

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

2023-2024

Los Medicamentos biológicos y biosimilares: fabricación y autorización en la Unión Europea

Autor: Imanol Merino Garcia

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodología	2
4. Desarrollo	2
4.1. Medicamentos biológicos.....	2
4.2. Medicamentos biosimilares	3
4.3. Métodos de preparación de los medicamentos biológicos.....	4
4.4. Características de los medicamentos biológicos y biosimilares.....	7
4.4.1. Grado de variabilidad intrínseca	7
4.4.2. Inmunogenicidad.....	8
4.5. Autorización de medicamentos biológicos y biosimilares	9
4.6. Biosimilares: extrapolación de indicaciones	11
4.7. Intercambiabilidad: cambio o sustitución	12
4.8. Medicamentos biosimilares comercializados.....	12
4.9. Estudios de comparación clínica entre biosimilares y sus medicamentos de referencia	16
4.10. Propuesta de revisión de la legislación farmacéutica en la UE: cómo afectará a los medicamentos biosimilares.....	17
5. Conclusiones.....	18
6. Bibliografía	20

Resumen

Los medicamentos biológicos, a diferencia de los medicamentos químicos convencionales (moléculas pequeñas con estructuras simples, características definidas y perfectamente reproducibles) son medicamentos complejos compuestos por moléculas de mayor tamaño provenientes de proteínas naturales que se obtienen a partir de organismos vivos como bacterias, levaduras o células de mamíferos. Se desarrollan mediante técnicas de fabricación biotecnológicas innovadoras con estrictas normas de calidad. Un biosimilar es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original. Actualmente estos medicamentos están totalmente incorporados al arsenal terapéutico. Fármacos como los análogos de la insulina, la hormona del crecimiento y los anticuerpos monoclonales se han introducido en terapéutica, y algunos han sustituido a los de síntesis química.

En este trabajo de revisión se define el concepto de medicamento biológico y biosimilar, y se revisa el procedimiento que se sigue para su fabricación y autorización, con ejemplos de biosimilares autorizados en la Unión Europea. Así mismo, se incluyen dos estudios relevantes que demuestran que no existen cambios significativos en cuanto a la seguridad y eficacia entre un biosimilar y su medicamento de referencia.

Los medicamentos biológicos suponen un gran coste económico para su desarrollo y para los sistemas de salud; con el desarrollo de los biosimilares se consigue reducir el impacto económico y mejorar la disponibilidad de tratamientos. Para mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos, la Comisión Europea ha realizado una propuesta para reformar la legislación farmacéutica, en la que, se menciona específicamente a los medicamentos biológicos y biosimilares.

Palabras clave: medicamento biológico, biosimilar, Agencia Europea del Medicamento, fabricación, autorización.

1. Introducción

Los medicamentos biológicos y biosimilares, hoy en día, son de gran ayuda para el tratamiento de muchas enfermedades crónicas, como la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer. Un medicamento biológico está compuesto por una sustancia activa que es biológica y se produce o se extrae de fuentes biológicas. La mayor parte de estos contienen sustancias activas proteicas y se fabrican con métodos biotecnológicos (1). Al ser moléculas proteicas son más complejas que los medicamentos que contienen principios activos químicos; las principales diferencias son:

- el tamaño: la diferencia del peso molecular es de 100 a 1000 veces mayor (**Figura 1**)
- la estructura: las proteínas deben adquirir la estructura tridimensional secundaria, terciaria o cuaternaria correcta para presentar actividad biológica
- la relación estructura-actividad: no se puede predecir el impacto que tiene cada parte de la molécula
- la estabilidad: son inestables y lábiles a factores ambientales (calor, oxígeno, pH) lo que resulta en la reducción o pérdida de su función
- la microheterogeneidad: se dan modificaciones en la proteína dentro del organismo vivo o por las condiciones del propio proceso de fabricación que da lugar a mezclas de proteínas estrechamente relacionadas (2).



Figura 1. La diferencia de tamaño de los tipos de proteínas en los medicamentos biológicos aprobados en la UE (1).

En cuanto a los biosimilares, son productos biológicos altamente similares al medicamento biológico previamente autorizado (medicamento de referencia), esto es, no hay un cambio significativo en cuanto a las características cualitativas, actividad biológica, seguridad y eficacia entre el producto de referencia y el biosimilar (3). En el año 2006 se autorizó la comercialización del primer biosimilar en la Unión Europea (UE), denominado Omnitrope® y cuyo principio activo es la somatropina. Es una hormona de crecimiento humana recombinante que estimula el crecimiento de todos los tejidos y órganos,

especialmente el de cartílagos y huesos (4,5). Su medicamento de referencia es el Genotropin®, y su uso está indicado en adultos con déficit de la hormona de crecimiento, y en niños con síndrome de Prader-Willi o con trastornos del crecimiento asociados a déficit de la hormona, síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica (6).

La incorporación de medicamentos biológicos en el arsenal terapéutico ha mejorado el tratamiento de ciertas enfermedades, pero a su vez, al ser productos innovadores y complejos, aumentan los costes de los sistemas de salud de los países, y a su vez, dificulta la accesibilidad de los pacientes a estos medicamentos. Es por ello que el desarrollo de biosimilares en Europa ha sido importante para reducir los costes sanitarios y mejorar la accesibilidad a los biológicos (7). Los datos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) muestran que en el año 2022 se aprobaron 26 biológicos y 10 biosimilares, mientras que en el año 2023 se aprobaron 14 biológicos y 8 biosimilares, y hasta el mes de marzo de 2024 se han aprobado 6 biológicos y 4 biosimilares (8).

2. Objetivos

El objetivo de este TFG es hacer una revisión bibliográfica sobre medicamentos biológicos y biosimilares, así como la regulación europea para su aprobación y comercialización.

3. Metodología

A través de una revisión bibliográfica en fuentes científicas (PubMed, Elsevier) y normas legislativas se revisarán:

- Los conceptos de medicamentos biológicos y biosimilares.
- El procedimiento que seguir para la fabricación y autorización de un medicamento biológico y un biosimilar.
- Ejemplos de medicamentos biológicos y biosimilares.

4. Desarrollo

4.1. Medicamentos biológicos

Un medicamento biológico está compuesto por una sustancia activa que es biológica y se produce o se extrae de fuentes biológicas, y que necesita, para la caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos fisicoquímicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control (9). Dentro de estos se encuentran:

- 1) Los medicamentos inmunológicos (p.ej.: vacunas, toxinas, sueros y alérgenos)

- 2) Los medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos (p.ej.: albumina y factores de coagulación)
- 3) Los medicamentos de terapia avanzada (p.ej.: terapia génica, celular e ingeniería de tejidos)
- 4) Los medicamentos obtenidos a partir de los procesos biotecnológicos siguientes: tecnología del ADN recombinante, expresión controlada de los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariotes (incluidas las células de mamíferos transformadas) y métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales (9).

En diciembre de 2023, la Comisión Europea junto con la Agencia Europea del Medicamento (EMA) creó una lista de los medicamentos críticos en la Unión Europea (10), medicamentos esenciales para los que nunca deberían existir problemas de abastecimiento en el sistema sanitario (11). De los 268 fármacos, más del 40% se han desarrollado gracias a la biotecnología (12).

4.2. Medicamentos biosimilares

Un medicamento biológico similar (comúnmente denominado medicamento biosimilar) es un medicamento biológico equivalente en su estructura molecular, actividad farmacológica, eficacia y seguridad a otro biológico, denominado medicamento de referencia, autorizado en el espacio económico europeo (EEE), cuya patente ha vencido y del que existe una amplia experiencia de uso clínico.

Los medicamentos biosimilares tienen una consideración regulatoria distinta de los genéricos (con estructuras químicas más sencillas) ya que, en general, los productos biológicos son estructuralmente más complejos. Sin embargo, un biosimilar debe tener un alto grado de equivalencia con el medicamento de referencia en estructura fisicoquímica y actividad biológica o farmacológica.

El principio activo del medicamento biosimilar y de su medicamento de referencia es, esencialmente, la misma sustancia biológica. Sin embargo, tanto el medicamento de referencia como el biosimilar poseen un grado de variabilidad natural que puede cambiar ligeramente a lo largo de la vida comercial del producto.

Un medicamento biosimilar se utiliza en la misma dosis, empleando la misma vía de administración y para tratar la misma enfermedad que el medicamento de referencia. Tampoco puede ser más eficaz que el medicamento de referencia (ya que el objetivo es que sean equivalentes) pero sí podría tener un mejor perfil de seguridad (13).

4.3. Métodos de preparación de los medicamentos biológicos

La mayoría de los medicamentos biológicos que se desarrollan utilizan técnicas biotecnológicas, esto es, mediante la manipulación de genes y células se expresan proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales (1).

Los pasos que se deben seguir para el desarrollo de un producto biotecnológico son: la creación de una línea celular adecuada, cultivo y producción del principio activo, aislamiento y purificación, y formulación y acondicionamiento del producto.

El primer paso consiste en la creación de una línea celular adecuada (**Figura 2**). Para ello, se determina la secuencia del gen que codifica la proteína de interés (14), esta secuencia se clona en un vector de ADN complementario y se transfiere a la célula hospedadora, ya sea de origen animal o microbiano, que va a producir la proteína (transfección) (15). En este punto se selecciona la línea celular que produce la proteína en la cantidad y calidad deseada (14), comprobando que adquiere la estructura tridimensional y las modificaciones post-traduccionales óptimas (16). Se debe recalcar que, aunque el fabricante utilice la misma línea celular, no se van a fabricar dos biológicos iguales, ya que cada línea celular es única (15).

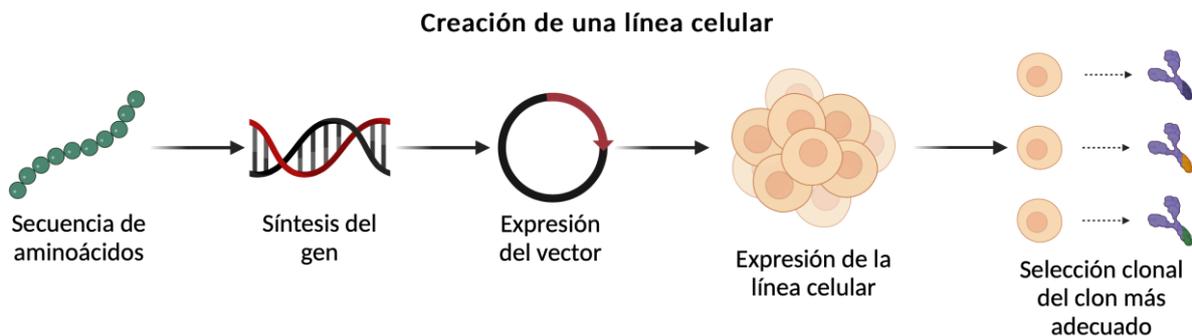


Figura 2. Primer paso en el desarrollo de un biológico: la creación de una línea celular (15).

En el segundo paso, se cultiva la línea celular seleccionada y se produce la proteína recombinante (**Figura 3**). La línea celular seleccionada se expande en un medio de fermentación para obtener varios lotes de una suspensión homogénea de células denominada banco de células maestras (MCB). Se escoge un vial de células del MCB, al que se le denomina banco de células de trabajo (WCB), y se cultiva en biorreactores a gran escala para producir grandes cantidades de proteínas recombinantes (14,15). Durante el proceso, se deben de controlar parámetros como la cantidad de oxígeno, producción de lactato, temperatura, pH, nivel de agitación y osmolaridad (15), ya que se puede favorecer el desarrollo de contaminantes biológicos no deseados. Esto es, se debe asegurar que los cultivos son axénicos, solo crece una sola cepa de organismo vivo (17).

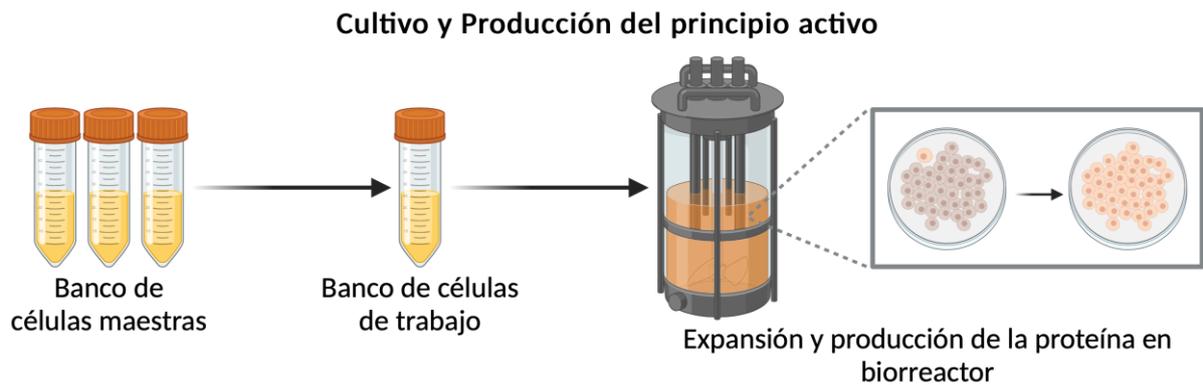


Figura 3. Segundo paso en el desarrollo de un biológico: cultivo y producción (15).

En el tercer paso, se lleva a cabo el aislamiento y la purificación de la proteína recombinante del medio de cultivo (**Figura 4**). Se requieren muchos pasos para obtener la proteína de interés, ya que en el medio se encuentran impurezas de la propia célula (p.ej.: proteínas de la célula hospedadora, ADN...), impurezas del proceso (p.ej.: solución tampón, reactivos...) e impurezas del producto (p.ej.: agregados, fragmentos...) (18). Estas impurezas deben eliminarse para disminuir el riesgo de inmunogenicidad y para que no impidan liberar la proteína de la célula o alteren su estructura (19). El aislamiento se realiza mediante técnicas de extracción, como la filtración, la centrifugación y/o la sedimentación. Si la proteína se produce extracelularmente, se realiza una ultrafiltración, seguida de su purificación, mientras que, si se produce intracelularmente, hay que lisar las células, bien por sonicación o por homogenización a alta presión (18).

Tras el aislamiento, se realiza la purificación, que debe ser robusta, fiable, fácilmente escalable, y eliminar los productos del metabolismo celular para no generar inmunogenicidad, y así asegurar la seguridad del producto. Para alcanzar un alto grado de pureza se puede utilizar la cromatografía en columna que permite una alta resolución, esto es, ofrece un alto grado de separación entre la proteína y las impurezas no deseadas. Durante este proceso, se monitorizan ciertos parámetros como el pH, la conductividad y el caudal (15,18).

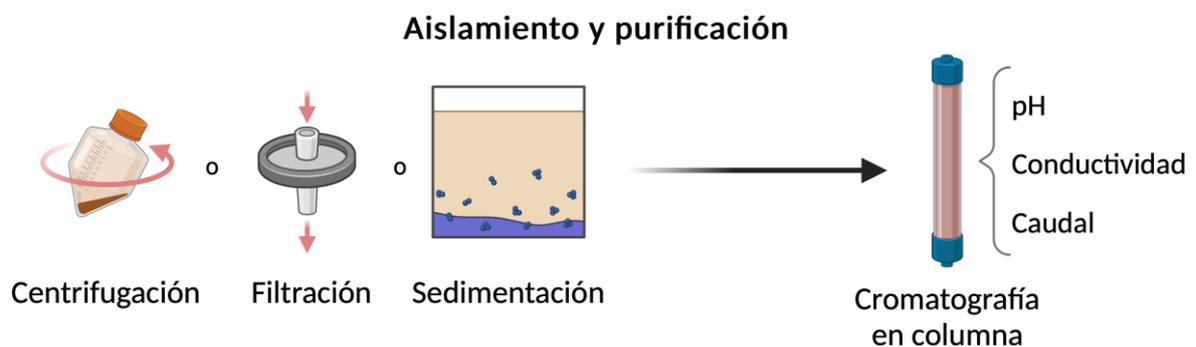


Figura 4. Tercer paso en el desarrollo de un biológico: aislamiento y purificación (15).

En el último paso, se formula la proteína en un medio de acondicionamiento adecuado (**Figura 5**). La proteína se debe formular en un medio que minimice su degradación y maximice su estabilidad, y para ello se deben optimizar las condiciones de la solución tampón, como el pH, la fuerza iónica, los excipientes y los estabilizantes (20). Además, se debe tener especial cuidado con los cambios de temperatura bruscos, las altas y bajas temperaturas, y con los altos niveles de agitación. El proceso de formulación puede implicar una diafiltración para concentrar la proteína. La forma farmacéutica final puede ser una solución o un producto liofilizado. La opción preferida suele ser la solución, aunque esto depende de la estabilidad del producto. Puede ser necesario congelar el producto durante el almacenamiento para reducir la degradación química, por lo que, se debe añadir un crioprotector como la sacarosa para minimizar la crioprecipitación o agregación causada por la crioconcentración. Optar por una presentación liofilizada añade un coste adicional al proceso y requiere el uso de diluyentes para su reconstitución en el momento de ser administrado (15).

La forma farmacéutica seleccionada condiciona la vía de administración que se puede utilizar, las más comunes son la vía intravenosa y subcutánea. Los medicamentos formulados para ser administrados por vía subcutánea son soluciones precargadas o polvos liofilizados reconstituidos que no requieren una dilución previa, mientras que las formulaciones para vía intravenosa son concentrados que necesitan ser diluidos en una solución salina u otro fluido para ser perfundidos. Los posibles materiales de acondicionamiento primarios son viales y jeringas o cartuchos precargados. La ventaja de las formulaciones precargadas es la facilidad de ser autoadministradas por el paciente sin ayuda de un profesional sanitario, lo cual es importante en tratamientos crónicos (21).



Figura 5. Cuarto paso en el desarrollo de un biológico: formulación y acondicionamiento (15).

Durante el desarrollo de un medicamento, el fabricante debe definir los atributos críticos de calidad (CQAs), que son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben encontrarse dentro especificaciones (límite, rango o distribución) que garantizan la calidad del producto farmacéutico (22). Algunos de los atributos de calidad que se establecen son la identidad, el contenido de principio activo, la uniformidad de contenido, la presencia de productos de degradación o solventes residuales, el grado de

pureza, la heterogeneidad, la concentración en el producto final, el perfil de disolución del principio activo, el contenido de humedad y los límites microbianos, entre otros (23).

La glicosilación es una de las modificaciones postraduccionales comunes que se observan en productos biológicos, donde ciertos azúcares se unen a sitios de unión de aminoácidos específicos. Los patrones de glicosilación difieren según muchos factores, como la línea celular en la que se han producido o las condiciones de cultivo utilizadas. Tiene el potencial de afectar a la estabilidad de las proteínas, a la inmunogenicidad clínica y a la eliminación sistémica de las proteínas terapéuticas. Por tanto, se considera un atributo crítico a caracterizar (24).

Los medicamentos de referencia definen los CQAs del proceso, y a su vez los biosimilares los definen y comparan con el de referencia (**Figura 6**) para observar que presentan una calidad similar, que, a su vez, se refleja en términos de seguridad y eficacia (18).

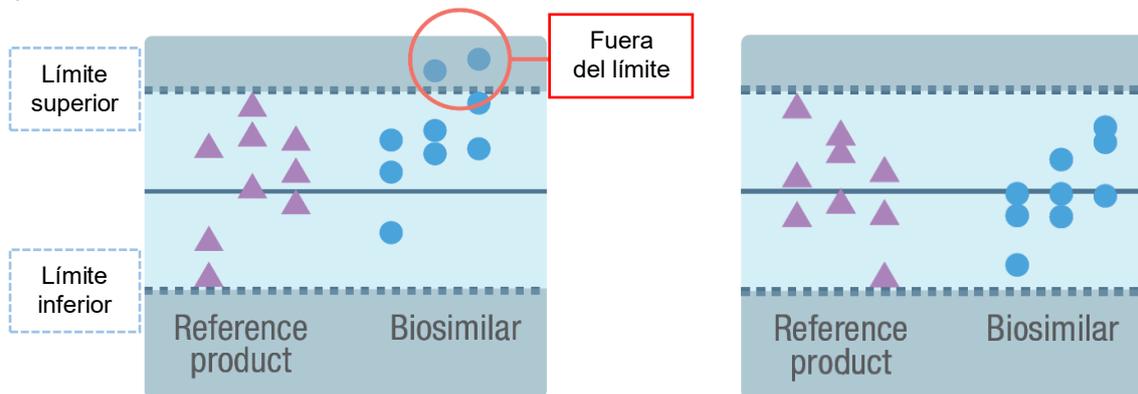


Figura 6. Dos ejemplos de los CQAs de un medicamento de referencia versus un biosimilar. Los límites (superior e inferior) se muestran como una línea discontinuada, los triángulos morados hacen referencia a los valores críticos del medicamento de referencia y los círculos azules los del biosimilar. El ejemplo de la izquierda demuestra que la calidad del atributo estudiado no es similar entre ambos, mientras que si lo es para el ejemplo de la derecha (16).

4.4. Características de los medicamentos biológicos y biosimilares

4.4.1. Grado de variabilidad intrínseca

Los productos biotecnológicos se producen a partir de organismos vivos, y estos son variables por naturaleza. Por ello, el principio activo biológico final puede presentar un pequeño grado de variabilidad (microheterogeneidad) de forma inherente, el cual debe estar dentro de un rango aceptable para garantizar que la seguridad y la eficacia son homogéneas (1). La glicosilación, como se ha mencionado anteriormente, es una modificación común que se da en los medicamentos biológicos y altera ligeramente su estructura. Se observan patrones de glicosilación que pueden diferir entre los distintos lotes de un medicamento

biológico (**Figura 7A**) o entre un biosimilar y su medicamento de referencia (**Figura 7B**). Por tanto, se puede decir que el producto final está condicionado por el proceso, y por ello, el proceso es el producto.

Para reducir esta variabilidad se debe utilizar el mismo proceso de fabricación y emplear controles estrictos para que los lotes sean lo más homogéneos posibles, y así mantener la seguridad y eficacia del medicamento (1). A su vez, esta variabilidad muchas veces complica el proceso de caracterización molecular, ya que es imposible reproducir de forma exacta el producto biológico (26).

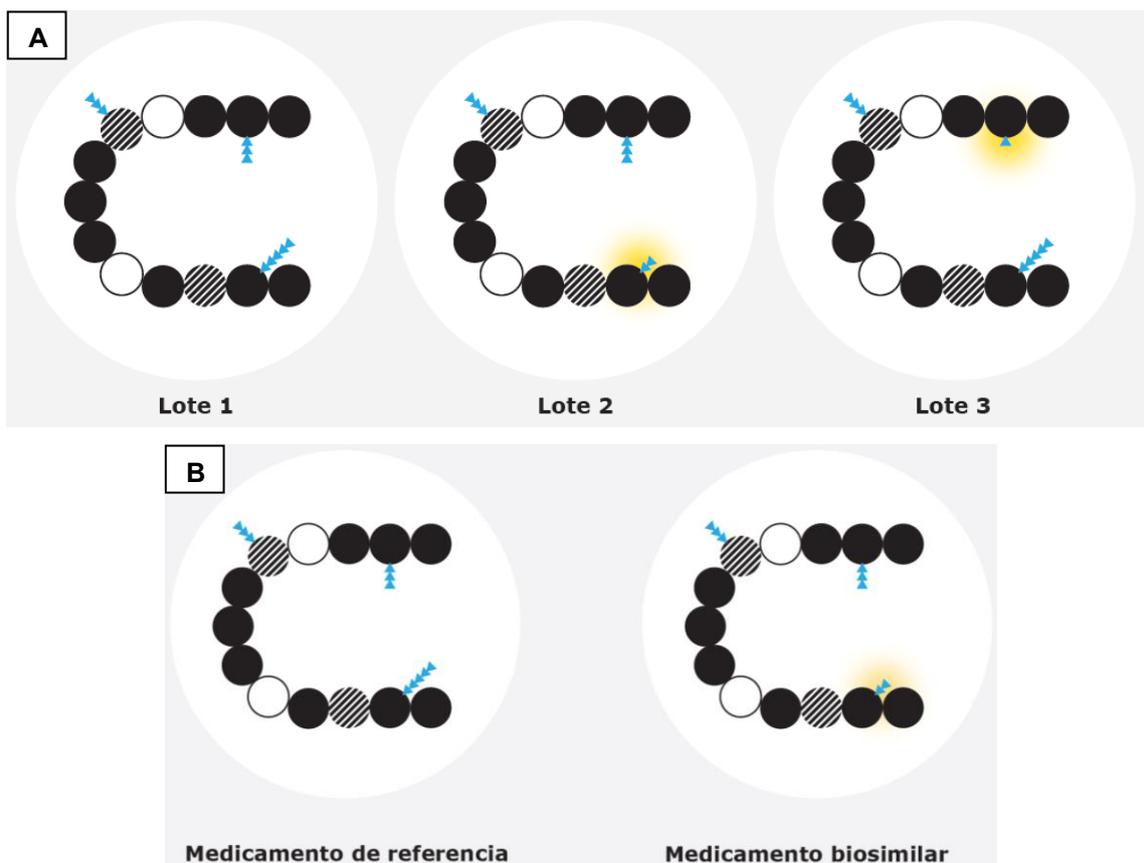


Figura 7. La variabilidad entre los distintos lotes de un medicamento biológico (A) y entre un biosimilar y su medicamento de referencia (B). La secuencia de aminoácidos (círculos) en los distintos lotes (A) o en el biosimilar y el de referencia (B) presenta un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites establecido, en este caso la glicosilación (triángulos azules). Aun así, la secuencia de aminoácidos de la proteína y la actividad biológica de esta siguen siendo iguales, tanto en A como en B (1).

4.4.2. Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de los principios activos biológicos siempre debe estudiarse tanto antes como después de su comercialización. Esto se debe a que tienen la capacidad intrínseca de provocar una respuesta inmunitaria no deseada que puede causar una reacción

adversa grave o una reducción de la eficacia. Normalmente, se debe a su carácter proteico (1), aunque, ciertos medicamentos biológicos, como las vacunas, buscan esta respuesta inmunitaria para crear anticuerpos frente al antígeno proteico, y así proteger frente a una o varias enfermedades infecciosas (25). Aun así, existen muchos factores por los que surge la inmunogenicidad, desde cambios en el proceso de fabricación, como factores individuales del paciente o la propia enfermedad, o factores relacionados con el tratamiento (1,15).

Se requieren ciertos datos sobre inmunogenicidad para poder autorizar los medicamentos biológicos: la incidencia, el grado y persistencia de anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico, las pruebas de neutralización (para evaluar la reducción de la eficacia), la evaluación del impacto clínico y las medidas para gestionar el riesgo potencial de inmunogenicidad (1).

4.5. Autorización de medicamentos biológicos y biosimilares

Todos los medicamentos biológicos y biosimilares que se desarrollan por procesos biotecnológicos se aprueban en la UE mediante un procedimiento centralizado, coordinado por la EMA. El Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) y el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, junto con especialistas en materia de medicamentos biológicos y biosimilares, realizan una evaluación científica en un período de 210 días del medicamento, y si el informe es positivo, la Comisión Europea es la encargada de autorizar la comercialización del nuevo medicamento en un período de 67 días, y es válida para cualquier país de la UE (1).

Para autorizar la comercialización de un medicamento, el laboratorio farmacéutico debe aportar la documentación científica que se le requiere. Los medicamentos se autorizan cuando los estudios sobre su eficacia, calidad y seguridad farmacéutica demuestran que las ventajas del medicamento superan los riesgos que pueda presentar, esto es, una relación positiva riesgo-beneficio. Para un medicamento biológico con un principio activo nuevo, esta relación se determina principalmente sobre la base de los datos relativos a la seguridad y a la eficacia, obtenidos a partir de la realización de ensayos esenciales en humanos (**Figura 8**), fundamentados en sólidos estudios de la calidad farmacéutica y en datos obtenidos en estudios preclínicos (1).

En el caso de los biosimilares, la relación positiva riesgo-beneficio se basa en demostrar la biosimilitud con el medicamento de referencia. Esto se consigue realizando exhaustivos estudios de comparabilidad con el medicamento de referencia (**Figura 9**), y sobre la base de sólidos estudios de calidad farmacéutica (1). La comparabilidad es el principio fundamental que se requiere tanto a la hora de desarrollar un biosimilar como de efectuar cambios en el proceso de un medicamento biológico. Dichos cambios suelen introducirse por

medio de un ciclo de vida del producto, por ejemplo, para mejorar la calidad o para incrementar el rendimiento del producto (26).

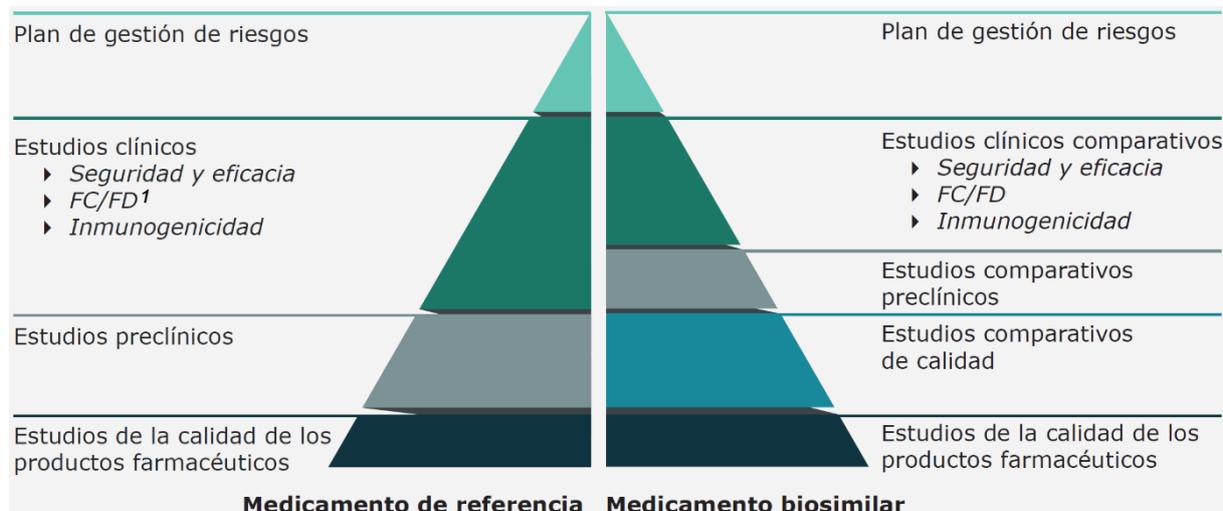


Figura 8. Comparación de los estudios requeridos para la autorización de un medicamento de referencia y de un biosimilar (1). ¹FC/FD: farmacocinética/farmacodinamia

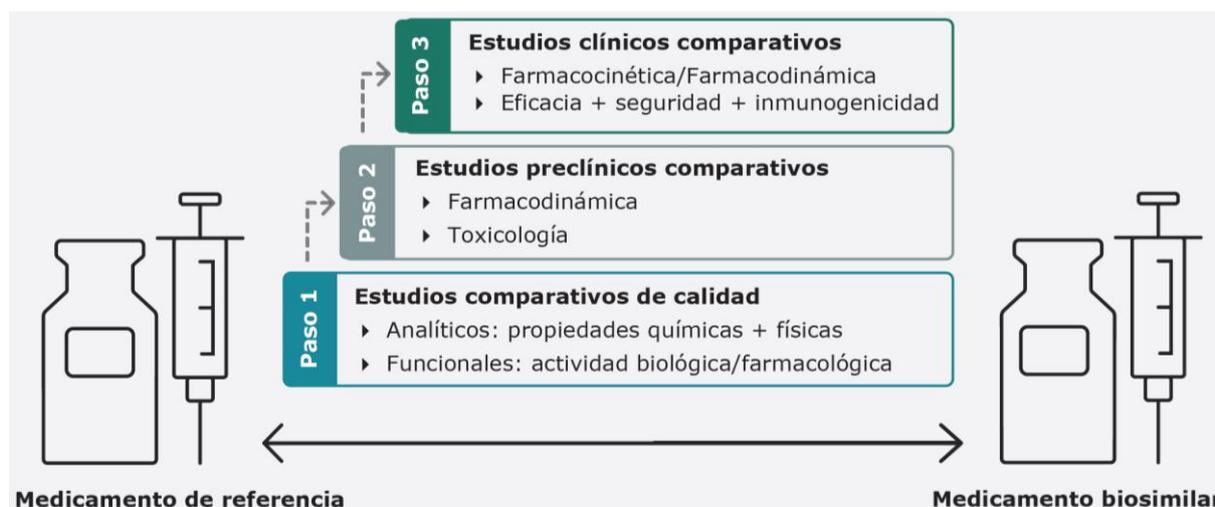


Figura 9. El desarrollo de un biosimilar es comparativo y se da de manera gradual (1).

Los estudios de calidad farmacéutica son los mismos para todos los medicamentos, deben contener datos detallados sobre: la caracterización estructural y otras propiedades fisicoquímicas, la pureza, la actividad biológica, los excipientes y materiales de partida, la dosis y formulación, el control del proceso de fabricación y la estabilidad del principio activo y del producto finalizado durante su vida útil en unas condiciones de almacenamiento determinadas.

La comparabilidad es un proceso gradual específico para cada producto (**Figura 9**), los conocimientos obtenidos en los estudios comparativos de calidad (paso 1) se utilizan para determinar la medida y el tipo de los estudios preclínicos o no clínicos (paso 2) y de los

estudios clínicos (paso 3) que se exigen en la siguiente fase de desarrollo, siempre con el objetivo de descartar diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

En los estudios comparativos de calidad, se comparan la estructura proteica y la actividad biológica utilizando técnicas sensibles capaces de detectar diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Si se detectan diferencias que pueden afectar a la seguridad clínica, eficacia o inmunogenicidad, es necesario realizar estudios clínicos o preclínicos comparativos (1).

En los estudios preclínicos comparativos se incluyen estudios farmacodinámicos *in vitro* que analizan la unión y la activación o inhibición de las dianas fisiológicas y los efectos inmediatos en las células. También se incluyen estudios toxicológicos cuando el biosimilar se produce en un nuevo tipo celular u organismo, o cuando se incluyen nuevos excipientes.

En los estudios clínicos de un principio activo nuevo se demuestran la eficacia y seguridad para todas las indicaciones terapéuticas solicitadas, a través de ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos en humanos para conocer la dosis, los efectos adversos, el comportamiento del principio activo, etc. Sin embargo, los estudios clínicos comparativos se diseñan para confirmar la biosimilitud y para abordar cuestiones pendientes de los resultados en los estudios comparativos de calidad (1,26).

Por tanto, los datos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar son diferentes a los necesarios para autorizar un medicamento con un principio activo nuevo, ya que al demostrarse biosimilitud, el biosimilar se basa en la experiencia en materia de seguridad y eficacia adquirida con el de referencia (1).

Por último, el plan de gestión de riesgos consiste en documentar el sistema de manejo de riesgos que se consideran necesarios para identificar, caracterizar y reducir los riesgos importantes de un medicamento (en este se incluyen especificaciones de seguridad, el plan de farmacovigilancia y el plan de minimización de riesgos) (27).

4.6. Biosimilares: extrapolación de indicaciones

La aprobación regulatoria del fármaco biosimilar para el tratamiento de enfermedades que no han sido específicamente estudiadas durante el desarrollo clínico del mismo se denomina extrapolación de indicaciones.

El reconocimiento de indicaciones implica que las agencias han evaluado tanto las pequeñas diferencias que pueda haber entre el biosimilar y el producto de referencia como los mecanismos implicados en la eficacia de cada indicación, y han estimado que no se

esperan diferencias significativas de eficacia o seguridad entre el biosimilar y el original. Así lo recoge la propia Directriz sobre medicamentos biosimilares de la EMA: “si la biosimilitud ha sido demostrada en una indicación, la extrapolación a otras indicaciones del producto de referencia puede ser aceptada con una adecuada justificación científica” (28).

Para que la extrapolación de las indicaciones se cumpla, el principio activo debe tener el mismo mecanismo de acción para la indicación inicial y para la extrapolada; los estudios clínicos deben realizarse en una población clínicamente relevante; los datos clínicos de una indicación no pueden extrapolarse si la otra indicación es de otro ámbito terapéutico en el que no coinciden el mecanismo de acción, la posología o la farmacocinética; los datos de seguridad deben ser comparables en la indicación inicial para ser extrapolados; y los datos de inmunogenicidad, variables por otros factores, deben ser justificados adecuadamente para ser extrapolados (1).

4.7. Intercambiabilidad: cambio o sustitución

La intercambiabilidad hace referencia a la posibilidad de realizar un intercambio terapéutico entre dos medicamentos, véase un biosimilar por un medicamento de referencia, o un biosimilar por otro biosimilar, esperando que se produzca el mismo efecto terapéutico en cualquier paciente. Los biológicos, debido a su naturaleza única, no se pueden considerar intercambiables a priori. En este caso, el poder de decisión de cambiar un medicamento biológico la tiene el clínico que prescribe el tratamiento. La sustitución automática se da en el momento de la dispensación en una Oficina de Farmacia sin conocimiento por parte del médico prescriptor, y está regulada por normativa de cada Estado miembro (15,19).

A pesar de que, en septiembre de 2022, la EMA y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) declararon que una vez que el biosimilar ha sido autorizado en la UE, este es intercambiable (29), en España solo está permitido la intercambiabilidad bajo el conocimiento y autorización del médico responsable del tratamiento del paciente (30). En la Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre se establece que los medicamentos biológicos son medicamentos no sustituibles por el farmacéutico de Oficina de Farmacia (31).

4.8. Medicamentos biosimilares comercializados

A pesar de que muchos de los biosimilares tienen autorizadas varias de las indicaciones de los medicamentos de referencia, individualmente cada biosimilar puede tener alguna otra indicación adicional que haya demostrado mediante estudios tanto clínicos como no clínicos. En la **Tabla 1** se muestran los biosimilares autorizados por la Comisión Europea, con sus respectivos medicamentos de referencia, su fecha de autorización, y las indicaciones que tienen.

Tabla 1. Biosimilares autorizados en la UE: los biosimilares que se muestran en la lista están comercializados hasta la fecha de 02.06.2024 (32,33).

Principio activo	Medicamento de referencia	Medicamento biosimilar	Fecha de autorización	Indicación
Adalimumab	Humira®	Amgevita®	21.03.2017	Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis
		Imraldi®	24.08.2017	
		Hefiya®*	26.07.2018	
		Hyrimoz®	26.07.2018	
		Hulio®	17.09.2018	
		Idacio®	02.04.2019	
		Amsparity®*	13.02.2020	
		Yuflyma®	11.02.2021	
		Libmyris®*	12.11.2021	
Hukyndra®	15.11.2021			
Aflibercept	Eylea®	Yesafili®*	15.09.2023	Edema macular, degeneración macular asociada a la edad neovascular, complicaciones diabéticas
Bevacizumab	Avastin®	Mvasi®	15.01.2018	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario
		Zirabev®	14.02.2019	
		Aybintio®	02.09.2020	
		Onbevzi®*	11.01.2021	
		Almysys®	26.03.2021	
		Oyavas®	26.03.2021	
		Abevmy®	21.04.2021	
		Vegzelma®	17.08.2022	
Eculizumab	Soliris®	Bekemv®	19.04.2023	Hemoglobinuria paroxística
		Epysqli®	26.05.2023	
Enoxaparina sódica	Clexane®	Inhixa®	15.09.2016	Trombosis venosa
Epoetin alfa	Eprex/Erypo®	Abseamed®*	27.08.2007	Anemia secundaria a procesos oncológicos, insuficiencia renal terminal
		Epoetin alfa hexal®*	27.08.2007	
		Binocrit®	28.08.2007	
Epoetin zeta		Retacrit®	18.12.2007	
		Silapo®*	18.12.2007	

Tabla 1. Continuación.

Etanercept	Enbrel®	Benepali® Erelzi® Nepexto®*	13.01.2016 23.06.2017 20.05.2020	Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis
Filgrastim	Neupogen®	Ratiogastrim® Tevagastrim® Filgastrim hexal®* Zarzio® Nivestim® Grastofil®* Accofil®	15.09.2008 15.09.2008 06.02.2009 06.02.2009 07.06.2010 17.10.2013 17.09.2014	Neutropenia en procesos oncológicos
Folitropina alfa	GONAL-F®	Ovaleap® Bemfola®	27.09.2013 26.03.2014	Anovulación
Infliximab	Remicade®	Inflectra® Remsima® Flixabi® Zessly®	10.09.2013 10.09.2013 26.05.2016 18.05.2018	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis
Insulina aspart	NovoRapid®	Insulin aspart Sanofi®* Kirsty®* Truvelog mix 30®*	25.06.2020 05.02.2021 25.04.2022	Diabetes Mellitus
Insulina glargina	Lantus®	Abasaglar® Semglee®	09.09.2014 23.03.2018	Diabetes Mellitus
Insulina lispro	Humalog®	Insulin lispro Sanofi®*	19.07.2017	Diabetes Mellitus
Natalizumab	Tysabri®	Tyruko®	22.09.2023	Esclerosis múltiple
Omalizumab	Xolair®	Omlyclo®*	16.05.2024	Asma, urticaria
Pegfilgrastim	Neulasta®	Pelgraz® Fulphila®* Pelmeg® Ziextenzo® Grasustek®* Cegfila®* Nyvepria®* Stimufend®*	21.09.2018 20.11.2018 20.11.2018 22.11.2018 20.06.2019 19.12.2019 18.11.2020 28.03.2022	Neutropenia
Ranibizumab	Lucentis®	Byooviz®* Ranivisio®	18.08.2021 25.08.2022	Degeneración macular asociada a la edad

Tabla 1. Continuación.

		Ximluci® Rimmyrah®*	09.11.2022 05.01.2024	neovascular, edema macular, retinopatía diabética, miopía degenerativa
Rituximab	MabThera®	Truxima® Rixathon® Riximyo®* Blitzima®* Ruxience®	17.02.2017 15.06.2017 15.06.2017 13.07.2017 01.04.2020	Artritis reumatoide, linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica de células B
Somatotropina	Genotonorm®	Omnitrope®	12.04.2006	Enanismo, síndrome de Prader-Willi y de Turner
Teriparatida	Forsteo®	Terrosa® Movymia® Livogiva® Sondelbay® Kauliv®*	04.01.2017 11.01.2017 27.08.2020 24.03.2022 12.01.2023	Osteoporosis
Tocilizumab	RoActemra®	Tyenne®	15.09.2023	Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, síndrome de liberación de citoquinas, infección del virus COVID-19, arteritis de células gigantes
Trastuzumab	Herceptin®	Ontruzant® Herzuma® Kanjinti® Trazimera® Ogivri® Zercepac® Herwenda®	15.11.2017 09.02.2018 16.05.2018 26.07.2018 12.12.2018 27.07.2020 15.11.2023	Cáncer de mama, cáncer de estómago
Ustekinumab	Stelara®	Uzpruvo®*	05.01.2024	Psoriasis en placas, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa

* Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA, pero todavía no comercializados en España.

4.9. Estudios de comparación clínica entre biosimilares y sus medicamentos de referencia

Ante la duda que suscita la similitud en eficacia y seguridad de un biosimilar y su medicamento de referencia existen varios estudios que los intentan comparar. A continuación, se presentan dos ejemplos recientes de estos estudios.

Recientemente, en marzo de 2024, se publicó un estudio observacional llevado a cabo en Francia entre 2015 y 2021, que comparó los biosimilares y el medicamento de referencia de tres agentes anti-TNF (factor de necrosis tumoral): infliximab, etanercept y adalimumab. Los agentes anti-TNF son anticuerpos monoclonales indicados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la uveítis, etc.

En el estudio se compara la persistencia al tratamiento, definida como el período de tratamiento continuo con el mismo producto biológico sin discontinuidad o modificación de este, y la seguridad (incluyendo las infecciones graves, cualquier causa de hospitalización y la muerte) de los biosimilares y el medicamento de referencia. Para ello, se trataron los pacientes con un biosimilar o el medicamento de referencia y se hizo un seguimiento durante un año.

Los resultados demuestran que no hay ninguna diferencia en cuanto a la persistencia o seguridad de los medicamentos de referencia y sus biosimilares en cualquiera de las indicaciones terapéuticas. Este es el estudio de cohorte más grande realizado sobre los biosimilares y el medicamento de referencia de tres anti-TNF, que proporciona resultados que aseguran el uso de los biosimilares de anti-TNF por su similar seguridad y eficacia al de referencia. Por ende, los biosimilares de anti-TNF comercializados pueden utilizarse más ampliamente para reducir el impacto económico de estas moléculas en los sistemas de salud (34).

En agosto de 2019 se publicó una revisión sistemática en la que se compara la eficacia y seguridad de los biosimilares del rituximab con el medicamento de referencia en dos enfermedades: la artritis reumatoide (RA) y el linfoma no Hodgkin (NHL). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón y humano) que se une específicamente al CD20. Está indicado para el tratamiento de cánceres hematológicos (leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia folicular y leucemia linfocítica crónica) y enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéftis y poliangéftis microscópica). La revisión sistemática se realiza sobre once ensayos clínicos controlados aleatorizados incluyendo a 3.163 pacientes (1.744 con RA y 1.419 con NHL). Además, se compara el efecto a largo plazo, en cuanto a eficacia y seguridad, de los biosimilares de rituximab con el de referencia.

Los primeros criterios de valoración que se escogen son el riesgo relativo (RR) de la respuesta clínica, la formación de anticuerpos anti-rituximab (ADA) y los efectos adversos (AE) en pacientes tratados con biosimilares del rituximab y el medicamento de referencia. La respuesta clínica en pacientes con artritis reumatoide se evalúa teniendo en cuenta los criterios establecidos por el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR). Estos últimos criterios diagnósticos son predictores sensibles de remisión. En cuanto a los pacientes con leucemia no Hodgkin, se incluyen la respuesta general (OR), la respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR).

Los segundos criterios de valoración son los parámetros farmacocinéticos en pacientes tratados con biosimilares del rituximab y el medicamento de referencia. Se incluyen la concentración sérica máxima (C_{max}) y el área bajo la curva concentración sérica-tiempo (AUC).

A través de un metaanálisis convencional integral y específico, los biosimilares de rituximab mostraron características comparables con el medicamento de referencia en términos de eficacia, seguridad y parámetros farmacocinéticos, incluso a largo plazo, tanto en la artritis reumatoide como en la leucemia no Hodgkin. Como conclusión, se demostró la biosimilitud de los biosimilares como tratamiento para pacientes con AR y LNH y, por lo tanto, los resultados pueden respaldar el uso basado en evidencia del biosimilar rituximab (35).

4.10. Propuesta de revisión de la legislación farmacéutica en la UE: cómo afectará a los medicamentos biosimilares

En la actualidad, los medicamentos autorizados en la UE no llegan a los pacientes con la suficiente rapidez y no son accesibles por igual en todos los Estados miembros (36). Como parte fundamental de la respuesta global de la UE a los retos en materia de seguridad sanitaria, la Comisión Europea, en abril de 2023, propone una revisión en profundidad de la legislación farmacéutica de la UE a fin de alcanzar unos objetivos principales.

Uno de estos objetivos es garantizar que todos los pacientes de toda la UE puedan contar con unos medicamentos seguros, eficaces y asequibles de forma equitativa. En este punto se busca facilitar la entrada de medicamentos innovadores, ya que comercializar el medicamento en un Estado miembro es una decisión de la empresa fabricante, a pesar de que la CE haya autorizado la comercialización en todos ellos. Esto es, si el análisis de mercado que hace la empresa en un Estado miembro no sale rentable, limitará o retrasará su comercialización (suele ocurrir en Estados miembros más pequeños o menos ricos). En este sentido, se busca agilizar la entrada de medicamentos genéricos y biosimilares simplificando y agilizando los procedimientos de autorización, esto es, se pretende que entren en el mercado desde el primer día que caduque la patente del medicamento original.

Otro objetivo es mejorar la seguridad del suministro y velar por que los medicamentos estén siempre a disposición de los pacientes, independientemente del lugar en el que residan de la UE. Este planteamiento surge de la cantidad de medicamentos que se encuentran en desabastecimiento en muchos Estados miembros. En España, a fecha del 08 de mayo de 2024, se encuentran con problemas de suministro 855 medicamentos, de los cuales se pueden destacar biológicos como el Ozempic® (semaglutida), Trulicity® (dulaglutida) y Prolia® (denosumab) (37). El desabastecimiento es un problema de salud pública que interfiere en la continuidad del tratamiento de los pacientes. Es por ello que se pretenden introducir obligaciones más estrictas en materia de suministro, notificar la retirada o insuficiencia de productos con mayor antelación, y darle mayor importancia a la EMA en cuanto a la coordinación de la escasez. Además, se analizarán los puntos débiles de la cadena de suministro de la lista de medicamentos críticos en la UE que fue creada por la EMA y la CE (10).

Y, por último, ofrecer un entorno atractivo y favorable a la innovación y la competitividad para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos en Europa. El mercado farmacéutico de la UE es el segundo mercado mundial, tanto en fuerza como en competitividad. Se espera que esta posición se mantenga y potencie, ya que es el camino para atraer la innovación al mercado europeo. Actualmente, los medicamentos innovadores constan con hasta diez años de protección normativa, ocho años de protección de datos y dos años de protección comercial. Con esta protección se garantiza el derecho de propiedad intelectual, se fomenta la innovación y se compensan los riesgos y costes que se deben asumir en el desarrollo de un medicamento. Se propone reducir el periodo de protección normativa, siendo ampliable si se cumple con unos objetivos de salud pública. En los medicamentos innovadores aumenta hasta un máximo de doce años si se añade una nueva indicación terapéutica después de la autorización de comercialización inicial. Además, se propone reducir el plazo de evaluación científica de 210 días a 180 días, y el plazo para que la CE autorice el medicamento, de 67 a 46 días. De este modo se mejora la competitividad del sistema regulador de la UE y se favorece que llegue más rápidamente los medicamentos a los pacientes en el momento que lo necesiten (36).

5. Conclusiones

En los últimos años ha habido un gran desarrollo en medicamentos biológicos, ya que están aportando soluciones terapéuticas importantes en enfermedades que no tenían establecido un tratamiento eficaz. Aun así, al ser productos innovadores y complejos de desarrollar, el coste del tratamiento se ve encarecido. Es por eso que se desarrollan los biosimilares para reducir el impacto económico y mejorar la disponibilidad de los tratamientos.

De hecho, en la actualidad hay 83 biosimilares en la Unión Europea aprobados por la Comisión Europea.

Hay en bibliografía diferentes estudios que comparan la eficacia y seguridad de biosimilares con medicamentos de referencia, y esos estudios no han observado diferencias a nivel de eficacia y seguridad. En 2024, un estudio compara la persistencia y seguridad de biosimilares de tres agentes anti-TNF y sus medicamentos de referencia, y en este se demuestra que para cualquier indicación terapéutica no hay cambios significativos en cuanto a eficacia y seguridad. En 2019, otro estudio compara la seguridad, eficacia y parámetros farmacocinéticos de los biosimilares del rituximab y su medicamento de referencia, y muestra que para las dos patologías estudiadas no existen diferencias en términos de eficacia, seguridad y parámetros farmacocinéticos.

Por último, la propuesta de revisión de la legislación farmacéutica por parte de la Comisión es un buen comienzo, ya que se busca agilizar los procedimientos de autorización de los medicamentos, prever los posibles problemas de suministro que se dan actualmente, y atraer la innovación de nuevos medicamentos al mercado europeo. Con todo esto, se consigue favorecer tanto a los nuevos medicamentos biológicos, ya que se les brinda de mejores condiciones en el proceso de autorización, como a los biosimilares, ya que se les permite comenzar con el desarrollo un poco antes y así que entren en el mercado en cuanto la patente del medicamento de referencia caduque. Todo ello favorece a los pacientes porque se les ofrecen nuevos tratamientos y una mayor cantidad de medicamentos con las mismas indicaciones terapéuticas.

6. Bibliografía

- (1) Agencia Europea del Medicamento. Los biosimilares en la UE-Guía informativa para profesionales sanitarios. Ámsterdam: EMA; 2019 [consulta, 30.03.2024]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medBiologicos/biosimilares/biosimilar-s-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
- (2) Kresse G. Biosimilars – Science, status, and strategic perspective. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 2009 [consulta, 06.04.2024];72(3):479-486. DOI: [10.1016/j.ejpb.2009.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.02.014)
- (3) Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. London: European Medicines Agency; 2014 [consulta, 17.03.2024]. CHMP/437/04 Rev.1. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-scientific-guideline>
- (4) López-Siguero JP, Palla García M, Martínez Busto E, Rebollo FJ, Pombo M. Diez años de experiencia con el primer biosimilar autorizado de hormona del crecimiento recombinante humana en la práctica clínica habitual. Anales de Pediatría; 2018 [consulta, 21.04.2024];88(4):209-215. DOI: [10.1016/j.anpedi.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.007)
- (5) Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, Sharma S. Physiology, Growth Hormone. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2024 [consulta, 21.04.2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
- (6) European Medicines Agency. Omnitrope: EPAR - Summary for the public. London: EMA; 2018 [consulta, 21.04.2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/omnitrope-epar-summary-public_es.pdf
- (7) Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. Am Health Drug Benefits; 2013 Sep [consulta, 07.04.2024];6(8):469-478. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>
- (8) European Medicines Agency. Human Medicines Highlights 2022-2024. Ámsterdam: EMA; 2024 [consulta, 25.03.2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures>

- (9) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos biológicos. Madrid: AEMPS; 2023 [consulta, 11.04.2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/>
- (10) European Commission, Heads of Medicines Agency, European Medicines Agency. First version of the Union list of critical medicines agreed to help avoid potential shortages in the EU. 2023 [consulta, 29.04.2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-version-union-list-critical-medicines-agreed-help-avoid-potential-shortages-eu>
- (11) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos estratégicos. Madrid: AEMPS; 2023 [consulta, 29.04.2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-estrategicos/>
- (12) La biotecnología está detrás de más del 40% de los principios activos de los medicamentos incluidos en la lista de fármacos esenciales de Europa. AseBio; 2023 [consulta, 29.04.2024]. Disponible en: <https://www.asebio.com/actualidad/noticias/la-biotecnologia-esta-detras-de-mas-del-40-de-los-principios-activos-de-los>
- (13) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Biosimilares. Madrid: AEMPS; 2023 [consulta, 11.04.2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/biosimilares/>
- (14) Patel PK, King CR, Feldman SR. Biologics and biosimilars. J Dermatolog Treat; 2015 [consulta, 28.04.2024];26(4):299-302. DOI: [10.3109/09546634.2015.1054782](https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1054782)
- (15) Cordeiro MA, Vitorino C, Sinogas C, Sousa JJ. A Regulatory Perspective on Biosimilar Medicines. Pharmaceutics; 2024 Feb 25 [consulta, 17.03.2024];16(3):321. DOI: [10.3390/pharmaceutics16030321](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030321)
- (16) Developing biosimilars: The process and quality standards. Amgen Inc; 2017 [consulta, 04.05.2024]. Disponible en: https://www.amgenoncology.com/resources/developing_biosimilars-USA-BIO-047538.pdf
- (17) Annex 2. Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. 2018 [consulta, 08.04.2024]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

- (18) Jozala AF, Gerald DC, Tundisi LL, Feitosa VdA, Breyer CA, Cardoso SL, et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Braz J Microbiol*; 2016 Dec [consulta, 06.05.2024];47 Suppl 1(Suppl 1):51-63. DOI: [10.1016/j.bjm.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007)
- (19) Goncalves J, Haumschild R, Astier A, Krämer I, Bauters T, Porter A, et al. Hospital Pharmacy International. Biosimilars: Fundamentals and key concepts [Internet]. London: Cogora; 2023 [consulta, 17.03.2024]. Disponible en: <https://hospitalpharmacyeurope.com/podcast/fundamentals-of-biosimilars-educational-resources/>
- (20) Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*; 2017 Aug 1 [consulta, 01.05.2024];56(suppl_4):iv14-iv29. DOI: [10.1093/rheumatology/kex278](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex278)
- (21) Strickley RG, Lambert WJ. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. *J Pharm Sci*; 2021 Jul [consulta, 11.05.2024];110(7):2590-2608.e56. DOI: [10.1016/j.xphs.2021.03.017](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.03.017)
- (22) Raymond D.H. Characterization and Quality Control of Biological Products. NIH; 2021 [consulta, 07.05.2024]. Disponible en: https://events.cancer.gov/sites/default/files/assets/dctd-workshop/Session%20V_Topic3_Harris_Sept%2010%202021.pdf
- (23) Calidad por diseño. [consulta, 07.05.2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_farmacopea_calidad_foro_fa.pdf
- (24) Biosimilars: Critical Quality Attributes. Video. FDA; 2021 [consulta, 12.05.2024]. Disponible en: https://youtu.be/OYVm8lDiSk4?si=_IZRvaDaEsV5ttHF
- (25) Cómo funcionan las vacunas. Portal Europeo de Información sobre Vacunas. [consulta, 15.04.2024]. Disponible en: <https://vaccination-info.europa.eu/es/acerca-de-las-vacunas/como-funcionan-las-vacunas>
- (26) Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. 2014 [consulta, 11.04.2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/pdf>
- (27) European Medicines Agency. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format London: European Medicines Agency; 2018 [consulta, 17.03.2024]. EMA/164014/2018 Rev. 2.0.1. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pharmacovigilance-marketing-authorisation/risk-management/risk-management-plans>

(28) Guía de Medicamentos Biosimilares para Farmacéuticos. BioSim - Asociación Española de Biosimilares; 2017 [consulta, 03.06.2024]. Disponible en: <https://www.biosim.es/guia/guia-de-medicamentos-biosimilares-para-farmaceuticos/>

(29) Heads of Medicines Agency, European Medicines Agency. Biosimilar medicines can be interchanged. EMA; 2022 [consulta, 17.03.2024]. EMA/627319/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>

(30) Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Asensio A, et al. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. INFAC Osakidetza; 2016 [consulta, 21.04.2024];24(3):17-21. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

(31) 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. Boletín Oficial del Estado. p. 40495-40496 (5 de octubre de 2007). [consulta, 06.05.2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2007/09/28/sco2874>

(32) The Center for Biosimilars. Biosimilars Approvals. AJMC; 2024 May 22 [consulta, 08.05.2024]. Disponible en: <https://www.centerforbiosimilars.com/biosimilar-approvals>

(33) Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea. BioSim - Asociación Española de Biosimilares [consulta, 08.05.2024]. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>

(34) Jourdain H, Hoisnard L, Sbidian E, Zureik M. Persistence and safety of anti-TNF biosimilars versus originators in immune-mediated inflammatory diseases: an observational study on the French National Health Data System. RMD Open; 2024 Mar 6 [consulta, 01.05.2024];10(1):e003531. DOI: [10.1136/rmdopen-003531](https://doi.org/10.1136/rmdopen-003531)

(35) Lee S, Lee H, Kim E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic

Review and Meta-analysis. *BioDrugs*; 2019 [consulta, 14.05.2024];33(5):469-483. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00376-z>

(36) Comisión Europea. Reforma de la legislación farmacéutica y medidas contra la resistencia a los antimicrobianos. En: Comisión Europea; 26 abril 2023, Bruselas. COM; 2023 [consulta, 08.05.2024]. p. 190 final. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52023DC0190>

(37) Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Problemas de suministro activos. AEMPS; 2024 [consulta, 08.05.2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html?activos=1>