



## Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales

B. Dorantes Calderón\* e I.M. Montes Escalante

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Valme, Sevilla, España

### PALABRAS CLAVE

Bioteología;  
Biosimilares;  
Follow-on proteins;  
Switching;  
Intercambio  
terapéutico

### Resumen

La caducidad de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos comercializados está dando origen a la aparición en el mercado de los medicamentos biosimilares. Éstos se definen, según la EMEA, como fármacos de origen biotecnológico que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que su patente ha expirado. Las modificaciones en el proceso de fabricación de medicamentos biotecnológicos o el cambio de tratamiento de una molécula biotecnológica a otra no ha sido tema de debate hasta la aparición en el mercado de estos medicamentos biosimilares. Es entonces cuando se ha polemizado, entre otras cuestiones, sobre los posibles riesgos de su intercambio con la molécula de referencia. Las guías publicadas por la EMEA, para la autorización de fármacos biosimilares, aseguran que éstos sean tan eficaces y seguros como cualquier otro fármaco nuevo de biotecnología que se comercializa o como cualquier otro que, estando comercializado, cambia su proceso de fabricación. Su entrada en el mercado promoverá la competencia y conseguirá disminuir el alto impacto económico que soportan los sistemas sanitarios, tras la incorporación de nuevas terapias basadas en el uso de medicamentos de biotecnología.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEY WORDS

Biotechnology;  
Biosimilar;  
Follow-on proteins;  
Switching;  
Therapeutic exchange

### Biosimilar medicines. Scientific and legal disputes

### Abstract

Patent expiry dates for early biotechnological drugs is giving rise to the availability of biosimilar drugs. According to the EMEA, these are defined as drugs with a biotechnological origin that have proven comparable to their reference product once the latter's patent expired. Modifications in the manufacturing process of biotechnological medications or treatment changes from one biotechnological molecule to another have not been debated until these biosimilar drugs have become available. It is then that, among other issues, the potential risks of their substitution for reference molecules became controversial. EMEA guidelines for biosimilar drug approval grant that these will be as effective and safe as any other newly available biotechnological medicinal product, or as any other drug undergoing changes in its manufacturing processes once marketed. Their availability will promote competition and reduce the high financial impact healthcare systems endure following the introduction of new therapies based on biotechnological drugs.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: benito.dorantes.sspa.@juntadeandalucia.es (B. Dorantes Calderón).

## Introducción

Un medicamento biológico o biofármaco puede definirse como aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos<sup>1</sup> (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

La biotecnología se define como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos<sup>2</sup>. La FDA la define como el conjunto de procesos industriales, incluyendo la ingeniería genética, que implica la utilización de sistemas biológicos como bacterias, levaduras, células humanas u otros, para identificar, secuenciar y manipular DNA, con el objetivo de producir medicamentos y sustancias para el diagnóstico<sup>3</sup>.

La EMEA define a los medicamentos biotecnológicos como productos medicinales que contienen proteínas de origen biotecnológico como principio activo<sup>4</sup>.

A mediados del siglo XIX, cuando Louis Pasteur comienza sus trabajos microbiológicos, se produce la primera revolución biotecnológica y el comienzo prometedor de su utilización en muchos campos de la ciencia y en particular en la medicina<sup>5,6</sup>.

Durante el siglo XX siguió desarrollándose la biología y la biotecnología aplicada a la medicina fundamentándose principalmente en la obtención de antibióticos, vacunas e inmunoglobulinas y en procesos extractivos a partir de fluidos orgánicos de humanos o de animales para obtener inmunoglobulinas, albúmina, factores de la coagulación, hormonas tales como la insulina (porcina) y hormona de crecimiento<sup>7</sup> (de cadáveres humanos).

A pesar del desarrollo de estas técnicas, las insuficientes cantidades de medicamentos que se podían obtener y la aparición de efectos adversos, en algunos casos muy graves, provocaron el desarrollo de otras líneas de investigación para la producción de medicamentos biológicos, originando el auge vertiginoso de la biotecnología.

Recordemos, respecto a efectos secundarios graves, las reacciones del suero a la infusión de inmunoglobulinas, los 194 casos del mal de Creutzfeldt-Jakob diagnosticados en pacientes que habían sido tratados con hormona de crecimiento de cadáver en los años sesenta o los 196 que sufrieron esta misma enfermedad por la inserción de duramadre de cadáveres<sup>8</sup>. Pero sobre todo, debemos recordar las decenas de miles de hemofílicos de todo el mundo, muchos de ellos niños, que se contagiaron con VIH y/o VHC desde finales de los setenta y durante toda la década de los ochenta tras haber recibido factor VIII y factor IX que eran fabricados con plasma recogido, procesado y fabricado originariamente en Estados Unidos<sup>9</sup>.

La producción de medicamentos de biotecnología utiliza principalmente la tecnología de recombinación genética como proceso primordial en la producción de medicamentos. Normalmente, la inserción de un gen en una célula hospedadora como bacterias, levaduras o células de mamíferos y su posterior cultivo produce, en dicho medio, la proteína que codifica el gen. Dicha proteína se extrae y se purifica obteniendo, o bien el medicamento, o bien un precursor del mismo<sup>10</sup>.

Otra técnica, utilizada para la producción de anticuerpos, es el cultivo de los denominados *hibridomas*, células obtenidas por fusión de un linfocito B productor de un anticuerpo, con una línea celular de mieloma que no produce anticuerpos pero que se multiplica indefinidamente. El hibridoma produce el anticuerpo que se aísla del sobrenadante<sup>11</sup>.

Otros elementos a tener en cuenta en la producción de fármacos biotecnológicos son los vectores utilizados para el transporte del material genético, los oligonucleótidos antisentido, la producción de vacunas y otros<sup>12</sup>.

## La biotecnología como negocio

El auge y desarrollo espectacular de la biotecnología, aplicada a medicamentos, se ha debido a que ha sido, es y va a ser en los próximos años un gran negocio. En 1980 el tribunal supremo norteamericano reconoció que el genoma humano podía patentarse y se promulgó el *Bayh-Dole Act* (también llamada *University and Small Business Patent Procedures Act*) que permitió a las universidades y pequeñas empresas ser propietarios, patentar y estar directamente involucrados en la comercialización de sus productos. Gracias a ello, las empresas norteamericanas de biotecnología comenzaron a multiplicarse en número, a aliarse tanto entre ellas como con empresas farmacéuticas, universidades e instituciones públicas, a invertir en investigación y desarrollo, a obtener muchas patentes y a comercializarlas<sup>13</sup>, a tener cada vez más medicamentos aprobados por las agencias reguladoras y a vender medicamentos a altos precios y obtener altos rendimientos<sup>14</sup>.

Así, los medicamentos biológicos autorizados, desde que en 1980 la FDA aprobó la primera proteína recombinante (insulina humulina), se han multiplicado exponencialmente habiéndose autorizado más de 100 moléculas biotecnológicas, tanto por la FDA como por la EMEA. Algunos ejemplos podemos observarlos en la tabla 1<sup>15</sup>.

Respecto a los precios, hay que destacar que son, como mínimo, un 25% mayor que el de cualquier otro medicamento nuevo<sup>16</sup>. En los hospitales españoles, lugar donde se administran o dispensan la mayor parte de estos medicamentos, los de biotecnología copan los primeros puestos de consumo.

Sirva como ejemplo la tabla 2, donde podemos observar la comparativa de los 40 fármacos más consumidos y la tendencia de crecimiento durante los años 2007 y 2008 en nuestro centro, el Hospital Universitario de Valme de Sevilla.

Además, muchos de estos medicamentos se han visto favorecidos, fundamentalmente en Estados Unidos, de su catalogación como medicamentos huérfanos. Así se benefician de subvenciones, préstamos estatales y autorizaciones de precios muy altos aunque, al poco tiempo de su comercialización, las indicaciones para las que se habían autorizado se amplían consiguiendo una cuota de mercado mucho más alta<sup>16,17</sup>. Hay que indicar que aunque la legislación europea, al contrario que la de Estados Unidos, contempla la posibilidad de retirada de la condición de huérfano a todo medicamento que al cabo de cinco años se convierta en "extremadamente lucrativo"<sup>17</sup>, no conocemos ningún caso en el que esto se haya producido.

Algunos otros medicamentos biotecnológicos, aunque no huérfanos, se benefician, por un lado, de altos precios y, por otro, de ir dirigidos a mejorar la sintomatología de de-

**Tabla 1** Medicamentos biológicos autorizados

Tipo de molécula	Ejemplos
Hormonas	Insulina, glucagón, hormona de crecimiento humano, tirotrópina, hormona foliculo-estimulante, eritropoyetina
Citoquinas	Interferón-alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos, interleukinas
Factores de coagulación	Factor VII, factor VIII, factor IX
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab, cetuximab, abciximab, rituximab, infliximab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, denosumab
Enzimas	Glucocerebrosidasa, alteplasa, rasburicasa
Fragmentos proteicos sintéticos	Etanercept, denileukin diftitox
Nuevas moléculas conjugadas	Peg-interferón alfa-2a, peg-filgrastim, pegvisomant, ibritumomab, tositumomab, gemtuzumab

Adaptado de: Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and Legal Viability of Follow-on Protein Drugs. N Engl J Med. 2008;358:843-9.

**Tabla 2** Fármacos más consumidos durante el periodo 2007-2008 en el hospital universitario de Valme de Sevilla

N.º	Fármaco	Consumo año 2008 (€)	% respecto al total de consumo	Consumo año 2007 (€)	Incremento entre 2008-2007 (€)	% incremento entre los años 2008-2007
1	Etanercept	1.868,132	9,11	1.794,376	73,756	4,11%
2	Infliximab	1.158,825	14,75	1.049,732	109,092	10,39%
3	Adalimumab	806,379	18,69	623,814	182,565	29,27%
4	Trastuzumab	789,124	22,53	822,005	-32,880	-4,00%
5	Somatotropina	738,797	26,13	742,375	-3,578	-0,48%
6	Interferón beta-1a	574,028	28,93	521,156	52,871	10,14%
7	Rituximab	573,400	31,73	375,374	198,026	52,75%
8	Emtricitabina + tenofovir	552,708	34,42	464,771	87,937	18,92%
9	Efavirenz	517,016	36,94	544,312	-27,296	-5,01%
10	Peginterferón alfa-2a	515,151	39,45	488,777	26,375	5,40%
11	Interferón beta-1b	485,096	41,82	414,872	70,224	16,93%
12	Filgrastim	454.819	44,03	345,526	109,293	31,63%
13	Inmunoglobulina humana inespecífica	436.064	46,16	394.470	41.594	10,54%
14	Abacavir + lamivudina	415.205	48,18	406.602	8.603	2,12%
15	Lopinavir-ritonavir	413.499	50,20	450.106	-36.607	-8,13%
16	Bevacizumab	382.854	52,06	112.709	270.145	239,68%
17	Atazanavir	372.291	53,88	359.641	12.651	3,52%
18	Tenofovir	357,146	55,62	422,573	-65.427	-15,48%
19	Docetaxel	349,137	57,32	298,767	50,371	16,86%
20	Alglucosidasa-alfa	309,582	58,83	286,650	22,932	8,00%
21	Cloruro sódico	304,112	60,31	291,218	12,895	4,43%
22	Lamivudina	253,970	61,55	312,448	-58,478	-18,72%
23	Imipenem-cilastatina	245,211	62,75	197,386	47,824	24,23%
24	Efavirenz + emtricitabina + tenofovir	234,024	63,89		234,024	
25	Epoetina	230,634	65,01	268,499	-37,865	-14,10%
26	Bortezomib	228,329	66,13	173,577	54,752	31,54%
	Total	20.514.938		19.020.448	1.494.491	7,86%
	Total Biotech	9.751.954	47,54%	8.454.226	44,45%	15,35%

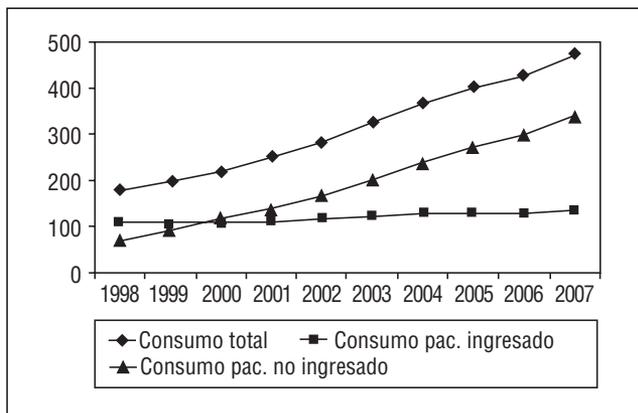
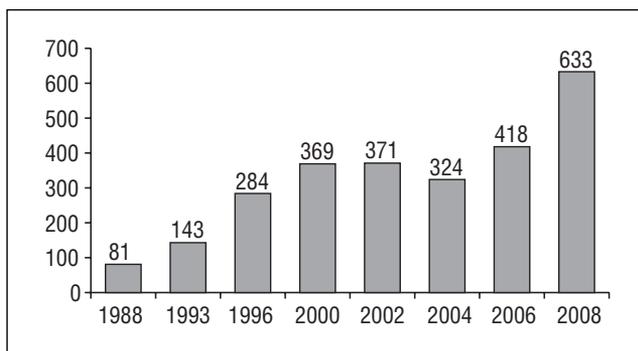
terminadas enfermedades, sin efecto sobre la etiología de la misma, con lo que su utilización se realiza tal y como se presenta la enfermedad, de forma crónica. Además, estos medicamentos difícilmente entran en competencia de precios<sup>15</sup> a pesar de ser, en muchos casos y como más tarde

comentaremos, alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).

En la tabla 3 podemos encontrar una comparativa del coste anual de tratamientos con diversos fármacos biotecnológicos.

**Tabla 3** Coste de algunos tratamientos con medicamentos de biotecnología

Fármaco	Coste anual (euros)
Imiglucerasa (enf. Gaucher; 60 mg/kg; 60 kg; 1 año)	345.600
Eculizumab (HPN)	356.000
Alglucosidasa alfa (enf. Pompe)	286.649
Agalsidasa-B (enf. Fabry)	172.320
Miglustat (enf. Gaucher; 100-300 mg/8 h)	86.943-260.829
Bevacizumab (en ca. colorrectal, 10,4 meses)	29.790
Bortezomib (12 meses)	60.800
Cetuximab (con irinotecán, en CCR, 16 semanas)	19.049
Infliximab (250 mg, anual, media de 3 años)	10.193
Abatacept (mantenimiento, 3 viales)	13.092
Adalimumab (artritis reumatoide)	13.450
Panitumumab (12,3 semanas)	12.467
Etanercept (25 mg/2 VXS)	12.840
Rituximab (artritis, 1-2 ciclos al año)	5.136-10.272
Omalizumab (300 mg/2-4 sem)	11.200-22.400
Tratamiento hepatitis C completo (INF + RBV 48 semanas)	8.977

**Figura 1** Consumo de medicamentos en Hospitales SSPA.**Figura 2** Medicamentos biotecnológicos en investigación. Adaptado de: Biotechnology Medicines in Development, Report 2008. Disponible en: <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>

Lo cierto es que este mercado está creciendo de forma espectacular y siempre con un incremento muy superior al crecimiento global del mercado farmacéutico. Algunos autores, basándose en informes de la asociación de empresas farmacéuticas *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PHRMA) indican que el mercado de los medicamentos de biotecnología supuso en 2004 menos de un 20% del mercado mundial pero que se espera pueda crecer hasta el 50% en el año 2010<sup>18</sup>.

El congresista norteamericano Henry A. Waxman, en su *Biosimilars 2007 Conference*<sup>14</sup>, comenta muchos aspectos de los aquí tratados. Así, habla de un crecimiento de este mercado en el año 2006 de un 20% mientras que el de medicamentos tradicionales creció en un 8%. Que los medicamentos de biotecnología son extremadamente caros, que el monopolio para estos fármacos es insostenible, que hasta Biotech, asociación de productores de medicamentos de biotecnología, ha abandonado el argumento de que los medicamentos “biogénicos” son una entelequia y que ahora llevan a cabo propuestas sobre incentivos a la investigación y desarrollo. En la conferencia también habla de patentes. Afirma que las empresas de biotecnología piden periodos de patente cada vez más largos con la excusa de que necesitan recuperar el dinero invertido en I + D + I y que, sin embargo, cuando se les ha pedido informes que demuestren dicha afirmación, nunca han sido capaces de presentar datos que sean mínimamente fiables.

En España ocurre igual que en Estados Unidos. Basta ver el crecimiento global del Consumo Farmacéutico Hospitalario del Servicio Andaluz de Salud (SAS) (fig. 1) y cómo el crecimiento de pacientes ingresados ha ido disminuyendo o manteniéndose mientras que el consumo de pacientes externos, donde se incluyen fundamentalmente a los medicamentos de biotecnología (incluidos los administrados en hospitales de día) y antirretrovirales, crece a unos niveles muy importantes<sup>19</sup>.

Y el futuro nos depara más medicamentos biotecnológicos. Según PHRMA, en 2006 había 418 medicamentos biológicos en varios estados de desarrollo y de ensayos clínicos<sup>20</sup>, mientras que en 2008 existen 633<sup>21</sup> (fig. 2). Como contrapunto, algunos de los más antiguos han perdido su patente o están a punto de hacerlo. Es curioso observar cómo la fecha de expiración de patentes es distinta en Europa que en Estados Unidos debido a la distinta legislación en cuanto a patentes, distintos momentos de registro y distinta consideración de algunos medicamentos como huérfanos (tabla 4).

En países donde el acceso a este tipo de medicamentos no es gratuito, este altísimo coste hace que existan pacientes que no puedan conseguir estos fármacos y en aquellos países con servicios sanitarios públicos, que estos puedan llegar a la bancarrota por el continuo crecimiento de la factura farmacéutica<sup>22</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que el acceso a los medicamentos depende de cuatro factores<sup>23</sup>:

- Selección racional y uso adecuado de los medicamentos.
- Precios asequibles.
- Posibilidad de financiación sostenida.
- Sistema de salud y aprovisionamiento fiable.

En países similares al nuestro, para poder seguir utilizando estos medicamentos y los nuevos biotecnológicos en un

**Tabla 4** Expiración de patentes de algunas especialidades en Europa y EE. UU.

Principio activo	Marca comercial	Laboratorio	Fecha de expiración de la patente (EMEA)	Fecha de expiración de la patente (FDA)
Factor VIII	Kogenate FS	Bayer		2005/2011
Factor VIIa	Novoseven	Novo Nordisk		2008/2011
Factor VIII-r	ReFacto	Wyeth		2014
Interleukina-2	Proleukin	Novartis	2007	2002/2012
Darbepoetina alfa	Amgen			2014
Eritropoyetina alfa	Epopen/Procrit/Eporex/Erypo	Amgen/Johnson & Johnson	Expirada	2012/2015
Eritropoyetina beta	Neorecormon	Roche/Wyeth/Chugai	Expirada	Expirada
Pegfilgrastim	Neulasta	Amgen		2015
Alefacept	Amevive	Astellas		2013
Etanercept	Enbrel	Wyeth/Amgen	2010	2012
Adalimumab	Humira	Abbott		2010
Infliximab	Remicade	Johnson & Johnson	2011	2018
Rituximab	Mabthera	Genetech/Roche	2013/2018	2015
Cetuximab	Erbix	Bristol-Myers Squibb	2010	2015
Trastuzumab	Herceptin	Genentech/Roche	2014	2014
Bevacizumab	Avastin	Roche	2019	2017
Interferón beta 1-a	Avonex, Rebif	Biogen, Serono	2008/2013	2012

Adaptado de: Ledford H. Biotech go generics: the same but different. Nature. 2007;449:274-6.

Biotechnology Healthcare august 2006 "Generis biotech products. Are the flood gates open? At whose expense?"

futuro, debemos actuar sobre dos factores. Uno, la selección de medicamentos para utilizar aquellos que muestren un mejor perfil de eficiencia y seguridad. Otro, no menos importante dado los elevados precios de los medicamentos biológicos, conseguir una disminución del coste de los mismos.

Esta disminución de precios puede conseguirse a través de tres procesos, todos ellos consistentes en introducir competencia en el mercado.

El primer proceso es, para medicamentos exclusivos, la llegada de genéricos y la puesta en competición con el original para la disminución de precios. Como ejemplos recientes tenemos el paclitaxel, el oxaliplatino o el levofloxacino, entre otros (tabla 5).

El segundo proceso podemos aplicarlo cuando existen en el mercado diversas moléculas que, aun siendo distintas, están autorizadas para una misma indicación y su eficacia y efectos secundarios son similares. Consiste en definir a cada grupo de moléculas con estas características como Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE), tal y como lo ha hecho el Grupo de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH) para la Evaluación de la Inclusión de Nuevos Medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de Referencia del Sistema Sanitario Público de Andalucía (GFTRSSPA). Las ATE pueden definirse como "medicamentos con moléculas distintas pero con actividades y efectos secundarios similares, con o sin ensayos clínicos comparativos, frente a una patología para cuyo tratamiento dichos medicamentos tienen la indicación autorizada".

Gracias a ello en la GFTRSSPA se definieron como ATE a grupos de medicamentos tales como los contrastes iodados de baja osmolaridad, las heparinas de bajo peso molecular, los factores estimulantes de colonias, los interferones pegilados (alfa 2a y alfa 2b) o las eritropoyetinas (alfa, beta y darbepoetina). Desde el año 2002 el SAS acogió esta definición para aplicarla a los concursos públicos, en nuestro caso

**Tabla 5** Disminución de precios en el mercado hospitalario al entrar en competencia medicamentos genéricos con especialidades de referencia

Medicamento	Precio año 2009	Precio año 2007	Incremento
Quetiapina 300 mg comp	0,8	2,34	-66%
Irinotecan vial 100 mg	30	83,47	-64%
Paclitaxel 100 mg	25	416	-92%
Levofloxacino 500 mg oral	1,1	2,75	-60%
Levofloxacino iv	4	30	-87%
Venlafaxina retard 75 mg	0,25	0,84	-70%
Vinorelbina vial 50 mg	45	76,4	-41%

iv: intravenoso.

de determinación de tipo y precio, lo que provocó la ruptura del mercado de forma que entraron en competencia las distintas moléculas, obteniéndose disminuciones de precio de cerca de un 90% en algunos medicamentos (tabla 6).

No somos los únicos. Quizá fuimos pioneros en el sistema público español pero la utilización del concepto de ATE es común y frecuente por parte de las compañías aseguradoras norteamericanas y por algunos de los responsables de agencias estatales pagadoras<sup>24</sup>.

Por último, para los medicamentos obtenidos por biotecnología existe, desde nuestro punto de vista, un tercer proceso que está entre los medicamentos genéricos y las ATE. Son los llamados en Europa medicamentos biosimilares, en Estados Unidos *Follow-on* o *Follow-on biologics* y en Canadá *Subsequent Entry Biologics*.

Los medicamentos biosimilares pueden definirse como fármacos de origen biotecnológico, actualmente proteínas

**Tabla 6** Disminución de coste tras competir una especialidad de referencia con sus ATE

Medicamento	Coste año 2000	Coste año 2008	% aumento del coste
Epoetina (coste/UI)	0,08712	0,01805	-79,28%
HBPM profilaxis de AR	2,70	0	-
Contrastes iodados (coste/gramo de yodo)	1,15	0,26	-77,39%
Interferón pegilado	200	143	-28,50%
Factor estimulante de colonias (301)	59,28	44,5	-25,00%
Hormonas de crecimiento (coste/mg)	22,4	18,487	-17,47%

recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMEA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que la patente ha expirado<sup>25</sup>.

La historia de los biosimilares es muy corta, siendo la EMEA la primera Agencia Reguladora que ha establecido todo un proceso de autorización para estos fármacos<sup>26</sup>. Fue en el año 2004 cuando el Parlamento Europeo aprobó la primera recomendación para la autorización de los medicamentos biosimilares<sup>27</sup>. A partir de aquí, en octubre de 2005 se aprueba la *Guideline on similar biological medicinal products*, también llamada *overarching guideline*<sup>28</sup>, que es una guía global sobre los requerimientos generales que debe cumplir un producto para que pueda ser considerado un biosimilar, fundamentalmente que sea un producto biológico cuyo medicamento de referencia haya sido aprobado con anterioridad por la EMEA y haya perdido la patente y que sea comparable al de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia. En junio de 2006 se publica la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*<sup>29</sup>, en la que se establecen los requerimientos de calidad generales. Además, se habla de la variabilidad de los productos de biotecnología y de la evolución de las técnicas analíticas. Se acepta que un biosimilar no sea idéntico al producto de referencia, pero con diferencias justificadas (cuanto mayor sea la diferencia, mayores requerimientos de datos clínicos y no clínicos requerirá el biosimilar para que sea aceptado). Prácticamente al mismo tiempo se publica la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical & clinical issues*<sup>30</sup>. En ella se indica la necesidad de aplicación de prácticamente todas las recomendaciones generales que se describen para el desarrollo preclínico de los medicamentos biológicos excepto los estudios de mutagenicidad y carcinogenicidad. También se expone la necesidad de llevar a cabo estudios de Farmacocinética y Farmacodinamia (PK/PD) comparativos con el de referencia. Se llega a comentar que, en determinados casos, los ensayos PK/PD pueden ser suficientes para demostrar comparabilidad clínica. En esta guía también se indica que, antes de su comercialización, deben aportarse datos de seguridad apropiados y presentar un programa de gestión de riesgos que contemple un plan de Farmacovigilancia. Comenta tam-

bién temas de inmunogenicidad aunque en abril de 2008 entró en vigor la *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived medicinal products*<sup>31</sup>, una guía específica para asegurar, al máximo posible, la no existencia de problemas inmunológicos. No obstante en la misma se vuelve a indicar que debe presentarse un plan de gestión de riesgos de acuerdo con la legislación vigente y con las guías de farmacovigilancia. Algo antes había entrado en vigor la última versión de la *Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non clinical and clinical issues*<sup>32</sup>.

Además de estas guías, la EMEA ha aprobado una específica para cada fármaco, eritropoyetina (actualmente en revisión), G-CSF, somatotropina, insulina<sup>33-36</sup> y acaba de aprobarse la de heparinas de bajo peso molecular<sup>37</sup>.

Por último, comentar que se encuentra en proceso de aprobación una guía específica de inmunogenicidad para anticuerpos monoclonales<sup>38</sup>.

Con estas guías y hasta ahora, la EMEA ha aprobado dos biosimilares de hormona de crecimiento, dos eritropoyetinas (con cinco marcas comerciales) y dos factores estimulantes de colonias<sup>39</sup> (con cuatro marcas comerciales). Ha rechazado un interferón alfa por no cumplir los criterios de biosimilitud exigidos<sup>40</sup>.

La aparición de estos medicamentos en el mercado provocará el mismo efecto que provocaron los genéricos. Así, la OMS, en una de las discusiones llevadas a cabo en la 55.ª asamblea de mayo de 2002<sup>23</sup>, concluyó que los estudios habían demostrado inequívocamente que la competencia de los medicamentos genéricos era el camino más efectivo para asegurar una perdurable reducción en los precios. Otro comentario surgido del Consejo de Ministros de la Unión Europea en 2002 indicó que la promoción de los genéricos podía tener un impacto importante en reducir los costes y crear un espacio para ayudar a pagar los nuevos fármacos innovadores. Más tarde, en abril de 2006, recién autorizado el primer biosimilar por la EMEA, la hormona de crecimiento omnitrope, el vicepresidente de la Comisión Europea de Empresas e Industria, Günter Verheugen, señaló: "Los medicamentos biosimilares ofrecen nuevas oportunidades tanto para el crecimiento de nuestra propia industria como para el control de los gastos de nuestros países en salud. No obstante, estos productos complejos deben cumplir con los mismos estándares rigurosos de calidad, seguridad y eficacia que cualquier otro medicamento, en beneficio de los pacientes europeos"<sup>41</sup>.

Vamos a tener en el mercado una serie de fármacos biotecnológicos que han sido comercializados tras un concienzudo proceso de desarrollo, de consistencia en la fabricación, de calidad en la misma, de análisis de similitud y de determinación de su farmacodinamia y de su farmacocinética (PK/PD) comparándolo con el de referencia. Además, han sido objeto de ensayos clínicos comparativos, de estudios que garantizan la no existencia de problemas de inmunogenicidad, hasta donde lo hace cualquier fármaco innovador y un plan de riesgos igual que cualquier otro innovador que cambia su proceso de fabricación, todo ello siguiendo las guías de la EMEA.

Sin embargo, estos fármacos son actualmente objeto de controversias que, sin tener fundamento científico, están poniendo trabas a su comercialización.

Se argumenta que los biosimilares son proteínas muy complejas, difíciles de fabricar, difíciles de copiar, difíciles de

purificar, difíciles de caracterizar, y que en biotecnología la molécula es el proceso. La respuesta es que la EMEA garantiza la consistencia de la fabricación, la biosimilitud con el de referencia, la actividad del mismo y la seguridad hasta donde cualquier nuevo innovador o hasta donde lo hace cualquier medicamento biotecnológico con patente cuando cambia su proceso de fabricación. Además, a los biosimilares se les pide y tienen ensayos clínicos comparativos, ensayos que en muchos casos no se llevaron a cabo para los originales o innovadores.

No puede asegurarse que estos fármacos no vayan a tener nunca un problema. La posibilidad existe, pero lógicamente con una probabilidad de ocurrencia igual a la de cualquier nuevo medicamento de biotecnología o a la de cualquier biotecnológico que habiendo estado en el mercado varios años modifica su proceso de producción.

### Intercambio terapéutico o *switching*

Existe un gran debate acerca del intercambio terapéutico o *switching* de medicamentos de biotecnología por medicamentos biosimilares. Tal como irá surgiendo de los datos que aportaremos más adelante consideramos que no existen datos científicos que apoyen que el intercambio terapéutico entre medicamentos biotecnológicos, incluyendo los biosimilares, conlleven problemas de seguridad para el paciente.

Por otro lado hay que señalar que es sorprendente que la discusión nazca ahora, con la aparición de los biosimilares y no se haya producido antes, cuando un nuevo medicamento biológico salía al mercado y los tratamientos se intercambiaban, por causas no siempre achacables a la bondad del producto, a su eficiencia o la mejora del paciente. Los ejemplos más claros los tenemos con los tratamientos con eritropoyetina alfa, beta y darbepoetina, con el filgrastim y el filgrastim pegilado y con las insulinas humanas y los análogos de la insulina.

Para intentar aproximarnos al conocimiento de la realidad, vamos a describir la base científica en la que se basa el problema, esto es, la inmunogenicidad, a exponer la posición de los organismos oficiales, a discutir qué aportan los datos científicos sobre distintos grupos de medicamentos susceptibles de intercambio terapéutico, a exponer qué se lleva haciendo en Andalucía desde el año 2002 y qué actuaciones hemos llevado a cabo en mi centro de trabajo, el Hospital Universitario de Valme de Sevilla.

### El caso de la inmunogenicidad

Algunos autores coinciden en que el problema con los medicamentos biosimilares y su intercambiabilidad con el de referencia proviene de la posible existencia de problemas inmunológicos<sup>41-44</sup>. No obstante, esta situación también se produce cuando se intercambian dos medicamentos biotecnológicos que sean ATE, cuando se intercambia uno de primera generación por otro de segunda (por ejemplo, darbepoetina por eritropoyetina alfa o filgrastim pegilado por filgrastim) o cuando se intercambia un biológico innovador por el mismo biológico que haya modificado su proceso de fabricación.

Las reacciones inmunológicas a los preparados biológicos pueden ser agudas, tales como anafilaxia, exantema, urtica-

ria, angioedema y enfermedad del suero, principalmente y otras, a más largo plazo, que se producen después de muchas administraciones<sup>44</sup> (normalmente después de más de un año) y que están mediadas por anticuerpos que pueden ser, o no, neutralizantes. Las primeras suelen ser reacciones inmediatas a la infusión y, excepto en el caso de alergia grave y angioedema, los fármacos se manejan con premedicación que incluye paracetamol y antihistamínicos. En los casos graves estas reacciones pueden impedir, desde la segunda o tercera administración del fármaco, la repetición del tratamiento por la severidad de la reacción. En algunos casos de alergia grave los pacientes incluso han podido llevar a cabo tratamientos de desensibilización al medicamento.

Respecto a la producción de anticuerpos neutralizantes, que es el problema que pudiera relacionarse con el intercambio, hay que tener en cuenta que en la mayor parte de los casos la presencia de los mismos tiene poca o ninguna consecuencia<sup>42</sup>. Sin embargo, en otros, no sólo pueden disminuir la eficacia del medicamento sino que, en algún caso, pueden reaccionar con la propia molécula endógena provocando serios efectos adversos<sup>45</sup>. La probabilidad de crear anticuerpos, así como su repercusión clínica, varían con el tipo de molécula<sup>46</sup> (tabla 7), su secuencia aminoacídica y glucídica, el tipo de plegamiento, la existencia de impurezas tales como contaminantes y adyuvantes, el estado de agregación y la vía, frecuencia y dosis de administración<sup>42,43</sup>. Otros factores que influyen en la aparición de RAM de tipo inmunológico son la idiosincrasia o predisposición genética del propio paciente, la enfermedad de base, los tratamientos concomitantes y la posible sensibilización anterior al producto en cuestión o a productos similares<sup>42</sup>.

La aparición de estos eventos adversos de tipo inmunológico puede predecirse con cierto grado de aproximación a través de análisis físico-químicos (determinación de epítomos de células T), de algoritmos informáticos (análisis de secuencia y predicción de epítomos de células T), de determinación de inmunogenicidad en modelos animales (ratones, monos y ratones transgénicos) y de ensayos clínicos en humanos<sup>33,46</sup>. En estos dos últimos se determina el tipo de anticuerpos producidos por inmunoensayo, radioinmunoprecipitación, resonancia de plasma superficial (plasmon resonancia), técnicas de Western Blot (*immunoblotting*) y bioensayos que son esenciales para determinar si los anticuerpos producidos son neutralizantes o no<sup>44-47</sup>. Todos estos ensayos, llevados a cabo con una estrategia adecuada, pueden aportar luz sobre la capacidad de la molécula analizada para producir problemas inmunológicos.

No obstante, en algunos casos, hay sólo un pequeño porcentaje de pacientes que producen anticuerpos y una subpoblación de éstos es la que produce anticuerpos neutralizantes. En estos casos, sólo un adecuado plan de gestión de riesgos y de farmacovigilancia posterior a la comercialización puede detectarlos. Pero no sólo para los biosimilares sino para todo aquel fármaco biotecnológico nuevo que sale al mercado o para cualquier otro que estando en el mercado modifica su proceso de producción e incluso de envasado<sup>31,32</sup>.

Esto es lo que la EMEA, a la hora de autorizar cualquier medicamento biotecnológico, intenta asegurar a través de sus guías, que el medicamento biosimilar, el nuevo de biotecnología o aquel no nuevo pero que ha modificado su pro-

**Tabla 7** Aparición de anticuerpos neutralizantes y su repercusión clínica

Tipo de proteína	Proteína	Origen	Anticuerpos	Anticuerpos neutralizantes	Consecuencias clínicas
Humana	Factor VIII	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	Glucocerebrosidasa	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	Hormona foliculo estimulante	Natural	No	No	Ninguna
No humana	Insulina	Natural	Sí	Sí	Raramente pérdida eficacia
	Calcitonina	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
Homólogos a proteínas nativas	Interferón alfa 2a	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	GM-CSF	DNAr	Sí	Sí/no	
	G-CSF	DNAr	Raramente	No	Ninguna
	Interferón-beta	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	EPO	DNAr	Sí	Sí	PCRA
	IL-2	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia
Variación de la secuencia	Interferón-beta	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia

PCRA: aplasia pura de células rojas.

ceso de producción tenga las mayores garantías posibles de que su administración es segura.

### La posición de la FDA

La FDA ha autorizado la comercialización como medicamentos *follow-on* (equivalentes a los biosimilares en Europa) de algunas moléculas con una larga trayectoria de uso como la hormona de crecimiento, la insulina, la calcitonina o la hialuronidasa<sup>15,50</sup> (en este último caso aunque las estructuras proteicas son diferentes), no sin una batalla legal previa<sup>48</sup>, a través del acta de la *Food and Drug and Cosmetic Agency* (FDCA), que contempla la posibilidad de que estos fármacos, por su antigua regulación, puedan ser autorizados de forma muy similar a los genéricos. Pues bien, aunque la FDA los haya aprobado, no les ha dado autorización como intercambiables. En EE. UU., la intercambiabilidad es un término que se utiliza para describir una situación en la que dos productos tienen datos científicos que demuestran convincentemente que ambos tienen una composición molecular idéntica (puede variar la sal en la composición), que pueden ser sustituidos con seguridad uno por el otro, que tienen la misma respuesta biológica y que no provocan reacciones adversas tales como respuestas inmunes. Es lo que en España definimos como medicamentos bioequivalentes. Con las proteínas, hasta ahora, la FDA no ha determinado cómo puede establecerse la intercambiabilidad de estas moléculas<sup>17,24,49</sup>.

Sin embargo, el congresista Henry A. Waxman en la conferencia sobre biosimilares que llevó a cabo en septiembre de 2004 afirmó que los científicos de la FDA, cuando han sido preguntados por el Congreso Norteamericano, han asegurado que es factible la creación de un proceso abreviado para la aprobación de medicamentos *follow-on* que sean seguros y efectivos y que, con estudios apropiados de inmunogenicidad, será posible establecer la intercambiabilidad de los biológicos, empezando por los más sencillos y progresando, con el tiempo, a los más complejos. Por último, el congresista afirmó que la postura oficial de la administración Bush contradecía el punto de vista de los científicos de la FDA,

que la posición oficial es mucho más negativa que la de los científicos y que esto no es más que otro ejemplo de politización de la FDA<sup>14</sup>.

Algunos directivos de la FDA han declarado en el Congreso Norteamericano que serían necesarios ensayos clínicos en los que se intercambiaran varias veces de producto a los pacientes para poder asegurar que dos fármacos son intercambiables<sup>50</sup>.

Actualmente, el debate está centrado en los años de exclusividad que deben tener estos medicamentos cuando salen al mercado. Mientras las empresas de biotecnología proponen que sea más de 12 años, las empresas de genéricos consideran que debería ser de 5 años como para el resto de medicamentos no biotecnológicos<sup>51</sup>.

### La posición de la EMEA

La EMEA, en su documento *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)*<sup>4</sup>, dice textualmente: “Ya que el medicamento biosimilar y el de referencia son similares pero no idénticos, la decisión de tratar a un paciente con el de referencia o con el biosimilar debe ser tomada siguiendo la opinión de un cualificado profesional de la salud”.

Referente a la inmunogenicidad, en su documento *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*<sup>31</sup>, la EMEA indica, cuando habla de los factores que pueden afectar la respuesta inmune, que: “La previa exposición a proteínas similares o relacionadas puede ayudar a una presensibilización y causar una respuesta inmune. Para ciertas proteínas utilizadas como terapia de reemplazo, terapias previas pueden haber inducido reacción cruzada a través de anticuerpos o memoria inmunológica que afectan a las siguientes terapias”.

Esto es, si un paciente se ha sensibilizado a una proteína, la administración de la misma proteína provocará una respuesta inmune mediada por anticuerpos preexistentes o por anticuerpos inducidos por memoria inmune. Si la molécula no es la misma, sino parecida, puede haber reacción cruzada con ésta.

Por otro lado, el director ejecutivo de la EMEA, Thomas Lönngren, ha comentado públicamente: “No es posible poder garantizar que un biosimilar sea intercambiable y esta sustitución es una competencia que debe ser tomada, probablemente, a nivel nacional”<sup>52</sup>.

### La posición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS)

La AEMyPS, en septiembre de 2007, modificó la Orden de 28 de mayo de 1986<sup>53</sup> por la que se recogen los medicamentos que no pueden ser sustituidos en la dispensación por las oficinas de Farmacia e incluyó entre los medicamentos no directamente sustituibles por el farmacéutico a los medicamentos biotecnológicos.

Para ello publicó la ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre<sup>54</sup>, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio<sup>55</sup>, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Pues bien, por un lado, la orden se refiere al artículo 86.4 de la ley de garantías, artículo que se encuadra dentro del título VI, del uso racional de los medicamentos, capítulo IV, del uso racional del medicamento en las oficinas de farmacia.

Por otro, sustituye a la Orden de 28 de mayo de 1986 que se refiere a Oficinas de Farmacia. Queda claro, por tanto, que se refiere, según la ley, a la sustitución por el farmacéutico de Oficina de Farmacia. Además, en esta Orden se incluye a los medicamentos de especial control médico, previamente legislados en la Orden de 13 de mayo de 1985<sup>56</sup>, referida al control de este tipo de medicamentos en el ámbito de las Oficinas de Farmacia.

En los hospitales la política de utilización de medicamentos es llevada a cabo por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT) por lo que no tiene ningún sentido el intento de aplicación de esta normativa en el ámbito hospitalario.

No obstante, existe una carta enviada a título personal por la directora de la AEMyPS al Presidente de Farmaindustria en la que se pone en cuestión la no aplicabilidad de la norma a los farmacéuticos de hospital.

Existe posteriormente otra carta, enviada por la directora general de Farmacia y productos sanitarios dirigida al presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la que se posiciona contra lo manuscrito por la directora de la AEMyPS, indicando que la Dirección General de Farmacia considera que el ámbito de aplicación del artículo 86.4 está específicamente circunscrito a la oficina de farmacia.

### Publicaciones sobre intercambio

Un análisis de las publicaciones científicas tras una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras clave *drug switching*, *biological drug switching* y *biological therapeutic interchange* produjo pobres resultados.

La búsqueda, limitada a los últimos 10 años, con las palabras clave *drug switching* nos devolvió 2.639 documentos de los que 574 eran revisiones. Si el término incluido era *biological drug switching*, el número de documentos obtenidos era 233, de los que 53 eran revisiones. Aunque existían varios documentos referentes a tratamientos con anti-TNF, sólo

encontramos dos relacionados con el intercambio terapéutico en otros medicamentos de biotecnología. También se obtuvieron pobres resultados con el término *biological drug interchange*.

Por tanto, respecto al intercambio terapéutico en medicamentos biológicos, prácticamente no existen datos objetivos. No hay, actualmente, nada publicado, a excepción del *switching* en medicamentos anti-TNF, que nos hable científicamente del intercambio entre fármacos de biotecnología.

Por ello creo que es lícito preguntar si es sólo el principio de precaución el que nos mueve a tener tanto cuidado con el intercambio terapéutico entre fármacos biotecnológicos y biosimilares y también el por qué no ha ocurrido lo mismo cuando salió al mercado la eritropoyetina beta o la darbepoetina o por qué no tenemos el mismo principio de precaución cuando cualquier biotecnológico cambia su proceso de fabricación y por qué no nos enteramos cuando esto ocurre.

Como ejemplo, podemos citar los cambios que se han ido produciendo en los procesos de fabricación de la darbepoetina. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/129901en8b.pdf>

Al encontrar escasas publicaciones científicas sobre el intercambio terapéutico entre fármacos de biotecnología, hemos recopilado publicaciones sobre aquellos casos de intercambio terapéutico que consideramos más significativos y que de manera indirecta nos puedan aportar alguna información al respecto.

### El caso de las hormonas de crecimiento

Como hemos comentado al inicio, la aparición de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes que recibían hormonas de crecimiento proveniente de hipófisis de cadáveres estimuló la investigación para el desarrollo de una hormona de crecimiento de origen recombinante.

La primera hormona, sintetizada en 1985, fue una hormona de crecimiento con un residuo adicional de metionina en el grupo amino final. Desarrollos posteriores consiguieron obtener de *E. coli* y de células de mamíferos hormonas de crecimiento idénticas a la hormona natural<sup>57</sup>. La producción de anticuerpos durante el tratamiento fue un problema con la hormona proveniente de la extracción de hipófisis y con la que tenía el residuo de metionina. La hormona idéntica a la natural no produce anticuerpos o si los produce lo hace en pequeñas cantidades en función de la preparación comercial<sup>58-60</sup>.

La hormona de crecimiento es una proteína relativamente sencilla, bien caracterizada, no glicosilada y sobre la que existe un amplio historial de seguridad y de eficacia<sup>36,49,50,61</sup>. Sobre estas cuestiones hay un gran consenso a nivel mundial. Por ello ha sido el primer biosimilar que la EMEA ha aprobado así como el primer follow-on autorizado por la FDA.

Dado que la hormona había perdido la patente hacía muchos años, los fabricantes sólo tenían patentes de fabricación y de indicación, existiendo en el mercado europeo cinco marcas comerciales con muchas indicaciones comunes y algunas distintas entre unas y otras.

En España, debido al coste de las hormonas de crecimiento el INSALUD creó en 1989<sup>62</sup> una comisión encargada de la

autorización de cada uno de los tratamientos. Una vez que las competencias sanitarias fueron transferidas, las distintas CCAA crearon a su vez sus propias comisiones, constituyéndose en Andalucía en el año 1992<sup>63</sup>. En abril de 2005, dado el potencial desvío para uso ilícito, las hormonas de crecimiento pasaron a ser de uso hospitalario y a dispensarse desde los hospitales<sup>64</sup>.

En 2006, las hormonas de crecimiento fueron definidas por la Comisión Central de Farmacia del SAS como ATE, entraron en competencia en los concursos públicos de determinación de tipo y precio y se llevaron a cabo intercambios terapéuticos entre hormonas en algunos hospitales andaluces. Aunque es cierto que, en algunos casos, las precauciones de las fichas técnicas varían, fruto de las distintas líneas celulares de las que proceden, en la mayor parte de los pacientes pueden ser utilizadas con la única restricción de la indicación autorizada en ficha técnica.

### El caso de las insulinas

El caso de las insulinas es, hasta cierto punto, similar al de las hormonas de crecimiento. La insulina es una molécula sencilla, no glicosilada, con escasos problemas de inmunogenicidad. En todo caso, y con las insulinas recombinantes (la insulina de origen porcino era más inmunógena), la producción de anticuerpos no parece incrementar las necesidades de administración del fármaco<sup>65</sup>. La EMEA ha aprobado una guía específica para su autorización como biosimilar y la FDA ha aprobado una insulina como *follow-on*, de forma similar a la hormona de crecimiento, aunque actualmente no existe ninguna autorizada.

En nuestro país, y en muchos países de nuestro entorno, las empresas comercializadoras de insulinas están modificando el mercado de forma que están introduciendo los análogos de insulina y retirando, antes de que aparezcan en el mercado los biosimilares, sus propias insulinas humanas. Para cuando una insulina biosimilar quiera llegar al mercado, su uso será prácticamente nulo pues la mayor parte de pacientes estarán siendo tratados con los análogos.

En la actualidad a un gran número de pacientes se les ha cambiado el tratamiento de insulina rápida, NPH o mixtard a insulina glargina, lispro, detemir, aspart o glulisina, en muchos casos sin que exista un claro beneficio para los pacientes en términos de mejora de la hemoglobina glicosilada (ni, claro está, beneficio en mortalidad) ni incluso en términos de comodidad para el paciente.

### El caso de los anti-TNF

En los tratamientos con anti-TNF el *switching* se realiza fundamentalmente por la pérdida de eficacia o por la aparición de efectos adversos de un anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria<sup>66,67</sup>. Centrándonos en la artritis reumatoide, hay experiencias de *switching* entre infliximab y adalimumab.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino dirigido contra el factor de necrosis tumoral. Contiene aproximadamente un 30% de la secuencia de aminoácidos en la cadena variable de origen murino que es la que se une específicamente y con alta afinidad al factor de necrosis tumoral alfa humano, inactivándolo. En cuanto a la inmunogenicidad, entre un 4 y un 14% de pacientes en

tratamiento concomitante con infliximab y un medicamento inmunosupresor desarrollaron anticuerpos, mientras que si no tenían el tratamiento inmunosupresor el porcentaje aumentaba hasta el 24%. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia<sup>68</sup>.

Adalimumab es un anticuerpo recombinante similar al de origen humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral humano. En pacientes con artritis reumatoide, al igual que en caso de infliximab, el porcentaje de aparición de anticuerpos es mayor cuando a los pacientes se les administra adalimumab sin inmunosupresores (12,4%) que cuando están en tratamiento concomitante con metotrexate (0,6%). La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab<sup>69</sup>.

Para adalimumab se han publicado tres estudios<sup>70-72</sup> observacionales en los que se evaluó su eficacia en pacientes que habían suspendido su tratamiento con etanercept o infliximab por ineficacia o efectos secundarios. En los tres se observaron tasas de respuestas altas aunque menores que para pacientes tratados de novo.

En este tipo de patología, es habitual que los pacientes sean cambiados de un fármaco a otro buscando principalmente la eficacia del tratamiento. El *switching* no ha mostrado en ningún caso mayor número de efectos adversos.

### El caso de las eritropoyetinas

El caso de las reacciones inmunes a las eritropoyetinas es el ejemplo que más ha sido utilizado por la industria de biológicos con patentes y por parte de la comunidad científica para poner sobre aviso a los prescriptores sobre los efectos adversos que pueden acarrear la prescripción de medicamentos biosimilares y el *switching* del medicamento biosimilar por el de referencia.

Entre 1988 y 1998 se comunicaron tres casos de aplasia pura de células rojas (PCRA) en pacientes que habían estado en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. Los tres casos estaban provocados por anticuerpos anti-eritropoyetina que no sólo inhibían la acción de la eritropoyetina recombinante sino que también actuaban frente a la eritropoyetina endógena del paciente<sup>73</sup>.

Desde enero de 1998 hasta septiembre de 2003 se registraron en el Sistema de Recogida de Reacciones Adversas Norteamericano 448 casos de PCRA, de los que 208 pudieron confirmarse como provocados por la administración de eritropoyetina recombinante en pacientes en tratamiento por insuficiencia renal<sup>74</sup>. El 58% de los casos eran de Europa, el 13% de Canadá, el 6% de Australia y el resto de diversos países incluyendo EE.UU. En 197 de los 208 casos, el agente causal sospechoso fue la eritropoyetina alfa fabricada por Ortho. De estos 197 casos, 179 estaban en tratamiento con dicho fármaco cuando se diagnosticó la primera falta de eficacia de la eritropoyetina. En 152 casos fue la única eritropoyetina administrada. La eritropoyetina beta fue co-sospechosa en 40 casos, siendo sólo en tres casos la única eritropoyetina administrada. De los 10 casos en los que la darbepoetina estaba involucrada, en ninguno había sido la

única administrada. La eritropoyetina omega fue utilizada en cuatro pacientes; en tres había otras eritropoyetinas involucradas y en 1 había sido la única administrada. De todos los pacientes, a 190 se les había administrado por una sola vía de administración. De ellos 164 se trataron únicamente por vía subcutánea y 26 por vía iv.

En España, un estudio de casos en el año 2005 recoge 12 casos de PRCA, de los que 10 habían estado en tratamiento sólo con eritropoyetina alfa, uno con alfa y beta y otro con alfa y darbepoetina<sup>75</sup>.

Estos hechos coincidieron, local y temporalmente, con el cambio de método de fabricación de la eritropoyetina alfa del laboratorio Ortho, fabricante para Europa, Canadá y Australia de eritropoyetina alfa. Para cumplir con los requisitos de la EMEA y eliminar el riesgo de contagio de la enfermedad espongiforme bovina, en la fabricación de la eritropoyetina alfa Eprex n.r., fabricada por el laboratorio Ortho, se eliminó la albúmina que actuaba como estabilizante de la preparación y se sustituyó por polisorbato 80 y glicina. Además se modificó la forma farmacéutica de la misma, envasándose en jeringas precargadas.

Una vez constatados estos hechos, las autoridades sanitarias prohibieron la administración de esta marca específica de eritropoyetina por vía subcutánea, dejando sólo autorizada la vía intravenosa. Esta acción provocó la disminución drástica del número de PCRA detectadas. Más tarde, en 2003, el fabricante cambió las jeringas que contenían el émbolo de caucho por otras con recubrimiento de teflón. Esto, junto con cambios en el manejo del producto y en su almacenamiento, han conseguido que la incidencia disminuya y que, aunque en ficha técnica se recomiende su utilización vía intravenosa, también se indique que puede administrarse por vía subcutánea<sup>76</sup>.

De estos hechos, utilizados en todas las publicaciones sobre biosimilares para destacar el potencial de peligrosidad por reacciones inmunológicas a las proteínas, cabe destacar desde el punto de vista que nos ocupa que:

- El 77% de los pacientes con PCRA habían recibido exclusivamente la eritropoyetina alfa de Ortho.
- Que en el 95% de los casos la causa sospechosa de provocar la PCRA fue la eritropoyetina alfa de Ortho.
- Que en la revisión de datos en España los 12 pacientes habían estado en tratamiento con la eritropoyetina alfa y 10 únicamente con este fármaco.
- Que en ningún caso la producción de anticuerpos fue asociada a *switching* entre distintas eritropoyetinas.
- Que, según algunos directivos de la empresa Momenta especializada en análisis de proteínas, existe la posibilidad de que se hubieran detectado agregados, posibles responsables de la inmunogenicidad, si se hubiesen utilizado los métodos analíticos adecuados<sup>61</sup>.
- Por último hay que indicar que hay un caso publicado de aparición de PRCA en un paciente que cambió su tratamiento de darbepoetina a eritropoyetina beta<sup>77</sup>.

Por tanto parece estar claro, y no hay que olvidar que el problema lo produjo un cambio en la fabricación de un medicamento bajo patente, que no hay ningún dato que avale ningún problema con el *switching* y que existen indicios o al menos declaraciones de que la situación podría haberse de-

tectado de haber utilizado o podido utilizar las técnicas analíticas adecuadas.

## El caso del factor VIII recombinante

A pesar de que cuando se habla de biosimilares no se habla en ningún caso de hemofilia ni de factor VIII recombinante, es en este tipo de patología y con este tipo de fármacos donde se producen los mayores porcentajes de creación de anticuerpos inhibidores, es aquí donde se han producido el mayor número de intercambios entre medicamentos de origen biológico y biotecnológico y también es aquí donde mejor están documentados el *switching* y los efectos secundarios producidos al cambiar de preparado antihemofílico.

Como comentábamos al principio de este texto, durante finales de los años 70 y durante toda la década de los ochenta, muchos pacientes hemofílicos fueron contagiados de sida y de hepatitis C y B por haber recibido factor VIII y factor IX que eran fabricados con plasma recogido, procesado y fabricado originariamente en Estados Unidos<sup>9</sup>.

Este hecho hizo necesaria la pasteurización de dichos factores para eliminar al máximo la posibilidad de transmisión de partículas infecciosas. La administración de algunos de estos tipos de preparados, tratados con calor, se asoció con un incremento en el porcentaje de pacientes con inhibidores al factor VIII<sup>78</sup>. Más tarde, el perfeccionamiento de los procesos de pasteurización, la aparición de la doble inactivación viral, la inactivación con solvente detergente, la nanofiltración, y los procesos cromatográficos de purificación ayudaron a disminuir la transmisibilidad de partículas infecciosas y a la normalización del porcentaje de pacientes en los que aparecían inhibidores.

La necesidad de encontrar productos que disminuyeran al máximo la posibilidad de transmisión de partículas infecciosas llevó al desarrollo y puesta en el mercado de diversos productos biotecnológicos que los podemos encuadrar bajo el nombre de factores VIII recombinantes: Kogenate n.r., Recombinate n.r., Helixate n. r. y Octanate n.r., todos con el principio activo octocog alfa y Refacto n.r. con el principio activo moroctocog<sup>79</sup>.

Kogenate, Recombinate, Octanate y Helixate no aparecen actualmente, como tales, en la lista de productos autorizados por la EMEA. Aparecen variantes de estos productos, libres de albúmina, como más adelante veremos.

Kogenate, nombre comercial del principio activo octocog alfa, es una glucoproteína secretada por células de riñón de crías de hámster sometidas a ingeniería genética. La proteína purificada contiene 2.332 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 265 kD antes y más de 300 kD después de un proceso de glicosilación (contiene el dominio B). Desde hace poco tiempo la EMEA ha autorizado el producto Kogenate Bayer, libre de albúmina<sup>80</sup>.

Helixate era un producto igual a Kogenate. Desde hace unos 2 años, la EMEA autorizó el llamado Helixate NexGen proveniente de Helixate pero que está libre de albúmina<sup>81</sup>.

Recombinante era similar a Kogenate pero proviene de una línea celular de ovario de hámster Chino (CHO). Desde hace poco tiempo la EMEA ha autorizado el producto Advate n.r., libre de albúmina<sup>82</sup>.

ReFacto n.r. es la marca comercial del principio activo moroctocog alfa, que es una glucoproteína secretada por

células derivadas de una línea celular de CHO. La proteína purificada posee 1.438 aminoácidos y tiene una secuencia de aminoácidos comparable con la forma de 90 + 80 kDa del factor VIII (a diferencia del octocog, el dominio B está suprimido). Sobre esta base se realizan modificaciones post-transcripcionales que la hacen similar a la molécula plasmática. Desde hace dos años se encuentra en el mercado una modificación del fármaco, Refacto AF, que está exento de albúmina<sup>83</sup>.

Todos estos productos eran fabricados inicialmente con albúmina como estabilizante durante parte del proceso de producción. Posteriormente se eliminó la albúmina del proceso de fabricación cambiando por tanto el proceso de manufacturado. Han existido muchos procesos y muchos cambios en los tratamientos de los pacientes.

En España, la mayor parte de los pacientes hemofílicos han pasado de estar tratados con factores de origen plasmático a factores de origen recombinante. En muchos casos ha habido desabastecimiento del mercado y los pacientes han tenido que pasar de un producto recombinante a otro. Han existido, por tanto, multitud de intercambios de tratamientos en estos pacientes.

En Andalucía y probablemente en el resto de España y Europa, la mayor parte de pacientes en tratamiento con factor VIII recombinante han pasado automáticamente a estar en tratamiento con productos libre de albúmina. Hasta la fecha no conocemos ninguna publicación donde se analicen los resultados de estos últimos tipos *switching*.

Los datos científicos hasta ahora publicados que analizan la existencia o no de efectos secundarios provocados por el *switching* provienen de los resultados de una revisión de cinco ensayos clínicos en los que los pacientes cambiaron de factor VIII de origen plasmático a factor VIII de origen recombinante, de una cohorte de 478 pacientes canadienses que en un momento determinado pasaron, prácticamente a la vez, de estar tratados con factor VIII de origen plasmático a factor VIII de origen recombinante, del estudio de otra cohorte de 93 pacientes irlandeses que pasaron de estar tratados con moroctocog a octocog y del estudio de otra cohorte de 316 pacientes en la que no hubo intervención, observándose los resultados producidos en función de los diversos tratamientos que recibieron los pacientes.

En la revisión de 5 ensayos clínicos llevada a cabo por Scharrer y Ehrlich en 2001<sup>84</sup>, en los que 300 pacientes pasan de estar tratados con factor VIII de origen plasmático a factor VIII recombinante, encuentran que sólo 1 paciente desarrolló inhibidores.

En la cohorte canadiense<sup>85</sup>, la más extensa y exhaustivamente seguida hasta el momento, se siguieron a 478 pacientes que durante 1994 cambiaron su tratamiento de factor VIII de origen plasmático a factor VIII de origen recombinante, incluyéndose en un programa de seguimiento intensivo. Después de 1 año no se había recogido ningún incremento en la incidencia de desarrollo de inhibidores.

En la cohorte irlandesa<sup>86</sup> se cambiaron a 93 pacientes en tratamiento con factor VIII recombinante proveniente de células de ovario de hámster chino (recombinante) a factor VIII recombinante proveniente de células de riñón de crías de hámster (Kogenate o Helixate). Las conclusiones a las que se llegó con el seguimiento de estos pacientes fueron las siguientes:

- De los 93 pacientes a los que se les cambió el tratamiento uno desarrolló, de novo, un bajo título temporal de inhibidores.
- Los datos son consistentes con ensayos clínicos previos en los que se cambió el tratamiento a pacientes previamente pretratados a factor VIII recombinante, octocog.

En el estudio de la cohorte CANAL<sup>87</sup> en el que se siguió a 316 pacientes con hemofilia severa nacidos entre los años 1990 y 2000 y en los que no hubo intervención se encontró que:

- El riesgo de desarrollar inhibidores no fue claramente menor en los pacientes tratados con factor VIII de origen plasmático que en aquellos tratados con factor VIII de origen recombinante.
- Comparados con los pacientes que recibían factor VIII recombinante, el riesgo de desarrollo de inhibidores fue similar entre los pacientes que recibían factor VIII con altos títulos de Factor Von Willebrand y menor entre los que recibían factor VIII plasmático con bajos títulos de Factor Von Willebrand.
- Parece existir un ligero incremento del riesgo, no estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con factor VIII recombinante con delección del dominio B (morocog alfa) que en aquellos tratados con factor VIII recombinante completo (octocog alfa).
- Entre los 2 tipos de octocog (derivado de ovario o de células de riñón), el riesgo fue similar.
- El riesgo de desarrollar inhibidores no fue incrementado después del *switching* de un factor VIII a otro.

Por último, no podemos olvidar la modificación que ha sufrido la ficha técnica de algunos factores VIII recombinantes y que indica que “se han dado casos de desarrollo de inhibidores (de bajo título) en pacientes en los que se había realizado un cambio de tratamiento de un factor recombinante a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que habían tenido previamente una historia de desarrollo de inhibidores”<sup>80-82</sup>.

Como conclusión creo que podemos indicar que no existe ningún dato que implique un incremento del desarrollo de inhibidores con el *switching* de un factor VIII a otro. Sí parece que cada tipo de factor VIII, por sí mismo, pueda tener distinta capacidad de provocar el desarrollo de inhibidores pero, en todo caso, esta diferencia parece ser baja.

### Qué hemos hecho en Andalucía

Como comentamos en un principio, en el año 2002 la Comisión Central de Farmacia de los SSCC del SAS adoptó la definición de Alternativas Terapéuticas Equivalentes llevada a cabo por el Grupo de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria para la Evaluación de la Inclusión de Nuevos Medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de Referencia del Sistema Sanitario Público de Andalucía<sup>88</sup>. Desde ese momento, la Comisión Central ha definido como ATE los siguientes grupos de medicamentos:

- Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- Contrastes Iodados de Baja Osmolaridad.

- Interferones Pegilados para el tratamiento de la hepatitis C.
- Eritropoyetinas, alfa, beta y darbepoetina.
- Inhibidores de la bomba de protones.
- Antiácidos.
- Factores estimulantes de colonias, filgrastim y lenogastim.
- Estatinas.
- Hormonas de crecimiento.

Hasta el momento y desde 2002, las distintas Comisiones de Farmacia de los distintos hospitales han ido reafirmando estas definiciones, llevándose a cabo los procedimientos negociados reglados de adquisición, adjudicándose a la oferta que, en su conjunto, fuese más ventajosa para el hospital y obteniendo disminuciones de precios muy importantes.

### Qué hemos hecho en nuestro hospital

En nuestro hospital, consideramos conveniente que la Comisión de Farmacia y Terapéutica, como órgano encargado de asesorar a la dirección médica en cuanto a la política de medicamentos del hospital, se pronunciara sobre estos temas. Así y tras discusiones específicas en cada grupo de medicamentos, dicha Comisión ha aprobado la definición como ATE de todos los grupos de medicamentos antes citados, autorizando su adquisición a través de procesos reglados de contratación administrativa. De esta forma, hemos puesto a competir a todas las ATE obteniendo, en 2008, las disminuciones de precio que se indican en la tabla 6.

Hasta el momento, y teniendo en cuenta que no tenemos unidades de hemodiálisis, no hemos tenido conocimiento de ningún problema de efectos secundarios por *switching* entre los distintos tipos de preparados. Entre los medicamentos de biotecnología que se han intercambiado a los pacientes están las epoetinas, los interferones pegilados para el tratamiento de la hepatitis B, heparinas de bajo peso molecular y hormonas de crecimiento.

### Conclusiones

El consumo en los medicamentos de biotecnología se va incrementando cada año muy por encima del IPC y muy por encima de lo que ocurre con el resto de medicamentos. En la actualidad suponen un gran gasto para los hospitales, donde la mayor parte de estos fármacos son administrados y/o dispensados, y para las administraciones públicas que los financian.

Aunque la industria solicita incrementos en el tiempo de patente y precios elevados para revertir los gastos en I + D realizados, no presenta datos sólidos que permitan mantener esta afirmación. Por el contrario, toda la información sería existente apunta a que los medicamentos de biotecnología son un negocio muy lucrativo.

Hay que dar la bienvenida a la llegada de biosimilares al mercado ya que ayudarán a que el crecimiento de la factura farmacéutica no sea tan elevado, teniendo en cuenta que el consumo de medicamentos biotecnológicos seguirá creciendo en los próximos años a ritmos iguales o superiores a lo que en la actualidad lo está haciendo. A su vez, esta llegada

obligará a esta industria a esforzarse en investigar nuevos fármacos para obtener de nuevo altos beneficios.

La autorización de medicamentos biosimilares por parte de la EMEA conlleva el seguimiento de unas guías que hacen que el biosimilar aprobado sea tan eficaz y seguro o incluso más que cualquier nuevo medicamento de biotecnología que sale al mercado. Y así es como hay que pensar en estos medicamentos, como nuevos medicamentos de biotecnología o más acertadamente como medicamentos de biotecnología ya existentes que han cambiado su sistema de fabricación. Hay que felicitar a la EMEA por la carga de seriedad que han puesto en la realización de las guías.

La controversia que existe actualmente sobre los biosimilares es artificial y promovida, probablemente, por la industria de los medicamentos de referencia que ven en la llegada de los biosimilares al mercado una amenaza para sus ingresos.

No hemos encontrado ningún dato científico que apoye que el *switching* entre medicamentos biotecnológicos o biosimilares produzca más efectos secundarios que los que pueda producir cualquier fármaco por sí mismo. Si existieran, la industria y los partidarios de que no se permita el intercambio deberían aportarlos. Entonces, deberíamos discutir sobre ellos y tomar decisiones que siempre deberían estar referidas a moléculas concretas y no a grupos de medicamentos.

No hemos encontrado que la legislación vigente no permita el *switching* por parte de los Servicios de Farmacia Hospitalarios. No obstante consideramos una buena práctica que el tema sea discutido científicamente por las Comisiones de Farmacia al objeto de que exista respaldo científico y profesional adecuado en el hospital para llevar a cabo los cambios.

### Bibliografía

1. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Jefatura del Estado. BOE n.º 275 de 7 de noviembre de 2007.
2. Convention on Biological Diversity. United Nations. Cartagena Protocol on Biosafety. Frequently Asked Questions on the Biosafety Protocol [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.cbd.int/biosafety/bchfaqs2.pdf>
3. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65(Suppl 6):S16-S22.
4. Committee for Medical Products for Human Use. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMEA/74562/2006 Rev. 1. Londres, Octubre 2008.
5. Martínez Mogarra A. Introducción a la biotecnología y generalidades sobre cultivos celulares. En: Tresguerres JF. *Biotecnología aplicada a la medicina.* Madrid: Díaz de Santos; 2003. p. 141-54.
6. Coutouly G, Frings J, Grainger J, Corda Mannino A, Serafimov O, Ucelly S, et al. *Biotechnology: past and present, European Initiative for Biotechnology Education* [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.eibe.info/>
7. *The Pharmaceutical Century. Ten decades of drug discovery.* ACS Publications [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://journals.iranscience.net:800/default/pubs.acs.org/journals/pharmcent/Ch1.html>

8. Brown P, Brandel JP, Preese M, and Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The warning of an era. *Neurology*. 2006; 67:389-93.
9. Liefv Cabraser Heimann & Bernstein, LLP. Abogados. Litigio de Hemofilia.com [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.litigiodehemofilia.com/>
10. Vendrely C, Scheibel T. Biotechnological production of spider-silk proteins enables new applications. *Macromol Biosci* 2007; 7:401-9.
11. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:267-72.
12. Bueren J, Montellón JL. Curso de Biotecnología Aplicada [consultado 11/2009]. 7.ª ed. Madrid, 13-16 de febrero de 2007. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2007. Disponible en: <http://www.amgen.es/es/corporativo2002/libro%20biotecnologia%202.pdf>
13. Gene Patents and Global Competition Issues. Protection of Biotechnology under Patent Law. *Genetic Engineering & Biotechnology News* 2006;26 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.genengnews.com/articles/chitem.aspx?aid=1163>
14. Remarks of Congressman Henry A. Waxman. Biosimilars 2007 Conference September 24, 2007 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.biosimilarstoday.com/Waxman.pdf>
15. Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs. *N Engl J med*. 2008;358:843-9.
16. Engel & Novitt, LLP. Potential savings that might be realized by the medicare program from enactment of legislation Such as the access to life-saving medicine Act (H.R. 6257/S. 4016) that establishes a new cBLA pathway for follow-on biologics. A report to pharmaceutical care management association (PCMA) based upon a preliminary assessment of available data 2; 2007 [consultado 11/2009]. Disponible en: [http://pcmanet.org/assets/2008-03-25\\_Research\\_EN%20Paper%20on%20Follow-on%20Biologics%20Jan.%202007.pdf](http://pcmanet.org/assets/2008-03-25_Research_EN%20Paper%20on%20Follow-on%20Biologics%20Jan.%202007.pdf)
17. Maeder T. Reacción ante los medicamentos huérfanos. *Investigación y Ciencia*. 2003;322:77-83.
18. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:267-72.
19. Memoria del Servicio Andaluz de Salud, 2006 [consultado 11/2009]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=.../publicaciones/datos/286/pdf/Memo-Salud2006\\_mod\\_pag9.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=.../publicaciones/datos/286/pdf/Memo-Salud2006_mod_pag9.pdf)
20. Biotechnology Medicines in Development, Report 2006 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.allhealth.org/BriefingMaterials/hRMA418BiotechMeds-415.pdf>
21. Biotechnology Medicines in Development, Report 2008 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>
22. Wenzel RG. Biosimilars: illustration of scientific issues in two examples. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65(Suppl 6):S9-S15.
23. Estrategia farmacéutica de la OMS. Ampliación del acceso a los medicamentos esenciales. Informe de la secretaría. 55.ª Asamblea Mundial de la Salud. 28 de marzo de 2002 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/estrategiafarmaceuticaoms.pdf>
24. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65(Suppl 6):16-S22.
25. Domínguez-Gil A. Los biosimilares llegan a Europa. *Rev Esp Econ Salud*. 2007;6:82-6.
26. Zuñiga L, Calvo B. Regulatory aspects of biosimilars in Europe. *Trends in Biotechnology*. 2009;27:385-7.
27. The European Parliament and the Council of the European Union. Directives 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J European Union* 2004. p. 34-57.
28. EMEA/CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP adopted Sep 2005).
29. EMEA/CHMP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (CHMP adopted Feb 2006).
30. EMEA/CHMP/BMWP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (CHMP adopted Feb 2006).
31. EMEA/CHMP/BMWP/14327/06. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (CHMP adopted Jan 2007).
32. EMEA/CHMP/BMWP/101695/06. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non clinical and clinical issues (CHMP adopted Jul 2008).
33. EMEA/CHMP/32775/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin (CHMP adopted Feb 2006).
34. EMEA/CHMP/94528/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatropin (CHMP adopted Feb 2006).
35. EMEA/CHMP/BMWP/301636/08. Similar medicinal products containing recombinant Erythropoietins. (Release for consultation Jan 2010).
36. EMEA/CHMP/BMWP/31329/05. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-colony stimulating factor (CHMP adopted Feb 2006).
37. EMEA/CHMP/BMWP/118264/07. Guideline on similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (CHMP adopted Oct 2008).
38. EMEA/CHMP/BMWP/114720/09. Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. (Deadline for comments Jun 2009).
39. Biosimilars debate heats up at BIO. *Managing IP magazine*. Jun 2008. Available at: <http://www.managingip.com/Article/1958965/Biosimilar-debate-heats-up-at-BIO.html.f> [Acceso: noviembre 2009].
40. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*. 2001;90:1-11.
41. Biotech medicines: first biosimilar drug on EU market. *Press releases Rapid*. IP/06/511. Brussels, 20 April 2006 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/06/511&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>
42. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(Suppl 5):v9-v-12.
43. Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans-clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechol*. 2002;3:349-60.
44. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Nature Biotech*. 2004;22:1357-9.
45. Cohen BA, Oger J, Gagnon A, Giovannoni G. The implications of immunogenicity for protein-based multiple sclerosis therapies. *J Neurol Sci*. 2008;275:7-17.
46. Wadwa M. Unwanted immunogenicity: Implications for follow-on biologics. *Drug Information Journal*. 2007;41:1-10.
47. Swann PG, Tolnay M, Muthukkumar S, Shapiro MA, Rellahan BL, Clouse KA, et al. Insiderations for the development of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:493-9.

48. Roberts B. Should the FDA create an expedited approval process for generic biologic drugs? A report to the science, technology and economic policy board of the national research council. 2007;April 11.
49. Gottlieb S. Biosimilars: Policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65(Suppl 6):S2-S8.
50. U.S. Department of Health and Human Services. Testimony. Statement by Janet Woodcock, MD. Deputy Commissioner for Operations Food and Drug Administration. DHHS on Follow-on Protein Products before the Committee on Oversight and Government Reform United States House of Representatives. March 26, 2007 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.hhs.gov/asl/testify/2007/04/t20070326a.html>
51. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits - market exclusivity for biologics. *N Engl J Med.* 2009;361:1917-9.
52. U.S. Department of Health and Human Services. Testimony. Statement by Janet Woodcock, MD. Deputy Commissioner for Operations Food and Drug Administration. DHHS on Follow-on Protein Products before the Committee on Oversight and Government Reform United States House of Representatives. March 26, 2007 [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm154017.htm>
53. Orden de 28 de mayo de 1986 por la que se establecen los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos por otros en la dispensación. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE n.º 135, 6 de junio de 1986. p. 20443.
54. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 239 de 5 de octubre 2007.
55. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Jefatura del Estado. BOE n.º 178 de 27 de julio de 2006. p. 28122-65.
56. Orden de 13 de mayo de 1985, sobre medicamentos sometidos a especial control médico en su prescripción y utilización. BOE n.º 121 de 21 de mayo de 1985.
57. Chen SA, Izu AE, Mordenti J, Rescigno A. Bioequivalence of two recombinant human growth hormones in healthy male volunteers after subcutaneous administration. *Am J Ther.* 1995;2:190-5.
58. Rougeot C, Marchand P, Dray F, Girard F, Job JC, Pierson M, Ponte C, Rochiccioli P, Rappaport R. Comparative study of biosynthetic human growth hormone immunogenicity in growth hormone deficient children. *Hormone research.* 1991;35:76-81.
59. Pirazzoli P, Cacciari E, Mandini M, Cicognani A, Zucchini S, Sganga T, et al. Follow-up of antibodies to growth hormone in 210 growth hormone-deficient children treated with different commercial preparations. *Acta Paediatrica.* 1995;84:1233-6.
60. Mani JC, Bras JM, Agut C, Pau B, Vita N, Ferrara P, et al. Accurate topological comparison of two recombinant human growth hormones by optical surface plasmon resonance. *Analytical Bio-chemistry.* 1997;248:50-62.
61. Ledford H. Biotech go generics: the same but different. *Nature.* 2007;449:274-6.
62. Resolución de 29 de marzo de 1989, de la Secretaría General de Asistencia Sanitaria, por la que se crea el Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. BOE n.º 120 de 20 de mayo de 1989.
63. Resolución de 16 de julio de 1992, del Servicio Andaluz de Salud, por la que se crea el SIRHOCO (Sistema de información centralizado de información y registro mecanizado de patología del crecimiento susceptible de tratamiento con hormona de crecimiento) y Comité Asesor del Organismo.
64. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesio-  
nales sanitarios. Ref. 2005/08. Nota informativa: "Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a uso hospitalario". 22 de abril de 2005.
65. Fineberg E, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine reviews.* 2007;28:625-52.
66. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, Den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment necrosis factor blocking agent in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:ii30-3.
67. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:927-32.
68. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Remicade [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm>
69. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Humira [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm>
70. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:353-8.
71. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1026-31.
72. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:257-60.
73. Bennett MD, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351:1403-8.
74. Evens AM, Bennett CL, Luminari S. Epoetin-induced pure red-cell aplasia (PRCA): preliminary results from the research on adverse drug events and reports (RADAR) group. *Best Practice and Research Clinical Haematology.* 2005;18:481-4.
75. Carracedo J, Madueño JA, Ramírez R, Martín-Malo A, de Francisco AL, Aljama P. Antibody-mediated pure red-cell aplasia (PCRA): the Spanish experience. *J Nephrol.* 2005;18:382-7.
76. Ficha técnica del producto EPREX revisada en junio de 2008. Titular de la autorización de la comercialización: Janssen-Cilag [consultado 11/2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60579&formato=pdf&formulario=FICHAS>
77. Assunção J, Vinhas J. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PCRA) on switching from darbopoetin alfa to epoetin beta: what are the implications? *NDT Plus.* 2008;1:230-2.
78. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van der Berg HM. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia patients in The Netherlands: Dutch Hemophilia Study Group. *Blood.* 1993;81:2180-6.
79. Catálogo Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
80. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Kogenate [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/kogenatebayer/kogenatebayer.htm>
81. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Helixate [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/helixatenexgen/helixatenexgen.htm>

82. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Advate [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/advate/advate.htm>
83. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. ReFacto [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/refacto/refacto.htm>
84. Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. 2001;7:346-8.
85. Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII Inhibitor Development in the Canadian Hemophilia A Population Following the Widespread Introduction of Recombinant Factor VIII Replacement Therapy. *Transfus Sci.* 1998;19:139-48.
86. Singelton E, Smith J, Kavanagh M, White B, Nolan B, et al. Survey of factor VIII inhibitor development in the Irish haemophilia A population following the switch from CHO-produced rFVIII to BHK-produced rFVIII-FS. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 2):14.
87. Abshire T, Gouw SC, van der Bom JG, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4693-7.
88. Guía Farmacoterapéutica de Hospital 2002. Sistema Sanitario Público de Andalucía. Actualización diciembre 2008. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=.../..publicaciones/datos/102/html/Home.htm>