencial** de los biosimilares. La extrapolación es el concepto científico de conceder una indicación clínica a un medicamento sin demandar nuevos datos de eficacia y seguridad clínica que respalden la indicación. Siempre que ensayos detallados, en laboratorios clínicos, hayan demostrado que un biosimilar y el producto de referencia biológico son comparables, ya sea en términos de estructura molecular o en cuanto a su funcionamiento en el organismo, y así se pueda esperar que los medicamentos actúen de la misma forma.

Los biosimilares pueden, por lo tanto, ser autorizados con equivalente garantía para ciertas enfermedades para las que fue autorizado el medicamento original, en base al concepto de “*Totalidad de la evidencia*” (30), que incluiría:

- El resultado del ejercicio de comparabilidad en los estudios de calidad, preclínicos y clínico.
- El conocimiento acumulado del perfil beneficio/riesgo de las características farmacológicas del producto de referencia original al que se compara.
- La extrapolación de la equivalencia en eficacia y seguridad demostrada en otras indicaciones.

El cuarto objetivo de este trabajo consiste en evaluar el uso de los fármacos biosimilares desde un punto de vista dual: en la farmacia hospitalaria y en los pacientes tratados.

4.1 Biosimilares: visión desde la farmacia hospitalaria

La utilización de fármacos biológicos en los hospitales españoles está en continuo crecimiento, del mismo modo que el gasto que suponen. Los medicamentos biosimilares al tener un menor coste que los innovadores, son un elemento que puede ayudar al control presupuestario. En este contexto los farmacéuticos de hospital tienen un papel fundamental en la evaluación crítica de los medicamentos biosimilares, previa a su utilización en los hospitales, que sustente las mejores recomendaciones en cuanto a su uso, basadas en criterios de calidad, eficacia, seguridad y coste.

En el ámbito del hospital se considera absolutamente necesaria una selección de medicamentos adecuada y racional, debido a la gran amplitud del mercado farmacéutico y a la subsiguiente necesidad de reducir a un número apropiado los medicamentos disponibles. El promotor de dicho proceso de selección en este ámbito es la figura del farmacéutico de hospital y está especialmente ligado a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT). La selección del medicamento es el paso previo a la entrada del medicamento en el hospital y es una actividad de suma importancia ya que va a repercutir en la calidad farmacoterapéutica que reciben los pacientes ingresados o a los que se dispensa el tratamiento en el hospital.

Los farmacéuticos deben liderar los equipos multidisciplinares dedicados a la evaluación de los biosimilares previa a su utilización en las instituciones sanitarias. Esta evaluación debe llevarse a cabo por la CFT de los hospitales. La inclusión de un biosimilar como alternativa o sustituyendo al producto innovador de referencia se deberá analizar y acordar en el seno de las comisiones. Así como el establecimiento de equivalencias terapéuticas entre productos diferentes. El menor coste de los medicamentos biosimilares debe ser un factor a tener en cuenta en esta evaluación, pero nunca debe ser una consideración primaria y fundamental en la toma de decisiones (3).

4.2 Biosimilares: visión del paciente

En este contexto, también resulta importante conocer qué esperan los pacientes sobre los servicios sanitarios públicos, de sus profesionales y de los productos que ofrecen (como los medicamentos).

Desde la perspectiva del paciente, la calidad y la seguridad de los medicamentos se relaciona fundamentalmente con su conocimiento sobre el tratamiento y la medicación. La información resulta necesaria para quitar miedos e incertidumbres creadas ante medicamentos que no consuma de manera habitual. Para ello, el papel del farmacéutico y del médico es fundamental para minimizar la falta de información y de esa forma gestionar las expectativas de los pacientes. Para los pacientes términos como “equivalencia terapéutica” o medicamentos biosimilares, necesitan ser explicados para que no se generen disonancias en su percepción.

En la actualidad, los biosimilares forman parte de un mundo desconocido para muchos pacientes, así como pasó con la incorporación de los medicamentos genéricos al mercado y ahora encontramos que el 80% de los españoles confía ya en los medicamentos genéricos y un 70% de la población cree que los medicamentos genéricos tienen la misma calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos innovadores. Porcentajes que esperan ser alcanzados por el conocimiento de los medicamentos biosimilares basado en informar y formar a los pacientes (31).

CONCLUSIONES

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto de referencia, cuya exclusividad en el mercado ha expirado, y frente al cual demuestra biosimilitud.

Estos fármacos surgen como oportunidad para ampliar el uso de los fármacos biológicos. Esto se debe a que su menor coste, facilita que con el mismo presupuesto, el Sistema Nacional de Salud pueda tratar a un mayor número de pacientes con esta innovación terapéutica y por ello resulta de gran interés su investigación.

Pero los biosimilares, como su propio nombre indica, son similares y no idénticos al producto de referencia, por lo que para su aprobación y posterior utilización, deben demostrar su biosimilitud a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad que concluye que las pequeñas diferencias fisicoquímicas y biológicas que existen, no afectan a la eficacia y seguridad.

Por ello este proceso muestra más énfasis en la evaluación de la calidad, que en la evaluación clínica del producto. Esto se debe a que para probar la biosimilitud hay que centrarse en el perfil molecular y preclínico del fármaco, pues si se prueba que el fármaco es biosimilar, su eficacia será parecida. Tras superar satisfactoriamente los ensayos clínicos en la indicación o indicaciones más sensibles, se extrapolan al biosimilar aquellas otras indicaciones del medicamento original que los evaluadores consideran oportuno a la vista de los resultados del ejercicio de comparabilidad entre original y biosimilar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucinda Villaescusa Castillo, Cristina Zaragoza Arnáez, Francisco Zaragoza Garcia. Definición y aspectos diferenciales de los fármacos biológicos. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid, España: Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos; p. 1-19.
2. Fabricación de sustancias activas biológicas y med.pdf [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/15_anexo-2b.pdf
3. Jose Luis Poveda, Virginia Bosó. Medicamentos biosimilares: la visión desde la farmacia hospitalaria. En: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Fundación Gaspar Casal. SANDOZ a Novartis company; p. 213-232.
4. Dossier medicamentos biológicos | MSD Salud [Internet]. Disponible en: <https://www.msdsalud.es/recursos-de-salud/guias-para-pacientes/dossier-medicamentos-biologicos.html>
5. Santiago Cuéllar Rodriguez. Investigación y desarrollo de fármacos biológicos. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Madrid, España; 2019. p. 21-67.
6. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. :38.
7. Gonzalo Calvo Rojas, Joaquín Saez Peñataro. Introducción. Cara y cruz del progreso biotecnológico. En: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Fundación Gaspar Casal. SANDOZ a Novartis company; p. 17-36.
8. Guia-medicamentos-biosimilares.pdf [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>
9. Los biosimilares, nueva generación de fármacos | Salud | EL MUNDO [Internet]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/salud/2015/10/09/5616b1fb22601d624e8b4601.html>
10. Research C for DE and. Articulos en Espanol - Los productos biosimilares: más opciones de tratamiento e innovación [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspanol/ucm437253.htm>
11. Portal del Medicamento (Medicamentos biosimilares, despejando dudas) [Internet]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-despejando-dudas>
12. Biosim - Agencia Española de Biosimilares. Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos. enero de 2019;36.
13. Lidia Casas Sanabuja. Capítulo 9: Patentes de productos biotecnológicos. En: Biotecnología y Biofármacos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos; p. 204-28.
14. Emili Steve Sala. Tipos y principales características de los medicamentos biológicos. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid, España: Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos; p. 67-100.
15. Medicamentos biosimilares: una oportunidad [Internet]. Biosim. 2015. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-una-oportunidad/>
16. Palermo V. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars - GaBI Journal [Internet]. Disponible en: <http://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html>
17. Álvaro Hidalgo Vega. El 'valor' de los medicamentos biosimilares. En: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Fundación Gaspar Casal. SANDOZ a Novartis company; p. 115-38.

18. Medicamentos biosimilares: una oportunidad [Internet]. Biosim. 2015. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-una-oportunidad/>
19. Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf [Internet] Disponible en: https://www.pbwt.com/content/uploads/2016/09/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf
20. Encarnación Cruz Martos. Medicamentos Biosimilares: La visión desde las CCAA. En: Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Calidad Sostenible. Fundación Gaspar Casal. SANDOZ a Novartis company;
21. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? Rheumatology [Internet]. 1 de agosto de 2017;56(suppl_4):iv14-29. Disponible en: https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/suppl_4/iv14/4097922
22. Biosimilares, una aproximación de su fabricación y producción [Internet]. mABxience. Disponible en: <http://www.mabxience.com/es/blogs/una-aproximacion-los-biosimilares-los-mab/>
23. Biosimilars Discovery & Development | Amgen Biosimilars [Internet]. Disponible en: <https://www.amgenbiosimilars.com/expertise/discovery/>
24. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives: Critical Reviews in Biotechnology: Vol 36, No 6 [Internet]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07388551.2015.1084266>
25. Cell culture processes for monoclonal antibody production: mAbs: Vol 2, No 5 [Internet]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/mabs.2.5.12720?scroll=top&needAccess=true>
26. Next Generation Biologics Manufacturing | Amgen Biosimilars [Internet]. Disponible en: <https://www.amgenbiosimilars.com/expertise/manufacturing/>
27. Hernández BC, Hernando LZ, López-Tello PG. Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de medicamentos biosimilares. :5.
28. Declerck P, Farouk Rezk M. The road from development to approval: evaluating the body of evidence to confirm biosimilarity. Rheumatology [Internet]. 1 de agosto de 2017;56(suppl_4):iv4-13. Disponible en: https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/suppl_4/iv4/4097923
29. Biosimilars Clinical Trials | Amgen Biosimilars [Internet]. Disponible en: <https://www.amgenbiosimilars.com/expertise/clinical-testing/>
30. ¿Qué debes saber sobre los medicamentos Biológicos y Biosimilares? Desarrollo de biológicos/biosimilares (PARTE II) [Internet]. Azierta Science to Business. 2016. Disponible en: <https://azierta.eu/2016/06/08/debes-saber-los-medicamentos-biologicos-biosimilares-desarrollo-biologicosbiosimilares-parte-ii/>
31. Joan Carles March. Medicamentos Biosimilares: La Visión de los Pacientes. En: Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Calidad Sostenible. Fundación Gaspar Casal. SANDOZ a Novartis company; p. 191-211.