



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Biosimilares en dermatología: infliximab para empezar

Biosimilars in Dermatology: Starting with Infliximab

L. Puig

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Una noticia reciente, que puede haber pasado desapercibida para la mayoría de dermatólogos pero tiene una gran trascendencia para la industria farmacológica y para nuestra especialidad, es la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Corea del Sur, el 23 de julio de 2012, de Remsima (antes denominado CT-P13), el primer biosimilar de un anticuerpo monoclonal, en concreto infliximab (Remicade®)¹. Aunque en 2007 se aprobó en la India Reditux®, una versión biosimilar de rituximab (MabThera®), las directrices indias se desvían considerablemente de los estándares aprobados internacionalmente, a diferencia de las coreanas.

La empresa responsable, Celltrion, que lleva invertidos unos 200 millones de US\$ en el desarrollo de CT-P13¹, había anunciado previamente los resultados de un ensayo clínico de fase I con unos 250 pacientes con espondilitis anquilopoyética y un ensayo de fase III en 580 pacientes con artritis reumatoide (PLANET), en el que han participado 125 centros de 19 países diferentes; los correspondientes resultados se han presentado en el Congreso de la EULAR de este año en Berlín². Asimismo, esta empresa coreana ha presentado la solicitud de aprobación por la *European Medicines Agency* (EMA), y plantea comercializar el producto en colaboración con Hospira³ a partir de 2014, cuando caducan las patentes de Remicade® en la Unión Europea (UE), y registrarlo en Asia, América Central y Sudamérica, donde Remicade® no tiene protección de patente. Por el momento no se sabe si Celltrion ha solicitado la aprobación en otras indicaciones de Remicade®, puesto que según la regulación europea una vez demostrada la biosimilitud pueden extrapolarse

las indicaciones «si se justifica adecuadamente», aunque la valoración se realiza de forma individualizada. Incidentalmente, la EMA ha informado de una segunda solicitud de aprobación para un biosimilar de infliximab⁴, aunque no se ha hecho público el laboratorio solicitante.

No cabe duda de que asistimos al pistoletazo de salida de una carrera en la que hay muchos competidores (agrupados en 3 *clusters*: Europa, Extremo Oriente y la India) aspirando a una porción del pastel principal de la industria farmacéutica. La trascendencia económica del posible ahorro ligado a la generalización del empleo de genéricos y biosimilares es enorme en todo el mundo, y junto con el ánimo de lucro de los potenciales fabricantes dispuestos a compartir este pastel, aunque a corto plazo se reduzca su tamaño, explica la pujanza de candidatos. En países como Corea y Singapur los biosimilares están parcialmente financiados por el sistema público de salud, e Indonesia y Tailandia se plantean hacerlo si son aceptables la calidad, la seguridad y el precio, y si el área terapéutica de la molécula se identifica como prioritaria por la autoridad competente. Por otra parte, en países como Corea y Japón existe una acreditada capacidad industrial y farmacéutica, reorientada hacia la industria biotecnológica, y un fenómeno parecido ocurre en China y en países emergentes como la India, Brasil o México, que en algunos casos son primeras potencias en cuanto a la producción de genéricos. Por ejemplo, Dr Reddy's Laboratories es una compañía india que introdujo su biosimilar Reditux® a la mitad del precio de la molécula original, ampliando 10 veces el mercado de rituximab en la India⁵. Dr Reddy's ha alcanzado un acuerdo con Merck Serono en junio de 2012 para comercializar su biosimilar en Europa⁶, y ha establecido asimismo acuerdos de colaboración con GlaxoSmithKline en el ámbito de otros biosimilares³.

Correo electrónico: lpuig@santpau.cat

Tabla 1 Biosimilares aprobados por la *European Medicines Agency* a 1 de julio de 2012

Nombre del producto	Sustancia activa	Área terapéutica	Fecha de autorización	Fabricante
Abseamed	Epoetina alfa	Anemia, cáncer, insuficiencia renal crónica	28 Agosto 2007	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG
Binocrit	Epoetina alfa	Anemia, insuficiencia renal crónica	28 Agosto 2007	Sandoz GmbH
Biograstim	Ilgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	15 Septiembre 2008	CT Arzneimittel GmbH
Epoetina alfa Hexal	Epoetina alfa	Anemia, cáncer, insuficiencia renal crónica	28 Agosto 2007	Hexal AG
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	6 Febrero 2009	Hexal AG
Filgrastim ratiopharm	Filgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	15 Septiembre 2008, retirado el 20 abril 2011	Ratiopharm GmbH
Nivestim	Filgrastim	Cáncer, Trasplante de células madre hematopoyéticas, Neutropenia	8 Junio 2010	Hospira UK Ltd.
Omnitrope	Somatropina	Enanismo hipofisario, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner	12 Abril 2006	Sandoz GmbH
Ratiograstim	Filgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	15 Septiembre 2008	Ratiopharm GmbH
Retacrit	Epoetina zeta	Anemia, transfusión autóloga, cáncer, insuficiencia renal crónica	18 Diciembre 2007	Hospira UK Ltd.
Silapo	Epoetina zeta	Anemia, transfusión autóloga, cáncer, insuficiencia renal crónica	18 Diciembre 2007	Stada R & D AG
Tevagrastim	Filgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	15 Septiembre 2008	Teva Generics GmbH
Valtropin	Somatropina	Enanismo hipofisario, síndrome de Turner	24 Abril 2006	BioPartners GmbH
Zarzio	Filgrastim	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	6 Febrero 2009	Sandoz GmbH

Fuente: McCamish y Woollett¹³.

Los probables beneficios de la introducción de biosimilares son una disminución del coste de los tratamientos que los haga más accesibles a los pacientes y sostenibles por todos los sistemas sanitarios, y la principal limitación, aparte de los posibles problemas tecnológicos, incidencias de eficacia o seguridad y las actuales incertidumbres regulatorias, será la dura batalla legal que presentarán los propietarios de las patentes en vigor. Esta industria representa el 20% de la inversión en investigación y desarrollo de Estados Unidos, con un mercado global de 46.000 millones de US\$ solo para los anticuerpos monoclonales en 2010 (con expectativas de crecimiento de un 12% anual)⁷ y tiene una importancia estratégica como producto de exportación y generador de empleo en Estados Unidos.

Los biosimilares aprobados en la UE hasta la fecha (tabla 1) son eritropoyetinas, factores de maduración y somatropina, con un peso molecular 10 veces inferior al de los anticuerpos monoclonales, que se consideran moléculas más complejas de producir y reproducir. El proceso de producción de un biosimilar, aunque se ha simplificado y abaratado mucho, continúa siendo complejo⁸. La producción de la proteína requiere el clonado del gen en un vector de ADN complementario y su transferencia a una línea celular (por ejemplo de ovario de hámster chino), que se selecciona y expande en tanques de fermentación (biorreactores). Un complejo proceso de purificación, validación y

control de calidad asegura en principio la estabilidad del producto. Sin embargo, en el caso de moléculas más complejas como las inmunoglobulinas, con un peso molecular de alrededor de 160 kDa, la secuencia de aminoácidos no es el único determinante, sino que intervienen otros aspectos como la conformación tridimensional o estructura cuaternaria, en la que participan la metilación o glucosilación de determinados residuos, así como la agregación o la presencia de impurezas⁹, que en conjunto pueden determinar cambios tanto en la actividad como en la inmunogenicidad del producto biológico.

Al no tener las compañías de biosimilares acceso a los datos de producción del biológico original, objeto de patente, resulta muy difícil reproducir el patrón de glucosilación de una molécula original. Incidentalmente, según el borrador de directriz que se pretende aplicar en Estados Unidos, *el fabricante original tiene acceso a toda la documentación del competidor* que presenta un biosimilar a registro. Por consiguiente, es imposible (excepto en caso de quebrantamiento del secreto industrial o de que el propio fabricante decida producir una copia cambiando por ejemplo el dispositivo) fabricar una molécula idéntica, aunque sí una que sea biológica y clínicamente comparable, y que se denomina biosimilar en la UE, *follow-on biologics* en Estados Unidos y *subsequent entry biologics* en Canadá.

En los países desarrollados, el proceso de aprobación de los similares es diferente del de los fármacos genéricos. En este caso se trata de moléculas pequeñas de síntesis química, perfectamente definidas, y solo es preciso demostrar la comparabilidad farmacocinética (con cierto margen de tolerabilidad, que a menudo se cumple en el límite inferior en el caso de los genéricos). Por el contrario, los biosimilares requieren, además de la demostración de la similitud analítica, estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos (si existe más de una fuente de la molécula original que abastece por ejemplo de forma separada al mercado de Estados Unidos y al resto del mundo, deben compararse ambas, con el consiguiente incremento del coste de los ensayos clínicos) de fase I en voluntarios sanos o pacientes y por lo menos un ensayo clínico que demuestre la equivalencia (o no inferioridad, que reduce el número de pacientes y el coste del ensayo) con las diferentes presentaciones (por ejemplo subcutánea e intravenosa), si existen, del original⁸.

En el diseño de un ensayo de equivalencia debe definirse la «diferencia mínima clínicamente importante» entre 2 tratamientos referida a un parámetro de eficacia; en el caso de una tasa de respuesta se ha empleado el 15% como la desviación máxima (Δ) que permite asumir la equivalencia de un biosimilar y la molécula original. Cuanto mayor sea el valor de Δ menor será el tamaño de la muestra requerido para comprobar la hipótesis (reducirla a la mitad puede multiplicar por 4 el tamaño de la muestra); el tamaño de la muestra también disminuirá cuanto mayor sea el valor numérico del parámetro de respuesta (a igualdad de Δ es más barato evaluar la equivalencia clínica de un biosimilar para la psoriasis si se emplea el parámetro de respuesta PASI50 que si se emplea el PASI75). Hay que tener en cuenta que el principal determinante del coste de desarrollo de un fármaco son los ensayos clínicos, pudiendo considerarse los costes de producción marginales incluso en el caso de los biológicos, por lo que solo si se simplifica el proceso de evaluación clínica se puede conseguir abaratar el coste final del biosimilar.

La extrapolación de la eficacia del producto biosimilar a otras indicaciones del original con semejante mecanismo patogénico es posible sin necesidad de hacer ensayos clínicos independientes, pero la decisión final la efectúa la autoridad reguladora caso por caso. Todos los ensayos requieren una evaluación de la inmunogenicidad y la seguridad del producto, y se requiere el desarrollo de un programa de farmacovigilancia tras la aprobación del mismo.

Según la regulación de la EMA, cuya última revisión entrará en vigor el 1 de diciembre de 2012¹⁰, los productos biosimilares no son intercambiables por el original (en realidad, es una decisión que depende de las autoridades sanitarias de cada miembro de la UE), a diferencia de lo que ocurre en el caso de los genéricos, en los que el farmacéutico puede hacer libremente el cambio. Por el contrario, la legislación en Estados Unidos¹¹ (US Biologics Price Competition and Innovation Act) permite a la FDA designar a un biosimilar como intercambiable a criterio del farmacéutico, sin que pueda intervenir el prescriptor. Aunque se ha criticado la intercambiabilidad de los biológicos por las razones anteriormente mencionadas, en realidad los productos originales también cambian¹² con el tiempo, en especial cuando

se introducen cambios en el proceso de fabricación, por lo que se recomienda que se establezcan límites de tolerancia para aceptar la similitud de los biosimilares con respecto al original¹³; en realidad y en sentido estricto los fabricantes del producto original acaban produciendo biosimilares del mismo con cada nuevo lote y cambio de especificaciones de fabricación. Por tanto, más que tener que demostrar la máxima similitud con el producto original, los fabricantes de biosimilares deberían demostrar ser tan similares al producto original como este lo es a lo largo de su vida comercial¹⁴.

Incidentalmente, los cambios en la formulación pueden determinar efectos indeseables: cuando se sustituyó (a instancias de la entidad reguladora) la albúmina humana por polisorbato 80 y glicina como estabilizantes en la epoetina alfa a finales de los años 1990 se produjo una epidemia de aplasia pura de células rojas debida a la formación de anticuerpos contra el biológico que presentaban una reacción cruzada con toda la eritropoyetina circulante¹⁵. Aunque este tipo de accidente es muy improbable cuando se emplean anticuerpos dirigidos contra dianas patogénicas en lugar de sustitutos de moléculas con función fisiológica, tanto los fabricantes como los reguladores y los prescriptores especializados tienen muy presente este ejemplo.

En el momento actual, la EMA ha establecido unas directrices claras¹⁶ y un procedimiento abreviado para los biosimilares, y las agencias reguladoras de Canadá, Japón y Australia, por ejemplo, siguen criterios semejantes. En Estados Unidos existe un importante debate y aunque se ha establecido un procedimiento abreviado de aprobación de biosimilares, denominado 351(k), no se han establecido las directrices definitivas; los eventuales promotores de biosimilares además se enfrentan a feroces batallas legales en el ámbito de las patentes, de tal forma que para evitar la publicación de especificaciones industriales y minimizar el riesgo de procesos judiciales es probable que incluso los fabricantes de biosimilares empleen la vía de aprobación tradicional para biológicos en Estados Unidos, Biologic License Application, o 351(a), en lugar de la forma abreviada¹⁷. En la India, China y algunos países de Centro y Sudamérica la regulación es poco estricta y no comparable con las anteriores, por lo que se han aprobado «biológicos alternativos» con importantes diferencias analíticas, farmacocinéticas, farmacodinámicas o clínicas con el original; mientras los *dossiers* con especificaciones de calidad, pureza, bioequivalencia, inmunogenicidad y seguridad no alcanzan los estándares regulatorios de EMA, FDA o similares, estos productos solo se distribuirán en mercados no regulados o semirregulados.

En el caso de los biológicos indicados para el tratamiento de la psoriasis, existen motivos justificados para esperar muchas novedades con la futura irrupción de biosimilares¹⁸, por lo menos fuera del mercado de Estados Unidos (tabla 2), donde la legislación vigente confiere un período de 12 años de exclusividad a los biológicos originales después de su aprobación por la FDA, con independencia de la fecha de patente¹⁹.

Rituximab es el monoclonal más maduro, y varias compañías tienen biosimilares de esta molécula comercializados o en fases avanzadas de desarrollo clínico.

Tabla 2 Biosimilares disponibles o en desarrollo para tratar enfermedades reumatológicas y psoriasis

Fármaco ^a	Fabricante (país)	Situación en abril de 2012
<i>Adalimumab biosimilar</i>		
BI695501	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Alemania)	Ensayos clínicos (fase I en Nueva Zelanda)
<i>Etanercept biosimilar</i>		
Yisaipu	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)	Comercializado en China
Etanar [®]	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)	Comercializado en Colombia
HD203	Hanwha Chemical (Corea del Sur)	Ensayos clínicos (fase III en Corea del Sur)
TuNEX	Mycenax Biotech (Taiwán)	Ensayos clínicos (fase III en Japón y Corea del Sur)
LBEC0101	LG Life Sciences Ltd. (Corea del Sur)	Ensayos clínicos (fase I en Corea del Sur)
Avent [®]	Avesthagen (India)	Estudios preclínicos
PRX-106	Protalix Biotherapeutics (Israel)	Estudios preclínicos
<i>Infliximab biosimilar</i>		
CT-P13	Celltrion (Corea del Sur)	Ensayos clínicos (fase III en Corea del Sur y Reino Unido)
<i>Rituximab biosimilar</i>		
Reditux [®]	Dr Reddy's Laboratories (India)	Comercializado en Bolivia, Chile, India y Perú
Kikuzubam [®]	Probiomed (México)	Comercializado en Bolivia, Chile, México y Perú
GP2013	Sandoz Biopharmaceuticals (Suiza)	Ensayos clínicos (fase II en Argentina, Austria, Brasil, Francia, Alemania, India, Italia, España y Turquía)
TL011	Teva Pharmaceutical Industries (Israel)	Ensayos clínicos (fase II en República Checa, Hungría, Italia, España y Reino Unido)
CT-P10	Celltrion (Corea del Sur)	Ensayos clínicos (fase I en Corea del Sur)
PF-05280586	Pfizer (Estados Unidos)	Ensayos clínicos (fase I en Estados Unidos)

Fuente: McCamish y Woollett¹³.

^a BioXpress Therapeutics S. A. (Suiza) está desarrollando biosimilares para abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab y tocilizumab.

Por lo que se refiere a la proteína de fusión etanercept, Yisaipu/Etanar, fabricados por Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co., son el mismo biosimilar, comercializado en China y Colombia, respectivamente, y el biosimilar Qiangke, de su competidora Shanghai Celgen, participada por Simcere Pharmaceuticals, ha sido recientemente aprobado en China²⁰. La coreana Hanwha ha presentado a registro en Corea su biosimilar HD203 y ha establecido planes de colaboración con Merck para su eventual comercialización fuera de Estados Unidos²¹. La japonesa Daiichi Sankyo y el especialista en biosimilares Coherus BioSciences, con sede en Estados Unidos, han establecido un acuerdo para desarrollar, fabricar y comercializar biosimilares de etanercept y rituximab desarrollados por Coherus BioSciences²², y que tras su aprobación serán comercializados por Daiichi Sankyo en Japón, Corea del Sur y Taiwán.

La aprobación de Remsima, el biosimilar de Remicade[®], ya ha sido comentada al inicio de este artículo, mientras que en el caso de adalimumab hay un biosimilar (BI695501) en fase de desarrollo clínico por Boehringer Ingelheim²³; PharmaPraxis planea desarrollar un biosimilar de Humira[®] en Brasil²⁴ y Fujifilm Kyowa Kirin Biologics (una *joint venture* del gigante Fujifilm con una empresa biotecnológica japonesa) planea desarrollar un biosimilar de adalimumab, entre otros.²⁵

Las patentes de Remicade[®], Enbrel[®] y Humira[®] está previsto que expiren en la mayoría de países de la UE el 13 de agosto de 2014, el 1 de febrero de 2015 y el 16 de abril

de 2018, respectivamente²⁶. La situación en Estados Unidos es diferente: la patente de Humira[®] (cuyas cifras de ventas el año pasado fueron 7,9 mil millones de US\$ en todo el mundo²⁷) expira el 31 de diciembre de 2016, pese a recientes extensiones²⁸, pero Abbot Laboratories ha dirigido una «petición popular» a la FDA para que no acepte a trámite ningún biosimilar de Humira[®] que se haya presentado antes de la entrada en vigor (23 de marzo de 2010) de la *Biologic Price Competition and Innovation Act* (que establece la posibilidad de evaluar biosimilares) ya que pondría en peligro secretos comerciales protegidos por la Quinta Enmienda de la Constitución de los Estados Unidos²⁹; la patente de Remicade[®] está previsto que expire el 4 de septiembre de 2018 (20 años después de su entrada en vigor), y el caso de Enbrel[®] es llamativo: la patente en Estados Unidos expiraba el 23 de octubre de 2012, pero a principios de este año se concedió la US Patent 8,063,182, propiedad de Roche pero licenciada de forma exclusiva a Amgen tras la adquisición de Immunex en 2002 y el pago de una cantidad en 2004. Esta patente se había presentado a registro en 1990 y ha seguido un curso tortuoso (¿o quizá torticero?), pero su aprobación concederá a Amgen 16 años adicionales de exclusividad para Enbrel[®] en Estados Unidos³⁰.

En contraste con la estrategia litigiosa de la industria basada en Estados Unidos, en Corea estamos asistiendo a la creación de un *cluster* de empresas con tecnología punta y capacidad de innovación (tabla 3)³¹, nacidas como

Tabla 3 La potencia coreana

Biológico original	Principal indicación	Fabricante del original	Compañías coreanas implicadas en el desarrollo de biosimilares
Enbrel	Artritis reumatoide	Amgen	Hanwha Chemical Corporation; LG Life Sciences
Remicade	Enfermedad de Crohn	Centocor	Celltrion; LG Life Sciences
MabThera	Linfoma	Biogen Idec	Samsung; Celltrion; Green Cross Corp.
Herceptin	Cáncer de mama	Genentech	Celltrion; Green Cross Corp.; Hanwha Chemical Corporation

joint ventures con el capital de conglomerados industriales potentes como Samsung Electronics³², que están redefiniendo la importancia estratégica del sector farmacológico, como también ocurre en Japón. Por lo que se refiere a China, aunque hace unos pocos años su industria de biosimilares se basaba en rotadoras de frascos y biorreactores de 100 L, sus técnicas de fabricación se están poniendo al día, y la participación multitudinaria en congresos demuestra la vitalidad de este sector³³. Con independencia del resultado a corto plazo de este enfrentamiento, dentro de unos 10 años probablemente haya finalizado el boom de los biosimilares, en parte por saturación del mercado y en parte porque las patentes de los nuevos originales aún no estén a punto de expirar.

Para entonces, los agentes biológicos y biosimilares, con todas sus ventajas de eficacia y seguridad, serán mucho más asequibles para nuestros pacientes y sistemas sanitarios, y se habrá establecido una potente industria de nuevo cuño con la capacidad de investigación y desarrollo tecnológico necesarias para crear nuevos productos y métodos innovadores de producción.

Aunque no seamos grandes surfistas ni podamos pagarnos motos de agua, ojalá seamos en nuestro ámbito capaces de coger esta ola o al menos su resaca, para no quedar en la periferia de la periferia en el segundo cuarto de este siglo.

Conflicto de intereses

El Dr. Lluís Puig ha recibido honorarios como consultor y/o conferenciante o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbott, Amgen, Celgene, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis y Pfizer. Toda la información que contiene el manuscrito proviene de fuentes libremente accesibles *online* o está publicada en revistas indexadas en PubMed.

Bibliografía

- [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://beeserlaw.ca/2012/07/24/celltrion-announces-korean-approval-of-biosimilar-mono-clonal-antibody/>
- Beeser S. Celltrion announces Korean approval of biosimilar monoclonal antibody [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.abstracts2view.com/eular/search.php?search=do&intMaxHits=10&where%5B%5D=&andnot%5B%5D=&query=CT-P13>
- Manchanda V, Vijayakannan R, Mehta R. Merck - Celltrion filed first mAb Biosimilar in Europe: Remicade Challenged [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.mpadvisor.com/abstractdetails.aspx?id=2195>
- European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/08/WC500130621.pdf
- Anónimo. Dr Reddy's plans EU launch for biosimilar rituximab [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Dr-Reddy-s-plans-EU-launch-for-biosimilar-rituximab>
- Biosimilar News. Dr. Reddy's and Merck Serono to develop and commercialise biosimilars [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.biosimilarnews.com/dr-reddys-and-merck-serono-to-develop-and-commercialise-biosimilars>
- BCC Research. Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.bccresearch.com/report/biologic-therapeutic-drugs-bio079a.html>
- Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011;71:1527-36.
- Park SS, Park J, Ko J, Chen L, Meriage D, Crouse-Zeineddini J, et al. Biochemical assessment of erythropoietin products from Asia versus US Epoetin alfa manufactured by Amgen. *J Pharm Sci*. 2009;98:1688-99.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises guidance on medicines containing monoclonal antibodies [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001527.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand-Approved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologic-Applications/Biosimilars/default.htm>
- Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011;29:310-2.
- McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011;3:209-17.
- McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:405-17.
- Roger SD. Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:1011-8.
- Reichert JM, Beck A, Iyer H. European Medicines Agency workshop on biosimilar monoclonal antibodies: July 2, 2009, London, UK. *MAbs*. 2009;1:394-416.
- Wiatr C. US biosimilar pathway unlikely to be used: developers will opt for a traditional BLA filing. *BioDrugs*. 2011;25:63-7.
- Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology—O brave new world. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:430-6.
- Bill of the House of Representatives H.R. 3590 [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>

20. GaBI Online - TNF biosimilar approved in China [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://gabionline.net/Biosimilars/News/TNF-biosimilar-approved-in-China>
21. Elsevier Business Intelligence. Hanwha Files For Korea Approval For Biosimilar Of Amgen's Enbrel [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.biportfolio.com/news/article/1163645/Hanwha-Files-For-Korea-Approval-For-Biosimilar-Of-Amgen-s-Enbrel.html>
22. GaBI Online - Daiichi Sankyo and Coherus BioSciences make biosimilars deal Posted 18/05/2012 [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/layout/set/print/content/view/full/1902>
23. Clinical trials Feeds. Pharmacokinetics and Safety Study of BI 695501 in Healthy Subjects [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01505491>
24. GaBI Online - Brazil to manufacture biosimilar adalimumab [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://gabionline.net/Biosimilars/News/Brazil-to-manufacture-biosimilar-adalimumab>
25. Fujifilm Corporation. Establishment of Fujifilm Kyowa Kirin Biologics. Joint-Venture of Fujifilm and Kyowa Hakko Kirin for the development, manufacturing and sales of biosimilars [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.fujifilm.com/news/n120327.html>
26. GaBI Online - US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020 [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>
27. GENNewsHighlights. Abbott Expects Spinoff AbbVie to Be a \$17.4B Proprietary Drug-CMO Powerhouse [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/abbott-expects-spinoff-abbvie-to-be-a-17-4b-proprietary-drug/81246872/>
28. The United States Patent and Trademark Office [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.uspto.gov/patents/resources/terms/156.jsp>
29. GaBI Online - Abbott asks FDA to block adalimumab biosimilar Posted 04/05/2012 [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/layout/set/print/content/view/full/1884>
30. Daghlian M. Amgen Issued New Patent on RA Drug Enbrel [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.burrillreport.com/article-4106.html>
31. Lim JJH, Choi AY. Samsung takes first step into biosimilar market [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: http://www.kimchang.com/mailzine.asp?mailzine_no=893
32. Palmer E. Samsung says its manufacturing 'DNA' will provide big biosimilar savings [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.fiercepharmamanufacturing.com/story/samsung-says-its-manufacturing-dna-will-provide-big-biosimilar-savings/2012-04-16>
33. Biologic Manufacturing China 2012 [consultado 8 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.giiconference.com/iqpc243588-2012/catalog.pdf>