



175

Noviembre 2023

Panorama de los medicamentos biosimilares

Punto Farmacológico

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Desarrollo de medicamentos biológicos

- Técnica del ADN recombinante
- Aspectos clave de seguridad
- Farmacovigilancia de medicamentos biológicos

IV. Los biosimilares en el marco de la UE y del SNS español

V. Biosimilares autorizados en la UE y en España

VI. El papel del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos que contienen una versión del principio activo de un medicamento previamente autorizado (denominado «medicamento biológico de referencia»). La incorporación de biosimilares aporta valor y eficiencia a los sistemas sanitarios, factores de gran relevancia que han motivado la designación de la [Semana Global de los Biosimilares](#), que en 2023 se celebra en la semana del 13 al 17 de noviembre.

A grandes rasgos, los medicamentos biológicos se pueden clasificar dentro de uno de los siguientes grupos: a) inmunológicos; b) derivados de la sangre o el plasma humanos; c) biotecnológicos; y d) terapias avanzadas, encuadrándose la mayor parte de ellos dentro de los biotecnológicos. Por este motivo, en la Unión Europea (UE) los biosimilares suelen someterse al procedimiento centralizado de autorización.

La evaluación de la intercambiabilidad y la comparabilidad entre el biológico de referencia y un biosimilar es un aspecto clave en la autorización de estos medicamentos, pues permitirá determinar si el nuevo medicamento puede ser considerado una versión similar de otro ya autorizado en la UE en cuanto a sus aspectos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad, o si las diferencias derivadas del proceso de fabricación impiden aceptar la comparabilidad entre ambos. De cara a esta evaluación, las distintas agencias reguladoras (la EMA, a nivel de la UE) cuentan con directrices específicas en las que se establecen los criterios que el medicamento candidato a biosimilar debe satisfacer para ser autorizado como tal.

La incorporación de medicamentos biosimilares ha supuesto innegables ventajas, tanto desde un punto de vista clínico, al incrementar la disponibilidad de alternativas terapéuticas, como desde el punto de vista de la efi-

ciencia del sistema sanitario. En este sentido, se ha estimado un ahorro para el Sistema Nacional de Salud en España de aproximadamente 2300 millones de euros entre 2009 y 2019, de los cuales alrededor del 60% corresponde únicamente a la introducción de biosimilares de las eritropoyetinas recombinantes, del anticuerpo monoclonal infliximab y de la somatotropina recombinante.

La disponibilidad de biosimilares se ha incrementado de manera importante en los últimos años tanto en la UE como en España, y se espera que el arsenal de este tipo de medicamentos continúe aumentando en los próximos años. Actualmente, en la UE se encuentran autorizados 83 medicamentos biosimilares diferentes, que contienen 23 principios activos. De estos 83 medicamentos, 53 (64%) se encuentran comercializados en España. Considerando únicamente los biosimilares comercializados en nuestro país, 20 (38%) son dispensables en farmacia comunitaria.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la celebración de esta Semana Global y reivindica el papel que llevan a cabo los farmacéuticos en el acceso a los medicamentos biosimilares. Concretamente, los farmacéuticos hospitalarios tienen un papel decisivo al liderar los equipos multidisciplinares dedicados a la evaluación de los biosimilares previamente a su utilización, a través de las correspondientes Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias. Además, buena parte de los biosimilares pueden ser autoadministrados por el propio paciente mediante inyección subcutánea, como ocurre con las insulinas o con las heparinas de bajo peso molecular. Por ello, la farmacovigilancia desde la farmacia comunitaria es un complemento al seguimiento clínico directo por parte del médico prescriptor que permite optimizar los resultados de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN

A diferencia de los medicamentos basados en moléculas de pequeño tamaño, que generalmente son producidos industrialmente mediante síntesis química y cuentan con una estructura perfectamente definida y reproducible que garantiza la bioequivalencia –lo cual constituye el fundamento conceptual de los medicamentos genéricos–, las moléculas biológicas presentan habitualmente estructuras muy complejas y difícilmente reproducibles, de modo que los medicamentos producidos por medios biotecnológicos son muy susceptibles a la variabilidad cuando se introduce algún cambio en el proceso de fabricación –y, por tanto, cuando el proceso lo realiza un fabricante distinto al original, como ocurre en el caso de los medicamentos biosimilares–. Esta variabilidad implica que la regulación de los procesos analíticos y del uso clínico de los medicamentos genéricos y de los biosimilares necesariamente deba ser diferente.

En la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, se define **medicamento biológico** como «un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, de una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control».

Por su parte, los **medicamentos biosimilares** (o, simplemente, biosimilares) son medicamentos biológicos que contienen una versión del principio activo de un medicamento biológico previamente autorizado (denominado «medicamento biológico de referencia»). La similitud con el medicamento de referencia se deberá establecer mediante análisis específicos de las características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

La citada normativa considera los siguientes tipos de medicamentos biológicos:

- **Medicamentos inmunológicos:** son medicamentos consistentes en vacunas, toxinas, sueros o alérgenos.
- **Medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos:** se trata de medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados y comprenden la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.
- **Medicamentos biotecnológicos:** son aquellos incluidos en el ámbito de aplicación del apartado 1 del anexo del Reglamento 726/2004, esto es, aquellos desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos: a) técnica del ADN recombinante; b) expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariotes, incluidas las células de mamífero transformadas; c) métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.
- **Medicamentos de terapia avanzada:** los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen:
 - o Las vacunas, toxinas o sueros comprenden: a) los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa, como la vacuna anticolérica, el BCG (bacilo de Calmette-Guérin), la vacuna antipoliomielítica y la vacuna antivariólica; b) los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad, en particular la tuberculina y la tuberculina PPD (derivado proteico purificado), las toxinas utilizadas en los test de Schick y de Dick y la brucelina; c) los agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica, la globulina antivariólica y la globulina antilinfocitaria.
 - o Los productos alérgicos, comprendiendo cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunitaria a un agente alérgico.

yen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

- Un medicamento de **terapia génica** debe contar con las siguientes características: a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él y es utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.
- Medicamentos de **terapia celular somática**: son medicamentos que cuentan con las siguientes características: a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso

clínico previsto, o por células o tejidos y que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

- Productos de **ingeniería tisular** (de acuerdo al Reglamento (CE) 1394/2007): son aquellos que contienen o están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería y de los cuales se alega que tienen propiedades, se emplean o se administran a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Los productos de ingeniería tisular podrán contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Como se ha indicado, los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, son producidos actualmente en gran medida a partir de procesos biotecnológicos, principalmente mediante la técnica del ADN recombinante y del hibridoma. Otros métodos de fabricación incluyen el crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, el empleo de células eucariotas, la extracción de sustancias de tejidos biológicos o la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

El desarrollo de la **tecnología del hibridoma** es un hito fundamental para la biotecnología y, en particular, para el desarrollo de nuevos medicamentos biotecnológicos, abriendo un nuevo y amplio horizonte en la producción homogénea de anticuerpos de estructura idéntica –por su origen monoclonal– contra antígenos diana de patógenos infecciosos, enfermedades neoplásicas, trastornos autoinmunes y numerosas toxinas potentes de origen diverso. Sin embargo, los anticuerpos murinos, humanizados o quiméricos utilizados en clínica tienen algunas limitaciones y complejidades.

Para superar estas dificultades se han ido desarrollando sucesivos avances, especialmente referidos a las técnicas de ingeniería genética y de presentación en fagos. Estos anticuerpos modificados genéticamente se han construido en la búsqueda de nuevos fármacos terapéuticos equipados con capacidades inmunogénicas mejoradas, tales como la participación en funciones efectoras inmunes, penetración eficaz de tumores y tejidos y anticuerpos de alta afinidad dirigidos contra dianas específicas.

Técnica del ADN recombinante

El proceso comienza con la creación de una línea celular única (Tabla 1), la línea celular maestra, que será la encargada de producir el fármaco deseado. En primer lugar, se identifica el gen con la secuencia de ADN que codifica la sustancia terapéutica que deseamos obtener (una hormona, un factor de crecimiento,

etc.) y a continuación, el código genético de la proteína se replica mediante la combinación de diferentes segmentos de ADN (utilizando enzimas de restricción capaces de reconocer y cortar secuencias específicas de ADN), para crear una secuencia de ADN funcional.

Posteriormente, se introduce la secuencia de ADN en el genoma de una célula huésped de un organismo vivo (por ejemplo: levaduras, células de mamífero o más comúnmente, bacterias). La introducción del gen en la célula huésped se lleva a cabo a través de un vector, es decir, un organismo capaz de mover genes de un organismo a otro, como un plásmido.

Tabla 1. Líneas celulares de mamífero utilizadas para la obtención de proteínas recombinantes. Adaptada de (Villaescusa *et al.*, 2019).

CHO	Células de ovario de hámster chino
NSO	Células de mieloma de ratón
BHK	Células de riñón de hámster sirio recién nacido
HEK	Células embrionarias de riñón humano
PER C6	Línea celular de tejido retinal
MDCK	Células de riñón canino de Madin-Darby

La secuencia funcional del gen se introduce en el plásmido, obteniéndose el ADN recombinante, es decir la molécula de ADN artificial constituida por secuencias de ADN de dos organismos distintos. El plásmido con el ADN recombinante se introduce en la célula huésped y esta produce 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. En estos biorreactores, las células crecen rápidamente y fabrican la proteína en grandes cantidades. Finalmente, la proteína, una vez producida por las células en grandes cantidades, se separa de otros componentes que no son de interés y se somete a procesos de filtración, purificación y estabilización, así como a la posterior preparación para su administración al paciente.

Cada uno de los pasos que se llevan a cabo para la producción de un fármaco biológico es específico para cada uno de ellos. Cualquier mínima alteración puede dar lugar a cambios en la estructura del principio activo, comprometiendo su estabilidad o su comportamiento terapéutico, o alterando su perfil de toxicidad. Por eso, la fabricación de fármacos biológicos requiere de un mayor nivel de monitorización que la de los fármacos convencionales.

El proceso de fabricación se divide normalmente en dos grandes bloques: fase de elaboración o *upstream* o de producción a pequeña escala, y fase de transformación o *downstream* o de producción a gran escala.

La **fase de elaboración o *upstream*** comienza con el cultivo de las células, que serán las encargadas de producir la proteína terapéutica. Estas células se cultivan a pequeña escala, en frascos o placas Petri que contienen el medio de cultivo necesario para que las células crezcan. Una vez conseguida la línea celular, se somete a criopreservación en numerosos viales para crear un banco de células.

Cuando se va a iniciar el proceso de fabricación de un lote, se descongela un vial del banco de células y se inicia el cultivo celular en un matraz que contiene un pequeño volumen de medio de cultivo, que puede ser de tan solo 5 ml. Durante el proceso de escalado, las células se transfieren secuencialmente a recipientes cada vez más grandes, que contienen mayor volumen de medio de cultivo, de manera que las células se dividen constantemente siempre que el entorno de crecimiento siga siendo favorable. Se mantiene un estricto control sobre variables como: temperatura, pH, nivel de oxígeno o la concentración de nutrientes. Además, deben realizarse pruebas para comprobar la ausencia de contaminación con bacterias, levaduras u otros microorganismos, ya que cualquier contaminación de un cultivo estropeará la totalidad del lote.

A continuación, las células que han mostrado mayor capacidad de crecimiento de forma estable a lo largo de varios cultivos, se cultivan en equipos de volumen superior y se evalúa su capacidad de producción de la proteína de interés y la calidad de la misma, en base a

factores como su correcta estructura, glicosilación o funcionalidad.

Se trata de una etapa muy crítica, ya que debe finalizar con la selección de la línea celular maestra, que será la que definitivamente se traslade a la última etapa del proceso.

La selección de la línea celular maestra se hace en función de la velocidad de crecimiento (concentración de células/unidad de tiempo) en el sistema final y la productividad (cantidad de proteína producida por cada célula).

Una vez que se ha establecido el proceso productivo con una determinada línea celular, realizada su validación y obtenida la aprobación por la Agencia Reguladora (en este caso, la EMA), la operación de realizar un cambio en la línea celular es muy costoso, ya que deben repetirse todas las etapas de desarrollo, validación y aprobación.

La siguiente etapa es la **fase de transformación o *downstream*** o de producción a gran escala en biorreactores. Los biorreactores son elementos fundamentales en el proceso de fabricación de biofármacos.

Un **biorreactor** es un sistema diseñado específicamente para mantener las condiciones necesarias para el cultivo celular, para la producción de un fármaco, a un volumen relacionado directamente con la productividad específica de la línea celular utilizada y las necesidades de producción (en función el volumen de mercado al que va dirigido).

Existen muchos tipos de biorreactores, pero todos ellos deben garantizar algunos aspectos básicos: esterilidad, temperatura constante, pH constante, aporte de O₂, reducir el estrés celular (controlar la agitación mecánica, ya que algunas células, como las de mamífero, que no tienen pared celular, son más sensibles a cualquier situación de estrés).

Algunas compañías han desarrollado biorreactores de un solo uso, basados en el hecho de que el cuerpo principal del biorreactor, el tanque de cultivo, es un material plástico desechable. Los equipos auxiliares y

una gran parte de la instrumentación son permanentes.

Una vez que la proteína se ha producido en grandes cantidades, hay que proceder a su extracción y aislamiento mediante sucesivos procesos de filtración y purificación (cromatografía y ultrafiltración). Finalmente, se formula el producto según las especificaciones de I+D y se acondiciona para su uso clínico (Leupold *et al.*, 2017).

Un aspecto que condiciona la conformación definitiva de la proteína producida es el grado y las zonas donde se produce la glicosilación, que en las proteínas expresadas de forma natural se produce como consecuencia de modificaciones post-traduccionales.

La glicosilación puede matizar la función biológica o terapéutica de una proteína, modificar sus características farmacocinéticas (solubilidad, incrementar su vida media), modificar su inmunogenicidad, etc. Sin embargo, uno de los inconvenientes que plantea la glicosilación es que se caracteriza por una gran heterogeneidad natural, ya que pueden existir variaciones en la composición, el número, la naturaleza y la localización de los carbohidratos, incluso cuando participan las mismas enzimas, dependiendo del sistema de expresión utilizado para la obtención de la proteína. La glicosilación se lleva a cabo en el retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi y como estos orgánulos son inexistentes en las células procariotas, las proteínas que se obtienen en estos sistemas no son glicosiladas. Es decir, dependiendo del sistema de expresión utilizado para la obtención del fármaco biológico, el patrón de glicosilación puede ser diferente.

Aspectos clave de seguridad

Muchos de los medicamentos biológicos son capaces de reconocer selectivamente moléculas clave en la respuesta inmunitaria, bloqueando su función o las células que las expresan. Aunque esto, en principio, permitiría reducir el espectro y la frecuencia de sus reacciones adversas, sin embargo, dicha selectividad no se correlaciona en muchos casos con efectos clínicos más específicos, ni con un

mejor perfil de seguridad, debido fundamentalmente a que:

- La diana farmacológica sobre la que actúa el medicamento biológico puede expresarse en otras células diferentes de las que interesan terapéuticamente.
- La modulación de una vía de señalización bioquímica puede afectar a otras vías, en ocasiones desconocidas.
- Es frecuente que no haya una correlación lineal entre el perfil farmacocinético del medicamento biológico y la duración e intensidad de los efectos, tanto terapéuticos como adversos.
- Los usos no ajustados a las indicaciones y condiciones de uso autorizados (*off label*) pueden contribuir decisivamente a la epidemiología de las reacciones adversas del medicamento, favoreciendo la aparición de algunas inesperadas o desconocidas, o bien modificar la frecuencia de las conocidas.
- Los mecanismos de acción de gran parte de los medicamentos biológicos implican alteraciones de la respuesta del sistema inmunológico del paciente. Esto tiene un importante potencial de generación de reacciones adversas, que en el caso de las vinculadas a la administración parenteral de anticuerpos monoclonales puede alcanzar frecuencias mayores del 30% de los pacientes, lo que obliga administrar medicación previa o concomitante de manera rutinaria.

Básicamente, desde una perspectiva toxicológica, los medicamentos biológicos presentan algunas peculiaridades que obligan a un especial control clínico. Esto es particularmente cierto en lo referido a su capacidad antigénica (derivada de su elevado peso molecular) y a sus posibles efectos inmunomoduladores, directos o indirectos.

Están ligadas a la antigenicidad la formación de **anticuerpos neutralizantes**, que determina una disminución de la acción farmacológica, y la aparición de reacciones de hipersensibilidad (aguda o tardía, localizada o sistémica, desde cuadros leves hasta mortales). Por su parte, la acción inmunomoduladora de muchos medicamentos biológicos puede tradu-

cirse en la aparición de **infecciones por patógenos u oportunistas**, eventualmente graves, así como por la **reactivación** de infecciones latentes (virus BK¹, *Herpes simplex*, hepatitis B o C, etc.), enfermedades autoinmunes, como psoriasis o el síndrome de tipo lupus (*lupus-like syndrome*), carcinogénesis (linfomas y leucemias, principalmente), síndrome de lisis tumoral, etc. Todo ello, además de la posible **toxicidad órgano-selectiva** (cardiaca, neurológica, renal, hepática, etc.) y las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que, como cualquier otro medicamento, pueden producir.

Para caracterizar el **potencial inmunogénico** de los medicamentos biosimilares, las directrices europeas exigen que se proporcionen datos clínicos y no clínicos previos a la comercialización (con un seguimiento mínimo de un año). Los requisitos de evaluación del potencial inmunógeno se describen en directrices específicas, por ejemplo la *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins* (EMA, 2017).

Farmacovigilancia de medicamentos biológicos

Todos los medicamentos de origen biológico requieren un plan específico de vigilancia post-comercialización continuo, lo que se conoce como *Plan de Gestión de Riesgos* (PGR; *Risk Management Plan, RMP*) que permite registrar acontecimientos adversos poco frecuentes que se observan cuando los medicamentos son empleados por un gran número de pacientes (mayor, en cualquier caso, que el de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos previos a la comercialización del medicamento). Asimismo, este sistema resulta especialmente útil para evaluar y monitorizar la seguridad en poblaciones específicas de pacientes.

La farmacovigilancia de un medicamento biológico autorizado por la EMA se fundamenta en:

- **Informes periódicos de seguridad:** son documentos preparados por el TAC conforme a las directrices establecidas al respecto en la Unión Europea, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad del medicamento. Habitualmente, la periodicidad de los informes periódicos de seguridad es: a) semestral, a partir de la autorización y hasta comercialización; b) semestral (una vez comercializado) durante los dos primeros años tras la primera comercialización en cualquier país de la Unión Europea; c) anual, los dos años siguientes; d) trianual, a partir del quinto año
- **Plan de gestión de riesgos:** tiene el objetivo de anticipar los riesgos de los medicamentos biológicos a partir de la información que ya se conoce, identificar las áreas donde la información es más escasa o incluso no se conoce, organizar científicamente los procesos para la identificación y caracterización de los riesgos (nuevos y antiguos) y evaluar la necesidad y, en su caso, ejecutar y valorar la efectividad de un plan de minimización de riesgos.
 - o **Especificaciones de seguridad:** incluyen riesgos importantes identificados o potenciales, información potencialmente relevante pero aún no disponible, población de riesgo y especificaciones adicionales.
 - o **Plan de farmacovigilancia:** en él se deben especificar los sistemas y procesos que se van a realizar para asegurar que toda la información de seguridad comunicada es debidamente registrada en un lugar accesible. También incluirá los informes que deben prepararse para las agencias reguladoras nacionales (como AEMPS) o comunitarias (EMA).
 - o **Plan de minimización de riesgos:** muchos medicamentos biológicos requieren algunas medidas adicionales de minimización de riesgos², que deben ser presentadas antes de la comercialización en cada Estado Miembro por el TAC.

¹ El virus BK es un patógeno oportunista del sistema nervioso central humano.

² Además de las contenidas en la ficha técnica y el prospecto.

LOS BIOSIMILARES EN EL MARCO DE LA UE Y DEL SNS ESPAÑOL

Debido a que el proceso de fabricación de cualquier medicamento biológico, incluidos los biosimilares, implica casi en la totalidad de los casos técnicas biotecnológicas, estos medicamentos se autorizan en la UE de acuerdo al procedimiento centralizado, que permite al titular de la autorización de comercialización (TAC) poner en el mercado su medicamento en cualquier Estado Miembro de la Unión Europea.

El proceso de autorización bajo el **procedimiento centralizado** se inicia con la presentación de una solicitud ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) por parte del laboratorio titular. Una vez admitida a trámite, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) dispone de 210 días para emitir una opinión favorable o desfavorable, aunque durante este periodo se puede solicitar al laboratorio información adicional e incluso realizar inspecciones. La decisión del CHMP no es vinculante para la Comisión Europea, que es la institución encargada de tomar la decisión final de autorización o rechazo.

En caso de autorización, aunque esta es válida en toda la UE, el TAC deberá cumplir una serie de requisitos a nivel nacional para comercializar el medicamento. En el caso de España, deberá solicitar a la AEMPS un código nacional³ y el Ministerio de Sanidad se encargará de iniciar el procedimiento para establecer un precio y decidir sobre la financiación del medicamento, un proceso del que se encarga la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

La complejidad inherente a los medicamentos biológicos conlleva que el proceso de evaluación de la intercambiabilidad deba ser más exhaustivo que el que se lleva a cabo con los medicamentos genéricos. La EMA entiende la **intercambiabilidad** como la posibilidad de sustituir un medicamento por otro, esperando que tenga el mismo efecto clínico (EMA, 2023) y considera que una vez que un biosi-

milar ha sido autorizado es intercambiable con el medicamento de referencia o con otro biosimilar del mismo medicamento de referencia. Esta posición se apoya sobre la experiencia adquirida tras más de 15 años evaluando las solicitudes de autorización de comercialización de biosimilares y examinando su eficacia y seguridad en el periodo post-comercialización.

Los fundamentos relativos a la calidad que permitan evaluar la comparabilidad entre un biosimilar y un medicamento de referencia fueron desarrollados en la directriz ICH Q5E⁴, sobre la comparabilidad de productos biotecnológicos/biológicos sometidos a cambios en su proceso de fabricación (EMA, 2005). La **comparabilidad** se entiende como la conclusión de que dos productos presentan atributos de calidad altamente similares antes y después de que se produzcan cambios en el proceso de fabricación, sin que estos supongan un impacto negativo sobre la seguridad o la eficacia, incluyendo la inmunogenicidad del medicamento. El establecimiento de una decisión sobre la comparabilidad es el objetivo principal de esta directriz, para lo cual se establecerán distintas consideraciones relativas a la calidad, como las técnicas analíticas escogidas para evaluar la comparabilidad; la caracterización del producto biológico/biotecnológico, incluyendo la determinación de sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica; o la estabilidad, que se relaciona entre otros factores con la estructura del producto (por ejemplo, en el caso de una proteína) o con el perfil de impurezas.

En relación con esta directriz del ICH, la EMA ha publicado una directriz específica de medicamentos biosimilares (EMA, 2014) en la que se considera de manera explícita que la

³ Asimismo, al TAC se le exigirá la traducción de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado (al menos al castellano en España).

⁴ El *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) es una iniciativa que agrupa a las agencias reguladoras de medicamentos y a las principales asociaciones farmacéuticas de la UE, EEUU y Japón con el objetivo de armonizar distintos aspectos regulatorios relativos al desarrollo y la autorización de medicamentos de uso humano, agilizando la disponibilidad de nuevos medicamentos.

demostración de la bioequivalencia exigida a los genéricos no es suficiente para los medicamentos biosimilares. En cualquier caso, los biosimilares deben reunir una serie de características para ostentar tal condición, por ejemplo: ser similares en términos moleculares y biológicos a la sustancia activa del medicamento de referencia; ser administrados a través de la misma vía y con la misma posología; justificar adecuadamente cualquier desviación respecto a la potencia, la forma farmacéutica o los excipientes, que en ningún caso debería comprometer la seguridad del medicamento; no se aceptan cambios en la sustancia para mejorar su eficacia terapéutica –por ejemplo, la glicooptimización–. De cara a establecer esta caracterización se deberán llevar a cabo estudios suficientemente sensibles, con un diseño, objetivos y una muestra que permita detectar diferencias que puedan limitar la comparabilidad entre ambos productos.

En este sentido, aunque la FDA –agencia reguladora de los medicamentos en EEUU–, cuenta también con sus propias directrices encaminadas a la demostración de la comparabilidad de un medicamento biosimilar con su medicamento biológico de referencia (FDA, 2015), los objetivos y características del proceso analítico son similares a las establecidas por la EMA, en conformidad con el objetivo de la ICH.

Aunque la demostración de la similitud entre dos fármacos biológicos implica, como se ha podido comprobar, un proceso arduo y complejo, algunos autores consideran que los avances que se han producido en las técnicas de análisis de la calidad y en los controles durante la fabricación⁵ podrían apoyar la implementación de un sistema algo menos rígido de autorización, pues de acuerdo a un análisis de fármacos biológicos autorizados

⁵ Un ejemplo sería la implementación del denominado *Quality by design* (QbD), un enfoque dirigido a asegurar los objetivos de calidad del medicamento en proceso de fabricación dentro del denominado *espacio de diseño*, que incluye parámetros como el conocimiento íntegro de los materiales de partida, del proceso de fabricación, de las instalaciones y equipos, de los atributos de calidad y de la variabilidad entre ellos. Dentro del espacio se identifican posibles puntos críticos a partir del análisis multivariable y de modernas técnicas analíticas, lo que permite reducir la variabilidad y optimizar el proceso de fabricación.

por la EMA entre 2012 y 2022, existe una clara correlación entre la similitud en los aspectos de calidad y la eficacia y seguridad, lo que permitiría reducir el tiempo y el requerimiento de datos clínicos exhaustivos⁶ para la autorización de nuevos biosimilares (Kirsch-Stefan *et al*, 2023).

La incorporación de medicamentos biosimilares supone innegables ventajas, tanto desde un punto de vista clínico, al incrementar la disponibilidad de alternativas terapéuticas, como desde el punto de vista de la eficiencia del sistema sanitario, para el cual los biosimilares son de gran interés, pues su precio es generalmente inferior al del medicamento de referencia y, por tanto, su empleo favorece el ahorro y la sostenibilidad del sistema.

En España, el precio de los medicamentos autorizados es determinado por la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos, y en el caso de los biosimilares se puede estimar una reducción del precio respecto al medicamento de referencia de alrededor del 20-30% (IQVIA, 2018). Concretamente, entre 2009 y 2019 se ha estimado un ahorro para el Sistema Nacional de Salud en España de aproximadamente 2300 millones de euros (García-Goñi *et al*, 2021), de los cuales alrededor del 60% corresponde únicamente a la introducción de biosimilares de las eritropoyetinas recombinantes (epoetinas), del anticuerpo monoclonal infliximab y de la somatotropina recombinante (somatotropina). No obstante, los autores de este estudio también resaltan la contribución de la autorización de un biosimilar de adalimumab, que en un solo año (2018) permitió ahorrar 187 millones de euros.

En EEUU también se han llevado a cabo estudios farmacoeconómicos respecto al ahorro obtenido gracias a la incorporación de biosimilares. De acuerdo a los datos del informe *The US Generic & Biosimilar Medicine Savings Report* publicado por la *Association for Acce-*

⁶ Estos requerimientos están específicamente considerados en el Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés) de la ICH. En este documento se incluyen una serie de módulos que sirven de guía para las solicitudes de autorización de comercialización de nuevos medicamentos. Los datos clínicos de seguridad y eficacia constituyen el módulo 5 del CTD.

sible Medicines (AAM, 2023), solo en 2022 los biosimilares ahorraron 9400 millones de dólares al sistema, una cifra que aumenta hasta los 23 600 millones contando desde el año 2015. En el informe se destaca que la competencia derivada de la introducción de los biosimilares no solo resulta en precios más bajos para estos medicamentos, sino que también favorece la disminución del precio de los biológicos de referencia. Así, el precio me-

dio de los biosimilares es actualmente un 50% inferior al momento de su comercialización inicial, mientras que los medicamentos de referencia habrían reducido su precio un 25% de media. Teniendo en cuenta las características particulares del sistema sanitario estadounidense, esta reducción de precio resulta en una mayor capacidad para los pacientes de acceder al tratamiento que necesi-

BIOSIMILARES AUTORIZADOS EN LA UE Y EN ESPAÑA

Hasta octubre de 2023, en la UE se encuentran autorizadas 83 presentaciones comerciales de medicamentos biosimilares diferentes⁷, que se corresponden con 23 principios activos. De estos 83 medicamentos (Tabla 2), 53 (aproximadamente el 64%) se encuentran comercializados en España⁸. Considerando únicamente los disponibles en nuestro país, 20 de ellos (38%) son dispensables en farmacia comunitaria.

En la actualidad, el mercado de biosimilares es fundamentalmente hospitalario: el 89% de los biosimilares se consumen o administran en este ámbito. La farmacia comunitaria tiene por ahora una cuota del 11%.

⁷ De acuerdo a datos de BioSim (disponibles en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>) y de la EMA (disponibles en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human). Consultado a fecha de 25/10/2023.

⁸ De acuerdo a datos del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS. Consultado a fecha de 25/10/2023.

Tabla 2. Medicamentos biosimilares de uso humano autorizados por la Comisión Europea.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio TAC	Fecha de autorización en la UE	Comercializado en España	Dispensable en farmacia comunitaria
Adalimumab	Amgevita	Amgen	2017	SÍ	SÍ*
	Hefiya	Sandoz	2018	NO	-
	Hulio	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	2018	SÍ	SÍ*
	Hyrimoz	Sandoz	2018	SÍ	SÍ*
	Imraldi	Samsung Bioepis	2018	SÍ	SÍ*
	Idacio	Fresenius Kabi	2019	NO	-
	Amsparity	Pfizer	2020	NO	-
	Hukyndra	Stada	2021	NO	-
	Libmyris	Stada	2021	NO	-
	Yuflyma	Celltrion	2021	SÍ	SÍ*
Aflibercept	Yesafili	Viartis	2023	NO	-
Bevacizumab	Mvasi	Amgen	2018	SÍ	NO
	Zirabev	Pfizer	2019	SÍ	NO
	Aybintio	Samsung Bioepis	2020	SÍ	NO
	Abevmv	Mylan	2021	NO	-
	Alymsys	Mabxience Research SL	2021	SÍ	NO
	Onbevzi	Samsung Bioepis	2021	NO	-
	Oyavas	Stada	2021	SÍ	NO
	Vegzelma	Celltrion	2021	SÍ	NO
Danaparoiide sódico	Traleusin	Viartis	2021***	SÍ	NO
Eculizumab	Bekemv	Amgen	2023	SÍ	NO
	Epysqli	Samsung Bioepis	2023	SÍ	NO
Enoxaparina sódica	Inhixa	Techdow Pharma Netherlands B.V.	2016	SÍ	SÍ
	Enoxaparina Rovi	Rovi	2018***	SÍ	SÍ
	Hepaxane	Italfarmaco	2018***	SÍ	SÍ
	Enoxaparina Ledraxen	Venipharm	2019***		
Epoetina alfa	Abseamed	Medice	2007	NO	-
	Binocrit	Sandoz	2007	SÍ	NO
	Epoetin Alfa Hexal	Hexal	2007	NO	-
Epoetina zeta	Retacrit	Hospira	2007	SÍ	NO
	Silapo	Stada	2007	NO	-
Etanercept	Benepali	Samsung Bioepis	2016	SÍ	SÍ*
	Erelzi	Sandoz	2017	SÍ	SÍ*
	Nepexto	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	2020	NO	-
Filgrastim	Ratiograstim	Ratiopharm	2008	NO	-
	Tevagrastim	Teva	2008	NO	-
	Filgrastim Hexal	Hexal	2009	NO	-
	Zarzio	Sandoz	2009	SÍ	NO
	Nivestim	Hospira	2010	SÍ	NO
	Grastofil	Apotex	2013	NO	-
	Accofil	Accord	2014	SÍ	NO

Folitropina alfa	Bemfola	Finox	2014	SÍ	SÍ
	Ovaleap	Teva	2013	SÍ	SÍ
Infliximab	Inflectra	Hospira	2013	SÍ	NO
	Remsima	Celltrion	2013	SÍ	SÍ**
	Flixabi	Samsung Bioepis	2016	SÍ	NO
	Zessly	Sandoz	2018	SÍ	NO
Insulina aspart	Insulin aspart Sanofi	Sanofi	2020	NO	-
	Kirsty	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	2021	NO	-
	Truvelog Mix 30	Sanofi	2022	NO	-
Insulina lispro	Insulina lispro Sanofi	Sanofi	2017	NO	-
Insulina glargina	Abasaglar	Lilly	2014	SÍ	SÍ
	Semglee	Viartis	2018	SÍ	SÍ
Natalizumab	Tyruko	Sandoz	2023	NO	-
Pegfilgrastim	Fulphila	Viartis	2018	NO	-
	Pelgraz	Accord	2018	SÍ	NO
	Pelmeg	Mundipharma Corporation	2018	SÍ	NO
	Ziextenzo	Sandoz	2018	SÍ	NO
	Cegfila	Mundipharma Corporation	2019	NO	-
	Grasustek	Juta Pharma	2019	NO	-
	Nyvepria	Pfizer	2020	SÍ	NO
	Stimufend	Fresenius Kabi	2022	NO	-
Ranibizumab	Byooviz	Samsung Bioepis	2021	NO	-
	Ranivisio	Midas Pharma	2022	SÍ	NO
	Ximluci	Stada	2022	SÍ	NO
Rituximab	Blitzima	Celltrion	2017	NO	-
	Rixathon	Sandoz	2017	SÍ	NO
	Riximyo	Sandoz	2017	NO	-
	Truxima	Celltrion	2017	SÍ	NO
	Ruxience	Pfizer	2020	SÍ	NO
Somatropina	Omnitrope	Sandoz	2006	SÍ	NO
Teriparatida	Movymia	Stada	2017	SÍ	SÍ
	Terrosa	Gedeon Richter	2017	SÍ	SÍ
	Livogiva	Theramex	2020	SÍ	SÍ
	Sondelbay	Accord	2022	SÍ	SÍ
	Kauliv	Strides Pharma	2023	NO	-
Tocilizumab	Tyenne	Fresenius Kabi	2023	NO	-
Trastuzumab	Ontruzant	Samsung Bioepis	2017	SÍ	NO
	Herzuma	Celltrion	2018	SÍ	NO
	Kanjinti	Amgen	2018	SÍ	NO
	Ogivri	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	2018	SÍ	NO
	Trazimera	Pfizer	2018	SÍ	NO
	Zercepac	Accord	2020	SÍ	NO

* Medicamento sometido a reservas singulares. Financiado solo en hospital.

** Solo la presentación en pluma precargada es dispensable en farmacia comunitaria. La presentación en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión es de uso hospitalario.

*** Fecha de autorización en España.

Aunque las indicaciones autorizadas de los biosimilares comercializados en España son variadas (Tabla 3), destaca la disponibilidad de medicamentos indicados en enfermedades

de tipo autoinmunitario y en oncología, especialmente en el caso de aquellos que han sido comercializados en los últimos 10 años.

Tabla 3. Indicaciones autorizadas de los principios activos comercializados en medicamentos biosimilares en España.

Principio activo	Grupo ATC	Indicación/es autorizada/s
Adalimumab	L04AB. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis reumatoide. - Artritis idiopática juvenil. - Espondilitis axial. - Artritis psoriásica. - Psoriasis. - Psoriasis en placa pediátrica. - Hidradenitis supurativa. - Enfermedad de Crohn. - Enfermedad de Crohn pediátrica. - Colitis ulcerosa. - Uveítis. - Uveítis pediátrica.
Bevacizumab	L01FG. Inhibidores del VEGF/VEGFR (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor del factor de crecimiento endotelial vascular).	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer colorrectal. - Cáncer de mama. - Cáncer de ovario. - Cáncer de las trompas de Falopio. - Cáncer peritoneal. - Carcinoma de pulmón de células no pequeñas. - Carcinoma de células renales. - Cáncer del cuello uterino.
Danaparoide sódico	B01AB. Grupo de la heparina.	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de la trombosis venosa profunda. - Tratamiento de tromboembolismos en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.
Eculizumab	L04AA. Inmunosupresores selectivos.	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
Enoxaparina sódica	B01AB. Grupo de la heparina.	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis venosa.
Epoetina alfa	B03XA. Otros preparados antianémicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia secundaria a procesos oncológicos. - Insuficiencia renal terminal.
Epoetina zeta	B03XA. Otros preparados antianémicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia secundaria a procesos oncológicos. - Insuficiencia renal terminal.
Etanercept	L04AB. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis psoriásica. - Psoriasis. - Artritis reumatoide juvenil. - Artritis reumatoide. - Espondilitis anquilosante.
Filgrastim	L03AA. Factores estimulantes de colonias.	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia en el contexto de procesos oncológicos. - Trasplante de precursores hematopoyéticos.
Folitropina alfa	G03GA. Gonadotrofinas.	<ul style="list-style-type: none"> - Anovulación.

Infliximab	L04AB. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis reumatoide. - Enfermedad de Crohn. - Colitis ulcerosa. - Espondilitis anquilosante. - Artritis psoriásica. - Psoriasis.
Insulina aspart	A10AB. Insulinas y análogos de acción rápida para inyección.	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus.
Insulina lispro	A10AB. Insulinas y análogos de acción rápida para inyección.	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus.
Insulina glargina	A10AE. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus.
Pegfilgrastim	L03AA. Factores estimulantes de colonias.	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia.
Ranibizumab	S01LA. Agentes antineovascularización.	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular húmeda. - Edema macular. - Retinopatía diabética. - Complicaciones diabéticas.
Rituximab	L01FA. Inhibidores de CD20 (grupo de diferenciación 20).	<ul style="list-style-type: none"> - Granulomatosis de Wegener. - Poliangeítis microscópica. - Artritis reumatoide. - Linfoma no Hodgkin. - Leucemia linfocítica crónica de células B. - Pénfigo.
Somatropina	H01AC. Somatropina y agonistas de la somatropina.	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del crecimiento. - Terapia de sustitución de hormona del crecimiento en adultos.
Teriparatida	H05AA. Hormonas paratiroides y análogos.	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosis.
Trastuzumab	L01FD. Inhibidores del HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama. - Cáncer de estómago.

En los próximos años, cabe esperar un importante aumento en el número de biosimilares comercializados. Por ejemplo, en el ámbito de la oncología, actualmente hay varios candidatos tanto en fase de estudios clínicos como a la espera de autorización por parte de las agencias reguladoras de EE.UU. y la UE, principalmente utilizando bevacizumab, rituximab y trastuzumab como principios activos (Bachu *et al.*, 2022). Se ha estimado que en los próximos 5 años, el 44% de los programas de desarrollo de biosimilares se corresponderán con medicamentos oncológicos (IQVIA, 2023), aunque se espera que el ritmo de incorporación de nuevos biosimilares en esta y el coste del proceso de demostración de la

área tienda a decrecer debido a la complejidad eficacia y del perfil de seguridad, un aspecto que cobra especial relevancia en el caso de los biosimilares de los inhibidores de PD-L1/PD-1, que actualmente están en fase de desarrollo.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

De acuerdo al artículo 84 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la *Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, la responsabilidad técnica de la adquisición de los medicamentos biosimilares en el ámbito hospitalario recae sobre la farmacia hospitalaria. Por este motivo, los farmacéuticos hospitalarios tienen un papel decisivo al liderar los equipos multidisciplinares dedicados a la evaluación de los biosimilares previa a su utilización, a través de las correspondientes Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias. La inclusión de un biosimilar como alternativa o en sustitución del producto innovador de referencia se analizará y acordará en el seno de esas comisiones, en las que el menor coste de los medicamentos biosimilares debe ser un factor a tener en cuenta, pero nunca debe ser una consideración primaria y fundamental en la toma de decisiones. Cada centro debería establecer, en consenso con todos los profesionales sanitarios implicados, cuáles son los protocolos que determinen cuándo y en qué condiciones un biológico es intercambiable por el biosimilar correspondiente. Las políticas, procedimientos y algoritmos terapéuticos deben incluir las diferentes opciones terapéuticas, dosis y estrategias para evitar confusiones en las transiciones del paciente entre los diferentes niveles asistenciales.

En cualquier caso, tal y como se destaca en el informe *Compra pública de medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud* (BioSim⁹, 2021), se debe tener en cuenta el peso cada vez mayor de las compras centralizadas bien desde la administración central (INGESA) o los servicios regionales de salud, donde el promotor suele ser la Dirección o Subdirección de Farmacia.

Gran parte de los nuevos medicamentos biológicos incorporados durante los últimos

años han sido calificados administrativamente para su dispensación exclusiva en los servicios de farmacia hospitalaria. Sobre este aspecto, es importante tener en cuenta que una parte muy importante del desarrollo de nuevos medicamentos biológicos corresponde al esfuerzo por disponer de medicamentos que no requieran medidas especiales de control, como la monitorización continua durante la administración o tras esta.

Una proporción importante de los nuevos medicamentos biológicos, incluyendo a los biosimilares, pueden ser autoadministrados por el propio paciente mediante inyección subcutánea, como ocurre con las insulinas o con las heparinas de bajo peso molecular, por ejemplo. Estos medicamentos se dispensan en farmacia comunitaria manteniendo todos los controles sanitarios y administrativos pertinentes.

La localización de la oficina de farmacia, próxima al paciente y, en muchos casos, el conocimiento personal del paciente por parte del farmacéutico comunitario, facilitan un seguimiento estrecho del plan de gestión y de minimización de riesgos de los medicamentos, sean biológicos o no, incluyendo la comunicación de sospecha de reacciones adversas por los propios pacientes. Cuando no se trata de una situación de urgencia o emergencia, la farmacia comunitaria constituye un espacio cómo y cercano para la dispensación de muchos medicamentos biológicos, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera.

La farmacovigilancia desde la farmacia comunitaria no es una alternativa al seguimiento clínico directo por parte del médico prescriptor, sino un complemento de este seguimiento, que permite optimizar la gestión del control farmacoterapéutico, adaptándose a las necesidades y circunstancias específicas de cada paciente y dándole un valor añadido a los recursos asistenciales sanitarios, tanto en el ámbito público como en el privado.

En cuanto a los biosimilares que pueden dispensarse en farmacia comunitaria, el artículo

⁹ BioSim es la Asociación Española de Biosimilares, una organización sin ánimo de lucro que representa a las compañías farmacéuticas establecidas en España que investigan, desarrollan, producen o comercializan medicamentos biosimilares.

89 del RDL 1/2015, que regula la sustitución por el farmacéutico, establece que el farmacéutico no podrá sustituir «aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad». En este sentido, según la Orden Ministerial SCO/2874/200723 por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción

a la posible sustitución, no se permite la sustitución de un medicamento biológico por otro. Es decir, si el médico prescribe un biológico original, el farmacéutico no puede dispensar otro, sea este original o biosimilar. De igual manera, si el medicamento prescrito es un biosimilar, el farmacéutico no puede dispensar ni otro biosimilar, ni el producto original correspondiente (BioSim, 2019).

BIBLIOGRAFÍA

- **Asociación Española de Biosimilares (BioSim)**. Compra pública de medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud. 2021. Disponible en: <https://www.biosim.es/documentos/Compra-publica-de-medicamentos-biosimilares-en-el-Sistema-Nacional-de-Salud.pdf>.
- **Asociación Española de Biosimilares (BioSim)**. Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos. 2019. Disponible en: <https://www.biosim.es/guia/guia-de-medicamentos-biosimilares-para-farmacuticos/>.
- **Association for Accessible Medicines (AAM)**. The US Generic & Biosimilar Medicines Savings Report. 2023. Disponible en: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2023-09/AAM-2023-Generics-Biosimilar-Medicines-Savings-Report-web.pdf>.
- **Bachu RD, Abou-Dahech M, Balaji S, Boddu SHS, Amos S, Singh V et al**. Oncology biosimilars: New developments and future directions. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022; 5(11): e1720. DOI: 10.1002/cnr2.1720.
- **Boletín Oficial del Estado (BOE)**. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE-L-2001-82523. 2001. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2001-82523>.
- **Boletín Oficial del Estado (BOE)**. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE-A-2015-8343. 2015. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>.
- **Boletín Oficial del Estado (BOE)**. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE-L-2004-80948. 2004. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2004-80948>.
- **Boletín Oficial del Estado (BOE)**. Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. DOUE-L-2007-82262. 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2007-82262>.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-scientific-guideline#current-effective-version-section>.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. 2014. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-scientific-guideline#current-effective-version-section>.
- **European Medicines Agency (EMA)**. ICH Topic Q5E. Comparability of Biotechnological/Biological Products. Step 5: Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. CPMP/ICH/5721/03. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5e-biotechnological-biological-products-subject-changes-their-manufacturing-process>.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. EMA/627319/2022. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>.
- **García-Gofi M, Río-Álvarez I, Carcedo D, Villacampa A**. Budget Impact Analysis of Biosimilar Products in Spain in the Period 2009–2019. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(348). DOI: 10.3390/ph14040348.
- **IQVIA Institute for Human Data Science**. Assessing the Biosimilar Void. 2023. Disponible en: <https://www.iqvia.com/Insights/The-IQVIA-Institute/Reports-and-Publications/Reports/Assessing-the-Biosimilar-Void>.
- **IQVIA Institute for Human Data Science**. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. 2018. Disponible en: https://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2018/10/okt_2018_IQVIA_Pfizer_Advancing-Biosimilar-Sustainability-in-Europe.pdf.
- **Kirsch-Stefan N, Guillen E, Ekman N, Barry S, Knippel V, Killalea S et al**. Do the Outcomes of Clinical Efficacy Trials Matter in Regulatory Decision-Making for Biosimilars? *BioDrugs*. 2023; 37(6): 855-71. DOI: 10.1007/s40259-023-00631-4.
- **Leupold M, Dreher T, Ngibuini M, Greller G**. A stirred, single-use, small-scale process development system: evaluation for microbial cultivation. *Bioprocess International*. 2017; 16.
- **Villaescusa Castillo L, Zaragoza Arnáez C, Zaragoza García F**. Definición y aspectos diferenciales de los fármacos biológicos. En: *Medicamentos biológicos. Innovadores y biosimilares*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-19.