

MÓDULO 1

# ASPECTOS REGULATORIOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Dra. Sol Ruiz Antúnez





**Dra. Sol Ruiz Antúnez**

División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología (AEMPS), Madrid.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos y, especialmente, los medicamentos biotecnológicos (obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética) son ampliamente utilizados en la práctica clínica y constituyen el estándar de tratamiento de enfermedades graves o crónicas como cáncer, diabetes, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. El número de medicamentos biotecnológicos disponible ha ido en aumento constante en las tres últimas décadas y representan un tercio, aproximadamente, de los nuevos medicamentos autorizados en los últimos años<sup>1</sup>.

Los medicamentos biotecnológicos basados en anticuerpos monoclonales han cambiado de forma importante el tratamiento de diferentes patologías (p.ej. artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, muchos tipos de cáncer, migraña, hipercolesterolemia o lupus), incluyendo enfermedades raras (p.ej. lanadelumab para la prevención de crisis de angioedema hereditario, o burosumab para el tratamiento de la hipofosfatemia). Desde febrero de 1995 (fecha de creación de la Agencia Europea de Medicamentos –EMA, *European Medicines Agency*) hasta julio de 2019, más de 80 medicamentos basados en anticuerpos monoclonales están autorizados en la Unión Europea (UE); de ellos, más de 20 se han autorizado en 2018 y la mitad de 2019<sup>2</sup>.

Los medicamentos biotecnológicos poseen una elevada especificidad y un buen perfil de seguridad, pero su elevado precio representa un gran desafío para la sostenibilidad de los sistemas de salud, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades raras o huérfanas. Los biotecnológicos representan más del 60% en la lista de los 15 medicamentos más vendidos (según los ingresos generados) en los años 2017-2018<sup>3</sup>, aumentando ese porcentaje en el pronóstico para 2019<sup>4</sup>.

Por ello, la disponibilidad de medicamentos biológicos biosimilares, una vez que ha vencido la patente de los medicamentos originales, puede contribuir de forma muy importante a la sostenibilidad del sistema de salud, permitiendo incluso la cobertura de un número mayor de pacientes o la optimización de los tratamientos.

En las secciones siguientes se describe el marco regulador de los biosimilares en la UE, la experiencia adquirida hasta ahora y algunos de los aspectos más debatidos de su introducción, tales como la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad o sustitución.

## ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO?

La legislación europea sobre medicamentos define un medicamento biológico como aquel que contiene uno o más principios activos obtenidos a partir de materiales biológicos, tales como tejidos o fluidos humanos (p.ej. hemoderivados o algunas hormonas), animales (p.ej. heparina), cultivos microbianos (p.ej. vacuna de la difteria o el tétanos) o cultivos de líneas celulares (p.ej. medicamentos biotecnológicos como insulina, eritropoyetina o los anticuerpos monoclonales)<sup>5</sup> (Tabla 1). Los principios activos de los medicamentos biológicos son, generalmente, moléculas más grandes y complejas que las de los medicamentos químicos. Esa complejidad estructural inherente a los biológicos y el proceso

de producción mediante el que se obtienen pueden dar lugar a cierto grado de heterogeneidad entre las moléculas del mismo principio activo. Sin embargo, dicha heterogeneidad es mucho menor en un medicamento biotecnológico (es decir, obtenido mediante técnicas de ingeniería genética) que en un biológico obtenido mediante extracción (p.ej. de un tejido o fluido animal o humano). Además, esta variabilidad se controla durante el proceso de fabricación del medicamento mediante las denominadas *especificaciones* (o criterios de aceptación) que debe cumplir cada lote de producción del medicamento biológico. Estas especificaciones podrían modificarse durante la vida comercial

TABLA 1

Tipo	Definición	Fuente
Medicamento genérico	Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.	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 177 (2015).
Medicamento biológico	Un medicamento biológico es 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, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control.	Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE 267 (2007).
Medicamento biotecnológico	Subtipo de medicamento biológico obtenido de células modificadas genéticamente y cultivadas a partir de bancos celulares. Los metabolitos microbianos (p.ej. antibióticos, aminoácidos, carbohidratos y otras sustancias de bajo peso molecular) no se incluyen en esta definición.	Production and Quality Control of Medicinal Products derived by recombinant DNA Technology (III/3477/92) 1994. Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/294/95) 1998.
Medicamento biosimilar	Un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento biológico original (medicamento de referencia) ya autorizado en el Espacio Económico Europeo. Es necesario establecer una similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio exhaustivo de comparabilidad.	EMA Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). 23 October 2014.



del producto como resultado de algún cambio en el proceso de producción pero siempre procurando mantener el mismo perfil de eficacia y seguridad con el que fue autorizado.

La definición legal de medicamento biológico se encuentra en el punto 3.2.1.1. de la Parte I del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE (que se encuentra en la Directiva 2003/63/CE de la Comisión)<sup>5</sup> y en el Real Decreto 1345/2007 que regula en España los medicamentos para uso humano fabricados industrialmente<sup>6</sup>.

### ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

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, cuya patente ha vencido y del que existe una amplia experiencia de uso clínico<sup>5,7</sup> (Tabla 1).

Los medicamentos biosimilares no son equivalentes a los genéricos (con estructuras químicas más sencillas y considerados idénticos a sus medicamentos de referencia) ya que, en general, los productos biológicos son estructuralmente más complejos (Tabla 1). Sin embargo, un biosimilar debe tener un alto grado de equivalencia con el medicamento de referencia en estructura físico-química y actividad biológica o farmacológica. La disponibilidad creciente de nuevos métodos analíticos con elevada sensibilidad ha permitido el estudio exhaustivo y muy preciso de las características estructurales de moléculas complejas como los anticuerpos monoclonales.

El principio activo del medicamento biosimilar y de su medicamento de referencia es, esencialmente, la misma sustancia biológica y, si es una proteína, la secuencia de aminoácidos ha de ser la misma<sup>7</sup>. Pueden existir ligeras diferencias entre ellos si la estructura molecular es compleja (p.ej. en el perfil de glicosilación, si se trata de anticuerpos monoclonales u otras proteínas glicosiladas) y debidas al propio proceso de producción.

Tanto el medicamento de referencia como el biosimilar poseen un grado de variabilidad natural (cualidad de todos los productos biológicos) que puede cambiar ligeramente a lo largo

de la vida comercial del producto. Cuando se autoriza un medicamento biosimilar se ha demostrado que esa heterogeneidad molecular se encuentra dentro del rango de variabilidad del medicamento de referencia y que, si existiese aún alguna pequeña diferencia entre ambos, no afecta a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

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. La composición y contenido de los excipientes podrían ser distintos siempre que se demuestre que esa diferencia no tiene impacto en la eficacia y/o seguridad del medicamento<sup>7</sup>.

Un medicamento biosimilar no 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 (p.ej. menor inmunogenicidad).<sup>7</sup>

Los requisitos para medicamentos biológicos similares se encuentran en el Anexo 1, Parte II, punto 4 de la Directiva 2003/63/CE de la Comisión<sup>5</sup>.

### ¿CÓMO SE EVALÚAN Y AUTORIZAN LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN LA UNIÓN EUROPEA?

Desde 2003 existe en la UE un procedimiento de autorización específico para los medicamentos biosimilares mediante el cual se valoran los estudios realizados con el medicamento biosimilar en comparación con el medicamento de referencia. La amplia experiencia adquirida con el uso clínico del medicamento de referencia es la que permite la autorización del medicamento biosimilar con estudios clínicos más reducidos que los realizados originalmente con el medicamento de referencia. Además, considerando que ambas moléculas son estructural y funcionalmente equivalentes, no sería ético repetir todos los ensayos clínicos realizados previamente con la molécula original.

Como la mayoría de medicamentos biosimilares autorizados son biotecnológicos, su autorización sigue el denominado *procedimiento centralizado*, coordinado por la EMA (procedimiento obligado para la evaluación y autorización de medicamentos biotecnológicos en la UE). El período de evaluación tiene una duración

de 210 días y concluye con la opinión científica del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP; *Committee for Human Medicinal Products*), comité principal dentro de la estructura de la EMA en el que están representados todos los países miembros de la UE. Una vez autorizado, el precio y financiación del medicamento se deciden a nivel nacional. El primer medicamento biosimilar (con principio activo somatropina) se autorizó en la UE en 2006 y actualmente hay más de 50, con principios activos como epoetina, filgrastim, pegfilgrastim, insulina, enoxaparina o anticuerpos monoclonales (infiximab, rituximab, trastuzumab, adalimumab, bevacizumab)<sup>2</sup>.

La EMA ha publicado recomendaciones (documentos guía) sobre los estudios de comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el de referencia necesarios para su autorización<sup>8,9</sup>. El procedimiento para establecer la equivalencia entre ambos debe ser un proceso secuencial, es decir, comenzando con la evaluación de la estructura molecular y actividad farmacológica del principio activo. Una vez demostrado que ambas moléculas son comparables tanto estructural como funcionalmente, se evaluará el tipo y el alcance de los estudios no clínicos (principalmente, *in vitro*; los estudios *in vivo* son de escasa o nula utilidad en este contexto) y clínicos (en voluntarios sanos y/o en pacientes).

El ejercicio inicial de comparabilidad estructural y actividad biológica es crítico para asegurar la equivalencia entre el medicamento biosimilar y su medicamento de referencia, ya que la metodología empleada es la más sensible para identificar diferencias entre ambas moléculas (mucho más que los ensayos clínicos). Estos estudios serán más exhaustivos cuanto mayor sea la complejidad estructural de la molécula (p.ej. más amplios para un anticuerpo monoclonal que para una molécula más sencilla, como la insulina).

La amplia experiencia en la evaluación y uso clínico de medicamentos biosimilares en la UE confirma que esta aproximación secuencial para establecer comparabilidad ha sido adecuada, ya que los biosimilares autorizados han demostrado una eficacia equivalente sin detectarse problemas de seguridad distintos a los identificados con el medicamento de referencia. Los requisitos de trazabilidad y farmacovigilancia se aplican de la misma forma a todos los medicamentos biológicos y, por tanto, no

existen diferencias en el seguimiento postautorización de los medicamentos biosimilares respecto a los medicamentos originales.

### **¿CÓMO SE PUEDE DETERMINAR EL POSIBLE IMPACTO QUE LIGERAS DIFERENCIAS MOLECULARES ENTRE EL MEDICAMENTO BIOSIMILAR Y SU REFERENCIA PUEDAN TENER EN LA EFICACIA Y SEGURIDAD?**

Como se ha mencionado anteriormente, es posible que pueda haber muy pequeñas diferencias entre el medicamento biosimilar y el de referencia que serían aceptables si están adecuadamente justificadas y no tienen impacto en la seguridad y la eficacia del medicamento.

Las autoridades reguladoras tienen una amplia experiencia en la evaluación de estas pequeñas diferencias en aspectos de calidad (es decir, modificaciones en estructura molecular y actividad farmacológica) de los medicamentos biológicos ya que todos ellos experimentan cambios en su proceso de producción y control durante su vida comercial. Estos cambios suelen ser frecuentes y se introducen, por ejemplo, para optimizar el rendimiento del proceso de producción, aumentar la pureza del producto, mejorar los métodos de control o para añadir un lugar adicional de fabricación.

En ocasiones, estos cambios producen pequeñas modificaciones en la estructura y/o actividad farmacológica de la molécula y suelen aceptarse sin realizar estudios clínicos adicionales (o muy reducidos), ya que no se espera que tengan impacto en su perfil de eficacia y/o seguridad. Esta experiencia adquirida en la evaluación de muchos cambios introducidos en los medicamentos biológicos comercializados permite valorar el posible impacto de las pequeñas diferencias detectadas entre un medicamento biosimilar y el medicamento de referencia<sup>9</sup>.

Los medicamentos biosimilares se fabrican siguiendo las mismas normas y con el mismo grado de exigencia que el resto de medicamentos biológicos y, por tanto, se realizan inspecciones periódicas de las plantas de fabricación de estos medicamentos. Se suelen efectuar también inspecciones para asegurar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica en los estudios clínicos de comparabilidad presentados para su autorización.

## ¿CUÁLES SON LAS GARANTÍAS SOBRE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

La evaluación de la seguridad clínica es un aspecto importante que se incluye en el programa de desarrollo clínico del biosimilar. Los datos de seguridad comparable entre el biosimilar y el medicamento de referencia se obtienen tanto de los estudios de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) como de los estudios de eficacia clínica, considerando el tipo y la gravedad de los efectos adversos descritos para el producto de referencia. Los estudios de seguridad incluyen la determinación de la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con el medicamento de referencia<sup>10</sup>.

Los ensayos clínicos realizados con el medicamento biosimilar, tanto en voluntarios sanos como en pacientes, informan sobre su seguridad. Además, la amplia experiencia de uso clínico del medicamento de referencia se aplica al medicamento biosimilar, es decir, los efectos adversos identificados por la acción farmacológica del medicamento de referencia son igualmente esperables con el medicamento biosimilar. Aquellos posibles efectos adversos específicos del biosimilar que pudieran derivar del proceso de producción se minimizan aplicando los mismos requerimientos que para cualquier medicamento biológico de nueva autorización.

Las autoridades reguladoras reconocen que la información sobre la seguridad del medicamento biosimilar puede ser limitada (en comparación con el medicamento de referencia) en el momento de su autorización, ya que el desarrollo clínico está dirigido a establecer una eficacia equivalente entre el biosimilar y su referencia.

Sin embargo, los efectos adversos de los medicamentos biológicos son debidos, fundamentalmente, a su mecanismo de acción y, por tanto, son bien conocidos por la amplia experiencia clínica adquirida con el medicamento de referencia. El objetivo de los datos de seguridad recogidos durante el desarrollo clínico es identificar algún riesgo o efecto adverso nuevo del biosimilar no descrito previamente para el medicamento original. Al igual que para cualquier otro medicamento biológico, la seguridad continúa evaluándose durante toda la vida comercial del biosimilar. Un sistema de farmacovigilancia adecuado y un plan propio de gestión de riesgos

son un requisito para la autorización del medicamento biosimilar. Al igual que para cualquier otro medicamento biológico, la notificación de una reacción adversa de un medicamento biosimilar debe incluir el número de lote, además del nombre comercial del medicamento, ya que el problema identificado podría estar asociado a un lote en particular y no afectar al medicamento en su conjunto.

Resulta alentador que con más de 50 medicamentos biosimilares autorizados en la UE desde 2006, no se han identificado problemas especiales de seguridad con estos fármacos.

## ¿CÓMO SE EVALÚA LA EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA AL BIOSIMILAR?

Uno de los aspectos más controvertidos de la autorización de medicamentos biosimilares ha sido el de la extrapolación de indicaciones, es decir, la ampliación del perfil de eficacia y seguridad del medicamento biosimilar a aquellas indicaciones del medicamento de referencia que no han sido específicamente evaluadas durante el desarrollo clínico. Las recomendaciones de la EMA incluyen este aspecto, que se considera caso por caso, y se decide en función de todos los datos globales del estudio de comparabilidad<sup>10</sup>. Hasta ahora todos los medicamentos biosimilares en la UE han sido autorizados con las mismas indicaciones que el medicamento de referencia (salvo limitadas excepciones por razones de patente en algún país concreto).

La extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones en las que el fármaco biosimilar no ha sido evaluado es posible mediante una justificación adecuada que dependerá varios factores, tales como la experiencia clínica con el medicamento de referencia en todas sus indicaciones autorizadas, datos bibliográficos disponibles, conocimiento del mecanismo de acción del principio activo y de los receptores involucrados en el mismo para cada indicación y, principalmente, de la evidencia global de comparabilidad (de los estudios de estructura físico-química, actividad biológica o farmacológica y estudios no clínicos complementada con los estudios clínicos) y de las posibles incertidumbres que queden después de la evaluación de todos los datos disponibles.

Si hay evidencia de que diferentes sitios activos de la molécula o distintos receptores en las

células diana están involucrados en las diferentes indicaciones terapéuticas, o de que el perfil de seguridad del producto difiere entre ellas, podrían ser necesarios datos adicionales para justificar esta ampliación de la seguridad y la eficacia de la indicación estudiada en el ensayo clínico pivotal<sup>11</sup>.

La experiencia en esta ampliación de indicaciones no es reciente sino que es un principio científico y normativo bien establecido porque se ha aplicado a los medicamentos biológicos originales durante su vida comercial, por ejemplo, cuando se han introducido cambios importantes en el proceso de fabricación, en la formulación o en el formato del medicamento. En esos casos, los estudios de comparabilidad del producto antes y después del cambio son principalmente de análisis estructural y de actividad biológica y son los estudios críticos en la evaluación, complementados quizá por algún estudio de PK/PD o ensayo clínico reducido, pero no se repiten ensayos clínicos en todas las indicaciones que el medicamento tenga autorizadas. De esta forma, se puede aceptar la extrapolación en la introducción de una nueva formulación subcutánea (SC) de un medicamento administrado por vía intravenosa (IV).

Aunque la formulación y la biodisponibilidad del medicamento por vía SC sea diferente, un único estudio clínico suele ser suficiente para conceder todas las indicaciones clínicas autorizadas para el producto administrado por vía IV. Así se aprobó una formulación por vía SC de un anticuerpo monoclonal anti-HER2 a partir de datos clínicos en terapia neoadyuvante admitiendo la extrapolación a la enfermedad metastásica en base a la evidencia global de todos los datos proporcionados. Además, la formulación SC del anticuerpo monoclonal contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) para incrementar la permeabilidad y es, por tanto, considerablemente diferente de la formulación IV<sup>9,11</sup>.

La evaluación de la extrapolación de indicaciones podría ser más complicada si el medicamento tiene escaso efecto terapéutico y el mecanismo de acción es desconocido o no existe un modelo de PD predictivo suficientemente sensible, como por ejemplo el interferón beta en esclerosis múltiple. En estos casos, la comparabilidad a nivel molecular y el estudio exhaustivo de los diferentes mecanismos de acción de la misma mediante estudios *in vitro* son críticos en la valoración de la extrapolación y quizá sufi-

cientes si la molécula tiene una estructura molecular sencilla (p.ej. interferón beta).

El enfoque actual empleado en la UE para permitir la extrapolación se basa, principalmente, en los datos de comparabilidad estructural y funcional de ambas moléculas (biosimilar y referencia), incluyendo los estudios sobre los posibles mecanismos de acción, complementados con los resultados de los estudios de PK/PD y de eficacia clínica en la indicación más sensible o práctica (desde el punto de vista clínico) para detectar diferencias entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

### ¿PUEDE EMPLEARSE UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR Y SU MEDICAMENTO DE REFERENCIA INDISTINTAMENTE?

Las guías europeas sobre medicamentos biosimilares no incluyen recomendaciones sobre la intercambiabilidad y sustitución de un medicamento biosimilar y su medicamento de referencia, ya que este es un aspecto de ámbito exclusivamente nacional o regional.

La intercambiabilidad incluye la elección de un fármaco entre dos o más disponibles para la misma indicación terapéutica o profiláctica. El intercambio terapéutico se considera continuamente cuando se autorizan nuevos productos innovadores, por ejemplo, entre diferentes clases de eritropoyetina (eritropoyetina recombinante equivalente a la molécula endógena, darbepoetina o eritropoyetina pegilada), insulina (insulina humana recombinante y sus análogos o moléculas modificadas como Lispro o glargina) o entre las diferentes moléculas frente al factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

La política de sustitución, es decir, las reglas administrativas que permiten el cambio de un medicamento por otro, debe hacerse de acuerdo a la regulación nacional o regional vigente en cada estado miembro de la UE. En general, la sustitución automática (práctica habitual con medicamentos genéricos) no se considera apropiada para los medicamentos biológicos. En algunos países de la UE (España, entre ellos) existen regulaciones específicas para evitar la sustitución automática<sup>12</sup>. Por tanto, para un determinado paciente, el cambio de un medicamento biológico a un biosimilar debe seguir las mismas reglas que se aplican a los medicamentos dentro de la misma clase terapéutica, es decir, es la responsabilidad del médico

prescriptor o es el resultado de la política interna establecida en un determinado hospital. Sin embargo, desde un punto de vista científico, considerando el mecanismo de autorización y la experiencia adquirida con los medicamentos biosimilares en la UE, tanto los medicamentos de referencia como los biosimilares ofrecen las mismas garantías de eficacia y seguridad en las indicaciones autorizadas. Considerando esta sólida experiencia, algunos países de la UE están aplicando reglas de sustitución de manera más laxa<sup>13</sup>.

En cualquier caso, ya sea un medicamento original o un biosimilar, es necesario que se documente adecuadamente el medicamento específico que se administra al paciente en cada momento, incluyendo el nombre comercial, principio activo y número de lote, ya que toda esta información es crítica para asegurar la adecuada trazabilidad y farmacovigilancia de todos los medicamentos biológicos.

## CONCLUSIONES

- La UE ha sido pionera en el desarrollo del marco regulatorio y autorización de medicamentos biosimilares y cuenta con una experiencia clínica muy sólida.
- Las recomendaciones sobre los estudios de calidad, no clínicos y clínicos a realizar para la autorización de un medicamento biosimilar se revisan de manera continuada a medida que se obtiene más experiencia y de acuerdo con la evolución del conocimiento científico.
- La extrapolación de indicaciones sigue siendo, probablemente, el aspecto más debatido y, por tanto, los reguladores aún deben hacer un esfuerzo adicional para comunicar de manera más efectiva sus decisiones sobre nuevos biosimilares autorizados.
- Aunque el uso de biosimilares es aún heterogéneo en los países de la UE, su consumo ha ido aumentando con la disponibilidad de más principios activos y una mayor experiencia de utilización.
- Los biosimilares son una excelente alternativa que permite reducir el gasto en el uso de medicamentos biológicos caros para muchas indicaciones crónicas.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Baedeker M, Ringel M, Schulze U. 2018 FDA approvals hit all time high – but average value slips again. *Nature Rev Drug Disc.* 2019;18:90.
2. EMA. European public assessment reports (EPAR). 2019 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section)
3. GEN. Top 15 Best-Selling Drugs of 2018. 2019 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: <https://www.genengnews.com/lists/top-15-best-selling-drugs-of-2018>
4. Urquhart L. Top product forecasts for 2019. *Nature Rev Drug Disc.* 2019;18:91.
5. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L159, 46-94.
6. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE-A-2007-19249.
7. EMA. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). 2014 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products>
8. EMA. Multidisciplinary: biosimilar guidelines. 2019 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
9. Ruiz S. Biosimilars in the EU: Regulatory guidelines. En: Endrenyi L, Declerck P, Chow S-C, editores. *Biosimilar Drug Product Development*. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2017. p. 395-411.
10. EMA. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1). 2014 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non>
11. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014;124:3191-6.
12. BOE. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 239 de 05 de Octubre de 2007. BOE-A-2007-17420.
13. GaBI. Switching from reference products to biosimilars: the European perspective. 2018 [consultado 31 julio 2019]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Switching-from-reference-products-to-biosimilars-the-European-perspective>

