

Biosimilares: ¿Qué tan similares?

OMAR VALENZUELA LETELIER,¹ SEBASTIÁN IBÁÑEZ VODNIZZA²

El desarrollo de la terapia biológica ha impactado favorablemente en el pronóstico de enfermedades oncológicas, reumatológicas, autoinmunes e inflamatorias. La artritis reumatoide (AR) representa un paradigma del desarrollo e innovación en biotecnología. Actualmente contamos para su tratamiento con **productos biológicos o biotecnológicos (PB)**, como los anticuerpos monoclonales (mAbs) y las proteínas de fusión (Cepts), que poseen distintos mecanismos de acción: bloqueo e inhibición de TNF (infiximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol), depleción de células B (rituximab), inhibición de IL-6 (tocilizumab), bloqueo de la coestimulación (abatacept). Cada una de estas moléculas ha sido sometida a extensos y costosos programas de desarrollo que han permitido caracterizar y demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la AR. Es el conjunto de la mejor evidencia obtenida y validada científicamente la que es presentada a la autoridad reguladora correspondiente de cada país. Son ejemplos de autoridades reguladoras de mercados altamente regulados: la *European Medicines Agency (EMA)* en Europa y la *Food and Drug Administration (FDA)* en Estados Unidos.

Con frecuencia un PB es sometido para más de una indicación, lo que significa que se ha debido realizar un programa de desarrollo extenso para cada una de las indicaciones aprobadas. El PB desarrollado *in extenso* y aprobado, para una o más indicaciones, se denomina “*producto original o innovador*” y lo llamaremos **producto de referencia (PBR)** indistintamente.

Los costos inherentes a un programa de desarrollo de un PB son enormes. Se estima que el 30% del presupuesto de la industria farmacéutica de biológicos se invierte en investigación y desarrollo (ID). Los costos totales en ID de un PB son de aproximadamente 1,2 billón de dólares versus 500-800 millones de dólares en el caso de una molécula pequeña o de síntesis química. Por otro lado, el tiempo de desarrollo de un PB varía de 10 a 15 años, mientras que un producto de síntesis química

requiere siete a 10 años para estar en condiciones de ser comercializado. Los costos de producción de los PB aumentan progresivamente en el tiempo, incluso por sobre la tasa de inflación de los países. Finalmente, los costos de tratamiento por paciente pueden variar entre US\$10.000 a US\$30.000 por año, dependiendo de la patología de base.^(1,2)

Esta dimensión económica es la principal causa de limitación al acceso de la población a este tipo de terapia, con todas las implicancias sociales y de salud pública. En consecuencia, la posibilidad de ampliar la cobertura de la terapia biológica va necesariamente asociada a la disminución de los costos de producción de ella. Es aquí precisamente donde el **biosimilar (Bs)**, producto biológico altamente similar al original, tiene su principal justificación.⁽³⁾

En los próximos cinco años se producirá la “pérdida” de patente de un grupo importante de productos biológicos innovadores, lo que plantea la necesidad de contar con una legislación adecuada para regular su aprobación.⁽²⁾ Hay consenso en que una regulación de este tipo debe estar “*basada en la ciencia*”, pues existe una preocupación razonable por parte de los clínicos acerca de si incluso sutiles diferencias entre un Bs y su PBR pueden alterar las funciones biológicas y/o generar inmunogenicidad no deseada con repercusiones en su eficacia y seguridad. Dicho de otro modo, dicha normativa debe permitir la aprobación de biosimilares a menor costo, pero sin sacrificar la calidad del producto, expresados en conceptos como: seguridad, pureza y potencia (FDA) o calidad, seguridad y pureza (EMA).^(4,5) Actualmente, la Unión Europea (UE), Estados Unidos (EE.UU.), Canadá, Japón y Australia poseen regulaciones que aspiran a asegurar este equilibrio. La UE fue la primera comunidad de países que abordó la necesidad, primero, de contar con una normativa de terapia biológica y, posteriormente, regular las exigencias para la aprobación de biosimilares. Bajo este marco, recién

¹ Reumatólogo, Clínica Alemana-UDD y Hospital Padre Hurtado, ² Reumatólogo, Clínica Alemana – UDD y Hospital Padre Hurtado

temente, la EMA aprobó el primer biosimilar de un monoclonal de infliximab que presenta la evidencia y los atributos de similitud para denominarse de esta forma. ⁽⁶⁾

El caso de EE.UU. es interesante porque refleja fielmente el aspecto económico que subyace a la emergencia de los Bs. Tradicionalmente los medicamentos podían ser básicamente aprobados por dos normas, a través del *Acta de Alimentos, Drogas y Cosméticos*, para las moléculas de tamaño pequeño o de síntesis química, y a través del *Acta de Servicios de Salud Pública*, para medicamentos más complejos, como las eritropoyetinas. ⁽²⁾ Sin embargo, y como parte de la reforma Obama de salud de 2010, el *Acta de Competición de Precios e Innovación de Biológicos* de 2009 (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA*) autoriza expresamente a la FDA para generar una guía para una vía abreviada para la aprobación de biosimilares. ⁽⁷⁾ En febrero de 2012 se publicó el borrador de ésta con el fin de ser sometida a discusión, considerando que el vencimiento de la primera patente del primer PB ocurrirá en dos años más. ⁽⁸⁾

Por otro lado, esta misma BPCIA garantiza 12 años de licencia exclusiva (patente) para el biológico de referencia. Y es que de una u otra forma todas las regulaciones de *mercados altamente regulados* (MAR) pretenden asegurar un adecuado equilibrio entre el cumplimiento de su objetivo, que es la disminución de los costos de las terapias biológicas y en consecuencia la ampliación de su cobertura, y la mantención de los atributos de calidad con respecto al producto de referencia, sin comprometer los incentivos a la innovación biotecnológica.

En cada uno de los países donde se ha legislado sobre biosimilares se ha generado un amplio debate no exento de controversias y en el que han participado médicos, bioquímicos y quimicofarmacéuticos, epidemiólogos, economistas y autoridades de gobierno. Muchas de las normas acordadas tienen un efecto palpable para el clínico en el momento de enfrentar la toma de decisiones frente a su paciente y, en este sentido, se hace un imperativo expresar nuestra opinión informada a través de nuestras sociedades médicas y organizaciones científicas. Muchas encuestas han objetivado un alto grado de desconocimiento por parte de los profesionales del área de la salud, lo que explica el nivel de omisión del clínico sobre estas materias. ⁽⁹⁾

Precisamente en este artículo queremos revisar *conceptos básicos* acerca de biosimilares y algunas con-

troversias actuales. La terminología es la utilizada en la mayoría de las regulaciones y guías actuales de MAR y que se enmarcan dentro de las directrices generales definidas por la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*. Algunas de las controversias en Bs han sido resueltas de diferente forma por cada país; otras, en cambio, se encuentran en plena discusión antes de su implementación final.

¿QUÉ ES UN PRODUCTO BIOLÓGICO O PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO?

Las llamadas *moléculas pequeñas* o *de síntesis química* son producidas a través de un proceso de reacción química controlado. Son estructuras químicas bien definidas y estables que son susceptibles de ser caracterizadas completamente por métodos analíticos. ⁽¹⁰⁾ *Un PB*, en cambio *es producido por un sistema viviente*. Levaduras, bacterias, células de ratón o células humanas actúan como la verdadera fábrica. La tecnología del ADN recombinante y/o métodos de control de expresión génica han permitido la producción de un variado espectro de PB, como enzimas, vacunas, insulinas, eritropoyetinas, interferones, factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs), hormonas de crecimiento humano, Mabs y Cept, que se caracterizan por poseer conformaciones de mayor orden con estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias y altos pesos moleculares que pueden variar desde 5.000 Da para una enzima hasta los aproximadamente 150.000 Da de un Mabs. La característica más importante que poseen estos productos es la *alta relación entre conformación estructural espacial y las funciones biológicas que poseen*. ^(1,2)

PROCESO DE MANUFACTURA. EL PROCESO ES EL PRODUCTO

Una vez que la proteína ha sido sintetizada por la célula de acuerdo a la información del ADN recombinante, ésta debe adquirir una estructura espacial de mayor orden. Durante esta fase intracelular pueden ocurrir *modificaciones post translacionales* (*glicosilación, sialización, oxidación, metilación, deaminación, etc.*), que no son controladas por el ADN recombinante y que están determinadas por múltiples variables, tanto dependientes de la línea celular como del medio ambiente donde crece la célula. Estos cambios pueden ser muy sutiles y difíciles de caracterizar, pero suficientes para determinar cambios en la estructura molecular y, en consecuencia,

en la actividad biológica e inmunogenicidad del producto, afectando su eficacia y seguridad. ⁽¹¹⁾

Posterior a la síntesis del biológico le siguen los *procesos de purificación, formulación y almacenaje*, fases también altamente controladas y en las que pequeñas modificaciones pueden tener expresión clínica. En resumen, el proceso de manufactura de un Mabs es muy complejo y el fabricante del innovador o PBR será no sólo dueño exclusivo de la línea celular, sino también propietario del proceso completo de manufactura, el que desarrolló y caracterizó desde un inicio y que, por lo tanto, es capaz de someter a un control de calidad exhaustivo. Las innumerables variables que afectan la identidad y calidad del producto final y que abarcan todo el proceso de manufactura se resumen en un concepto ampliamente aceptado por la comunidad científica: **“el proceso es el producto”**. La traducción práctica de esto es que un Bs puede ser altamente similar al PBR, pero nunca será idéntico. ⁽¹¹⁾

Las moléculas pequeñas convencionales, por otro lado, son susceptibles de ser copiadas a través de procesos químicos controlados que generan una molécula idéntica a la original. Esta copia se denomina producto genérico. En este caso, contamos efectivamente con los métodos analíticos necesarios para demostrar que dos moléculas de síntesis química son verdaderamente idénticas y bioequivalentes. Cuando hablamos de Bs, en cambio, no usaremos denominaciones como “biogénicos ni bio idénticos”.

CAMBIOS POST MANUFACTURA

Un PB ya aprobado y comercializado puede presentar diferencias con respecto a sí mismo en el tiempo. La *“variabilidad lote a lote”*, como consecuencia de microheterogeneidades, podríamos definirla como una “variabilidad normal”, pues no sigue una tendencia en el tiempo y no tiene ninguna repercusión clínica. Los rangos de esta variabilidad son permanentemente monitorizados, de tal manera que cada producto posee una especie de “diario de vida” en el tiempo que define los *“rangos de atributos de calidad”* del PBR. Por otro lado, el fabricante puede desear mejorar algún proceso de manufactura con el fin de aumentar la eficiencia de la producción; esto es lo que llamamos cambios post manufactura. Debe existir un análisis exhaustivo pre y post cambio que asegure que los atributos de calidad con los que fue aprobada la molécula no presenten cambios

que impacten en la eficacia y toxicidad del producto. ⁽³⁾ Este *“ejercicio de comparabilidad”* del producto contra sí mismo en el tiempo se debe realizar permanentemente, siendo la empresa fabricante la responsable de llevarlo a cabo y debiendo demostrar a la autoridad reguladora que estos cambios post manufactura no se traducen en cambios clínicos medibles significativos. Toda modificación en el proceso de manufactura debe ser informada a la autoridad respectiva, entregándose los antecedentes completos para que ésta decida si se requieren estudios complementarios, los que pueden llegar a ser incluso de carácter clínico. A diferencia de EE.UU., en la UE esta información está disponible para quien la quiera consultar.

Así como un PB presenta en el tiempo una variabilidad normal y aceptable que no se traduce en una tendencia, ésta sí puede generarse como consecuencia de un cambio planificado en el proceso de manufactura, lo que se denomina *“evolución”* del producto. Si éste es inesperado o indeseado, se define como *“deriva”* del producto. Es importante aclarar que el fabricante del PBR conoce este proceso de manufactura desde su inicio y por lo tanto posee el punto de referencia más importante con respecto al que puede producirse en la variación. Un Bs es también un PB e igualmente puede evolucionar o derivar en el tiempo. ⁽¹²⁾

Si el fabricante de un biosimilar no posee la misma línea celular del PBR, ni tiene acceso a los datos de proceso de fabricación del mismo, debe realizar un proceso de ingeniería inversa, ajustándose estrictamente a los llamados *“goal post”* o *“postes de la meta”*, que son precisamente los rangos de atributos de calidad del PBR que definen lo que llamamos previamente una “variabilidad normal”. ⁽¹³⁾

¿CUÁLES PUEDEN SER LAS CONSECUENCIAS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE UN BIOSIMILAR Y SU PRODUCTO BIOLÓGICO DE REFERENCIA?

Modificaciones post translacionales pueden traducirse en variaciones conformacionales de un PB y alterar su actividad biológica y potencial antigénico. Cambios de la afinidad de los Mabs y Cept determinarán su comportamiento farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD) y por tanto su régimen de dosificación. ⁽¹⁾ Por otro lado, alteraciones de las funciones Fc del monoclonal pueden ocasionar variabilidad en los niveles de citotoxicidad dependientes de complemento y/o citotoxicidad

mediada por células y por lo tanto presentar perfiles diferentes de eficacia y toxicidad.

La **inmunogenicidad** constituye un punto crítico en el perfil de seguridad de un medicamento. Los anticuerpos monoclonales, por ser grandes proteínas exógenas, pueden gatillar una respuesta inmune compleja e impredecible que se asocia a la producción de anticuerpos, principalmente anti-idiotipos. Estos anticuerpos pueden no tener ninguna manifestación clínica; sin embargo, en ocasiones pueden comportarse como anticuerpos neutralizantes, alterando la eficacia del producto, o dirigirse contra la porción constante de un Mabs, modificando también su acción biológica.⁽¹⁴⁾

Los factores que determinan esta inmunogenicidad no se conocen con certeza, siendo muy difícil predecirla adecuadamente. Sabemos que cambios post traslacionales y del proceso de manufactura post síntesis o la presencia de impurezas y contaminantes pueden modificar el potencial antigénico del Mabs. Hay factores que no dependen del producto mismo, como el estatus fisiológico y la capacidad de respuesta inmunológica del individuo. El estatus fisiológico indudablemente está relacionado con el tipo, duración y terapia concomitante de la enfermedad del paciente. Importan también el tiempo de uso de la terapia biológica, vía de administración (subcutánea vs intravenosa) y antecedentes de terapias previas con otros PB.

Un ejemplo bien documentado de las repercusiones clínicas de inmunogenicidad de un PB fue una serie de 200 casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos neutralizantes que se presentaron entre los años 2000 y 2002.⁽¹⁵⁾ Luego de una exhaustiva investigación se relacionó la formación de estos anticuerpos al cambio de la formulación intravenosa a una subcutánea de una eritropoyetina intravenosa comercializada en Europa como Bs.

¿CUÁNDO UN PRODUCTO BIOLÓGICO PUEDE DENOMINARSE BIOSIMILAR Y QUÉ IMPLICA ESTA DENOMINACIÓN?

Cuando un fabricante desea producir un Bs, aspira a producir una molécula que, asumiendo que no es idéntica al producto de referencia, no demuestre diferencias clínicas significativas con el original. ¿Pero qué tan similar debe ser el producto para poder ser usado en vez del innovador y esperar la misma eficacia y seguridad?

Los mercados altamente regulados han generado re-

glas que pretenden definir qué nivel de evidencia científica requerirá un producto para denominarse Bs.

Son tres los conceptos que estas regulaciones consideran en forma independiente: **biosimilaridad, intercambiabilidad y extrapolación de indicaciones.**

BIOSIMILARIDAD

La definición de biosimilar varía algo entre las distintas regulaciones de los países; sin embargo, todas en general comparten tres elementos esenciales:⁽¹⁶⁾

1. El biosimilar debe ser un biológico.
2. El producto de referencia debe ser un biológico aprobado sobre la base de evidencia y estudio NO abreviado (datos de calidad, preclínicos y clínicos).
3. Presentar una “*alta similaridad*” en seguridad, calidad y eficacia.

Por ejemplo, la FDA se refiere a biosimilaridad cuando “el producto biológico es muy similar al PBR pese a diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos, sin que existan diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el PR en términos de seguridad, pureza y potencia”.⁽⁸⁾ De acuerdo a las regulaciones de Europa y Estados Unidos, un producto que es inferior o superior a su PR no debe ser clasificado como Bs.

En forma práctica, esta “alta similaridad” se debe demostrar a través de lo que se denomina un “**ejercicio de biosimilaridad**”, proceso por el que un producto biológico candidato a biosimilar debe presentar la totalidad de la evidencia que lo avale como tal. El primer paso de este ejercicio es la caracterización analítica completa, tanto estructural como funcionalmente, incluyendo la secuencia aminoacídica primaria, potencia y ruta de administración, características estructurales de mayor orden, modificaciones post traslacionales y niveles de agregación e impurezas.⁽²⁾

A pesar de lo exhaustivo, este estudio no es capaz de predecir la actividad biológica en un paciente, por lo que posteriormente el PB aspirante a Bs debe ser sometido a estudios clínicos de PK/PD, estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Existe una dificultad técnica para evaluar la inmunogenicidad adecuadamente debido a la ausencia de un estudio estandarizado a nivel internacional. El que tenemos actualmente es de difícil interpretación, sobre todo considerando la aparición de *inmunogenicidad tiempo-dependiente*,^(11,17) razón por la cual la FDA solicita que estos estudios de

inmunogenicidad se desarrollen en el post marketing (post aprobación). Los estudios clínicos de eficacia y seguridad pueden ser de “equivalencia”, con márgenes predeterminados de diferencias clínicas significativas, o estudios de “no inferioridad” en los que se debe demostrar que el biosimilar no es sustancialmente menos eficaz que el tratamiento con el original, aunque esto no significa que sea equivalente. ^(17,18)

Éste es uno de los puntos más sensibles cuando abordamos los biosimilares, pues si aceptamos que el desarrollo abreviado de estudios clínicos es precisamente lo que permitirá disminuir los costos finales del producto en el mercado, la pregunta que nos hacemos es ¿qué tan abreviados pueden ser estos estudios para que no pierdan la capacidad de evaluar eficacia y sobre todo seguridad?.

Algunos han considerado que el ejercicio de biosimilaridad es un continuo del “ejercicio de comparabilidad del PBR” ⁽¹⁹⁾ y plantean que si la autoridad posee la capacidad técnica de decidir que un cambio post manufactura de un PBR en el tiempo no amerita estudios clínicos adicionales para demostrar que éste no tiene una repercusión clínica, también tendría la capacidad de decidir que algunos productos que postulan a ser Bs no presenten estudios clínicos abreviados. Ésta no ha sido la opinión de las principales agencias reguladoras, las que han considerado que el ejercicio de comparar un producto contra sí mismo en el tiempo tiene un objetivo y exigencias distintas que un ejercicio de biosimilaridad. ⁽²⁾ Asimismo, creemos que el mismo rigor científico con el que hemos evaluado tradicionalmente los estudios pivotaes con que han sido aprobados los PBR debe ser aplicado y exigido a este tipo de estudios clínicos de biosimilaridad.

Tras la aprobación como Bs cabe considerar que tanto el PR como el Bs pueden presentar una tendencia de cambio en el tiempo (evolución o deriva), y ésta podría producirse en direcciones opuestas, generándose el fenómeno de “*divergencia*”, por lo que hay expertos que ponen una nota de duda sobre la permanencia en el tiempo de la condición de biosimilaridad y se preguntan si es necesario reevaluar en el tiempo. ^(12,20)

De todo lo expuesto, podemos suponer que una vez vencida la patente de un PR, un número de “aspirantes” a biosimilares se someterán a este ejercicio, y algunos podrían no demostrar el atributo de biosimilaridad y no podrán comercializarse como tales. Existe una serie de países con mercados no regulados, con legislaciones permisivas o simplemente sin regulación de PB, donde estos

productos salen al mercado bajo regulaciones de genéricos. Estos productos deben denominarse como “*intentos de copia*” y no como biosimilares. ⁽¹⁾

INTERCAMBIABILIDAD

La FDA define un producto como intercambiable cuando demuestra “que puede esperarse el mismo resultado clínico con el Bs que con el PBR en cualquier paciente y que, si el Bs se administra más de una vez al mismo individuo, el riesgo en términos de seguridad o de menor eficacia en caso de alternar o cambiar el Bs por el PBR no es mayor que el riesgo de usar el PBR sin la alternancia o el cambio entre dichos productos”. ⁽⁸⁾

La intercambiabilidad requiere la autorización del médico, a diferencia del concepto de “*sustitución automática*” que implica el cambio del PBR por el Bs a nivel de farmacia sin la autorización ni conocimiento del profesional.

La intercambiabilidad define un atributo superior al de biosimilaridad que debe ser demostrado a través de un “*ejercicio de intercambiabilidad*” que no está definido actualmente. Hay aspectos prácticos que hacen muy difícil demostrar la intercambiabilidad a través de estudios clínicos, considerando que éstos deben poseer el tamaño y poder para demostrar equivalencia en la eficacia y seguridad entre alternar dos PB versus no hacerlo. Los PB tienen una vida media larga, de tal forma que los estudios de intercambiabilidad deben tener un tiempo suficiente para evaluar seguridad tiempo-dependiente y pesquisa de eventos raros. La ausencia de un estudio estandarizado de inmunogenicidad y de sus posibles consecuencias clínicas es aquí de la mayor trascendencia. La intercambiabilidad requeriría estudios complejos donde la rama experimental reciba en forma alternada, y en más de una ocasión, el PBR y el Bs, mientras que el grupo control recibe sólo uno de ellos. Esto significaría que pacientes que se encuentran bien controlados o inactivos bajo un tratamiento sean cambiados a la terapia alternativa para observar si continúan en el mismo estatus clínico. ^(18,21) Difícilmente un comité de ética podría autorizar un diseño de este tipo. Expertos en EE.UU. opinan que debe posponerse la denominación de intercambiables hasta que la farmacovigilancia post marketing aporte mayores datos que suplan la menor cantidad de estudios clínicos que posee el Bs en comparación con el PBR. ⁽⁹⁾ Se debe considerar que la intercambiabilidad y más aún la sustitución automática harían muy difícil una farmacovigilancia adecuada. ⁽¹⁾

En Europa, junto a la presentación a la autoridad regulatoria de toda la evidencia que demuestre la alta similaridad del biosimilar con respecto al producto de referencia, debe también presentarse un programa de farmacovigilancia post marketing, robusto y sistemático en el tiempo, que incluya la detección, valoración, entendimiento y prevención de potenciales eventos de seguridad, incluyendo eventos raros, además de su comunicación y un plan de manejo y atenuación de riesgo. ^(16,22)

Un aspecto fundamental de la farmacovigilancia es la **trazabilidad**, es decir, la capacidad de atribuir a un producto terapéutico un determinado evento adverso. Esto hace evidente la necesidad de contar con un **sistema de nomenclatura internacional** que nos permita denominar y distinguir los productos de referencia de los biosimilares y éstos entre sí. ⁽²³⁾

Las dudas que plantea la intercambiabilidad, principalmente en lo que se refiere a los aspectos de seguridad que hemos expuesto previamente, hacen que hoy día muchos expertos y sociedades médicas la cuestionen o la consideren inaceptable. ^(2, 20, 24-26)

EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

La extrapolación de indicaciones se refiere a que un producto que ha demostrado que posee los atributos para denominarse Bs y que ha presentado los estudios clínicos para una determinada enfermedad sea aprobado por la autoridad regulatoria para esa y también para las otras indicaciones del producto original. Algunos expertos creen que esto será analizado caso a caso, y que será más la excepción que la regla. ⁽²⁾ Éste es un punto de discusión, pues la inmunogenicidad depende de múltiples factores, tanto del producto como del paciente y ambiente, y la dificultad técnica para evaluarla y conocer sus repercusiones clínicas nos hace poner una nota de cautela sobre este aspecto. ^(16,27)

DISCUSIÓN

Creemos enfáticamente que los PB, seguros y eficaces, deben estar disponibles para los pacientes al menor costo posible. Sin embargo, las decisiones que se tomen acerca de los PB que postulen a ser considerados Bs deben ser basadas fuertemente en el conocimiento científico y no sólo en consideraciones económicas. Los PB requieren mayor escrutinio analítico que las moléculas pequeñas, ya que pequeñas diferencias en el proceso de producción pueden generar consecuencias clínicas im-

predecibles; moléculas que atacan el mismo blanco tienen diferente eficacia y seguridad, por lo que las exigencias para que un PB adquiera la denominación de Bs son distintas de las que requiere una molécula pequeña para ser considerada bioequivalente. La biosimilaridad de un PB no significa que sea intercambiable con el PBR; esto no puede ocurrir sin el conocimiento del médico y del paciente. Un Bs aprobado para una indicación del PBR no necesariamente será eficaz para el resto de las indicaciones del PBR; creemos que no se debe indicar este tipo de productos a base de supuestos. La exigencia de farmacovigilancia de los PB debe ser mantenida en el tiempo post comercialización, y los Bs deben ser sometidos al menos a las mismas exigencias que los PR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:322-328.
2. Ventola CL. Biosimilars: part 1: Proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T*. 2013; 38(5):270-274, 277, 287.
3. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012 (Mar); 91(3):405-17.
4. Calvo B, Zuñiga L. The US Approach to Biosimilars. *The Long-Awaited FDA Approval Pathway*. *Biodrugs* 2012; 26(6):357-361.
5. Beck A, Reichert JM. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe. A major landmark for the biopharmaceutical industry. *mAbs* September/ October 2013; 5:5, 621-623.
6. EMA Assessment report Remsima EPAR. EMA/CHMP/589317/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf
7. Biologics Price Competition and Innovation Act (2009) (Online) Available from URL://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Compliance_Regulatory_Information/UCM216146.pdf.
8. Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm273001.pdf>
9. Ventola CL. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. *P T*. 2013 Jun; 38(6):329-35.
10. Declerck PJ, Darendeliler E, Góth M, et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin* 2010 (May); 26(5):1219-29.
11. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006 (Oct); 21 Suppl 5:v9-12.

12. Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs* 2014 (Feb 25). [Epub ahead of print.]
13. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011 (Mar-Apr); 3(2):209-17.
14. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? *NDT Plus* 2009 (Jan); 2(Suppl 1):27-36.
15. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002 (Feb) 14; 346(7):469-75.
16. Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol* 2014 (Feb); 41 Suppl:S3-14.
17. Bui LA, Taylor C. Developing clinical trials for biosimilars. *Semin Oncol* 2014 (Feb); 41 Suppl 1:S15-S25.
18. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, et al. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med* 2013 (Feb 10); 32(3):434-41.
19. McCamish M, Woollett G. The continuum of comparability extends to biosimilarity: how much is enough and what clinical data are necessary?. *Clin Pharmacol Ther* 2013 (Apr); 93(4):315-7.
20. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, et al. Health Canada/BIOE-Canada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals* 2012 (Nov); 40(6):517-27.
21. Chow SC, Yang LY, et al. Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars. *Stat Med* 2013 (Feb 10); 32(3):442-8.
22. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation. considerations for biosimilars. *Drug Saf* 2014 (Jan); 37(1):9-18
23. World Health Organization. 57th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. Geneva, 22-24 October 2013. INN Working Doc.13.340.
24. Puig L. Biosimilars and Reference Biologics: Decisions on Biosimilar Interchangeability Require the Involvement of Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr* 2014 (Jun); 105(5):435-437.
25. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, et al. Joint position statement by “Sociedad Española de Patología Digestiva” (Spanish Society of Gastroenterology) and “Sociedad Española de Farmacología” (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013 (Jan); 105(1):37-43.
26. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev* 2014 (Jul); 13(7):751-5.
27. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. 18 November 2010. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010.