

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Monteagudo Martínez N¹, Romero Macías JR² y Tejada Cifuentes F³

¹ Residente Servicio de Farmacia. ² Servicio de Hematología. ³ Servicio de Farmacia de Atención Primaria.
GAI Albacete

Durante los últimos años la caducidad de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos comercializados ha dado origen a la aparición en el mercado de los medicamentos biosimilares. El valor de estos medicamentos, avalado por las autoridades reguladoras, puede ser una importante aportación para la sostenibilidad de un sistema sanitario que debe afrontar los elevadísimos costes de las nuevas terapias farmacológicas.

INTRODUCCIÓN

En la Unión Europea el concepto de biosimilar “similar biological medicinal products” fue introducido y definido en el Código Comunitario de medicamentos de uso humano¹ (modificado por la Directiva 2003/63/CE², recogidas en nuestro ordenamiento jurídico en el Real Decreto Legislativo 1/2015³ y Real Decreto 1345/2007⁴). Esta disposición permite la presentación de una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento biológico basado en la similitud a otro medicamento comercializado ya en la UE (el producto de referencia) y cuyo período de protección de datos ha expirado.

A pesar de que a lo largo del tiempo se han empleado otras denominaciones, como agentes biológicos *follow-on* (EEUU) o agentes biológicos de entrada posterior (del inglés *subsequent entry* [SEB]) en Canadá, actualmente el término “biosimilar” es mundialmente aceptado y ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud y es empleado por sociedades científicas globalmente.

La Directiva reconoce las diferencias entre los medicamentos biosimilares y los medicamentos genéricos como base para recoger unos requisitos diferenciados para los productos biológicos. Esta directiva incluye la definición de medicamento biológico, siendo un producto cuyo principio activo es una sustancia biológica, producida por una fuente biológica o extraída de ésta, debiendo someterse a una combinación de pruebas físico-químicas y biológicas, además de un proceso de producción y control, para su caracterización y la determinación de su calidad.

Los biosimilares son “copias” similares pero no idénticas de los fármacos biológicos, por lo que *a priori*, no son mejores ni peores que los medicamentos biológicos innovadores de referencia. Desde el punto de vista de la innovación, los biosimilares no aportan nada nuevo ni ventajas terapéuticas, pero sí plantean un beneficio sugerente y un reto importante: ahorran costes, aumentando competencia y precisan de un marco jurídico diferenciado^{5,6}.

Mientras un genérico y el medicamento original contienen el mismo principio activo, el biosimilar y el biológico de referencia contienen el mismo principio activo, con ligeras modificaciones en su estructura molecular que no afectan al sitio activo. Por ese motivo no se consideran intercambiables y forman uno de los grupos de medicamentos que nos son sustituibles por el farmacéutico a efectos de dispensación, tal como viene recogido en el artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015³ y la Orden SCO/2874/2007⁷.

Los medicamentos biológicos son normalmente más difíciles de caracterizar que los medicamentos de síntesis química debido a la complejidad molecular de estos productos (ADN recombinante, derivados de sangre o plasma, inmunológicos, productos de terapia génica/celular, etc). Además, algunos parámetros como la estructura tridimensional, cantidad de variantes ácido-base o modificaciones post-traducción tales como el perfil de glicosilación pueden alterarse de forma significativa debido a cambios, que inicialmente se consideran “menores” en el proceso de fabricación^{8,9,10}. Por lo tanto, el perfil de seguridad-eficacia de estos productos depende en gran medida de la robustez y la monitorización de los aspectos de calidad¹¹.

Dentro de las diferencias encontradas entre los biosimilares y los medicamentos de referencia correspondientes podemos citar las siguientes¹²:

- Patrón de glicosilación diferente: Abseamed[®], Binocrit[®], Epoetina alfa Hexal[®], Retacrit[®] y Silapo[®].
- Células huésped: Valtropin[®].
- Composición de la formulación: Retacrit[®], Silapo[®], Biograstim[®], Ratiograstim[®], Tevagrastim[®], Zarzio[®] y Filgrastim Hexal[®].
- Contenido en impurezas: Zarzio[®], Filgrastim Hexal[®], Abseamed[®], Binocrit[®], Epoetina alfa Hexal[®].

MARCO REGULATORIO

La legislación europea remite a la presentación de datos adicionales tanto clínico como no clínicos para el expediente de evaluación de biosimilares, cuya cantidad y tipología se debe estudiar caso por caso, en función de la complejidad del producto, conforme a las directrices científicas publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La primera directriz científica de carácter general elaborada por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) entró en vigor en octubre de 2005 (CHMP/437/04)¹³, y describe el concepto de medicamentos biosimilares así como los principios generales básicos a seguir en su aplicación. Posteriormente, el CHMP de la EMA elaboró unas directrices adicionales en materia de calidad general, en relación a datos clínicos y no clínicos en el desarrollo de medicamentos biosimilares^{14,15}.

Los medicamentos biosimilares derivados de la biotecnología deben someterse al mismo procedimiento de registro que los medicamentos biotecnológicos de referencia, el cual debe estar autorizado en la UE, siendo evaluado en el seno del CHMP:

- El CHMP emite una opinión científica sobre la aprobación del dossier. La Comisión Europea toma la decisión final sobre la autorización de comercialización en la UE.
- El Biosimilar Medicinal Working Party es el grupo de trabajo creado por el CHMP encargado entre otros asuntos, de redactar las guías de medicamentos biológicos y para mantener el marco regulatorio para los productos biosimilares y colaborar con las partes interesadas, aunque no interviene en la evaluación de medicamentos biológicos

Los medicamentos biosimilares pueden tener todas o parte de las indicaciones del producto de referencia, pero no más; el solicitante debe justificar todas las indicaciones para las cuales solicita autorización.

Datos para la aprobación

Dentro de las directrices europeas se establecen unos requerimientos para la aprobación de los productos biotecnológicos:

- Se debe emplear el mismo medicamento de referencia en todo el desarrollo clínico y preclínico para demostrar que el medicamento biosimilar y el de referencia tienen perfiles similares en términos de calidad, seguridad y eficacia.
- La secuencia de aminoácidos primarios de la proteína biosimilar tiene que ser idéntica a la secuencia de aminoácidos del producto de referencia.
- El solicitante de la autorización del medicamento biosimilar debe justificar cada paso del desarrollo.
- Es imprescindible presentar el módulo 3 del documento técnico común, incluyendo la evaluación comparativa físico-química y biológica con el producto de referencia.
- Estudios toxicológicos, farmacológicos preclínicos, farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) comparativos en humanos.

- Estudios comparativos de eficacia y seguridad en humanos, que incluyan inmunogenicidad, unido a un plan de gestión de riesgos, que incluya farmacovigilancia y trazabilidad.

Un nuevo producto biosimilar que es autorizado y comercializado en la UE, es considerado seguro cuando se emplea según las indicaciones de la ficha técnica, que en definitiva, reflejan las consideraciones de la evaluación exhaustiva previa y de los datos clínicos y no clínicos sólidos obtenidos con anterioridad. No obstante, los requerimientos posteriores a la comercialización son diferentes con respecto a los medicamentos genéricos. Mientras que en éstos últimos, el perfil riesgo-beneficio se considera igual al del medicamento innovador, y no son necesarios programas específicos de farmacovigilancia post-comercialización, en los medicamentos biosimilares la vigilancia posterior constituye un requisito de regulación formal. Estos requisitos son igual de estrictos para los medicamentos biológicos innovadores, lo que se traduce en la necesidad de un plan detallado de gestión de riesgos y un sistema de farmacovigilancia adecuados.

El solicitante debe presentar una descripción del sistema de farmacovigilancia y del plan de gestión de riesgos de acuerdo con la legislación vigente en la UE. Dicho plan debe considerar los riesgos identificados y potenciales asociados con el uso del medicamento de referencia y, en su caso, los posibles riesgos adicionales identificados durante el programa de desarrollo de los biosimilares y debe detallar cómo se abordarán estos temas en el período post-comercialización. Dentro del plan de farmacovigilancia, cualquier control de seguridad específica impuesta al medicamento de referencia o clase de producto se debe tomar en consideración. La trazabilidad es un aspecto crítico para la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos en general y, por tanto, este aspecto no es diferente para los medicamentos biosimilares autorizados. De este modo, el objetivo es conseguir un sistema de vigilancia continuo que sea capaz de detectar riesgos potenciales asociados con el producto, aunque sean poco frecuentes. Esta ha sido la base para la identificación de problemas de seguridad en medicamentos biológicos innovadores, algunos de ellos muy poco frecuentes. Por ejemplo, los casos de invaginación intestinal observados en niños a los que se había administrado la vacuna para rotavirus RotaShield® (finalmente retirada)¹⁶, aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Tysabri® (natalizumab) y en pacientes con psoriasis tratados con Raptiva® (efalizumab) o la anemia eritrocitaria pura asociada a eritropoyetina^{17,18}.

Requerimientos específicos de calidad

De acuerdo a la directriz EMA/CHMP/BWP/247713/2012 rev.1 de diciembre de 2014¹⁹, los productos biotecnológicos derivados de proteínas tendrán los siguientes requerimientos de calidad:

- Buenas prácticas de fabricación y control del proceso. El proceso debe desarrollarse y optimizarse, considerando los avances tecnológicos actualmente disponibles en el proceso de fabricación. Los estudios de la formulación deben demostrar la conveniencia de la formulación propuesta con respecto a la

estabilidad, compatibilidad e integridad de la sustancia activa.

- Estudios comparativos directos con el medicamento de referencia para los aspectos de calidad.
 - Las diferencias en los perfiles de impurezas y las diferencias significativas en las sustancias relacionadas con el producto o el proceso pueden tener consecuencias en lo que respecta a la cantidad de datos preclínicos y clínicos que se puedan requerir.
 - Las comparaciones realizadas, por ejemplo, con monografías de farmacopea u otros datos científicos publicados, no son apropiados para demostrar la similitud en términos de calidad.

Datos no-clínicos y clínicos

La revisión actual de la directriz¹⁵ incluye los siguientes aspectos: una aproximación basada en el análisis de riesgo para el diseño de los estudios no clínicos, el uso de parámetros o marcadores farmacodinámicos, el diseño del estudio, la selección de la población adecuada de pacientes y parámetros o marcadores subrogados en los ensayos de eficacia, diseño de los estudios de inmunogenicidad, y la extrapolación de indicaciones.

Un aspecto fundamental de los estudios no clínicos y clínicos de los medicamentos biosimilares es que son estudios de naturaleza comparativa, es decir, no se trata de demostrar la seguridad de la molécula en sí o la eficacia clínica (ambos aspectos se asumen como garantizados por la demostración inicial de comparabilidad de los aspectos de calidad). Por ello, tanto en los estudios *in vitro*, *in vivo* y en los de eficacia, han de escogerse los modelos más sensibles para detectar posibles diferencias entre el medicamento biosimilar y el de referencia.

Estudios no clínicos. Los estudios no clínicos se deben realizar antes de iniciar los ensayos clínicos, empleando una aproximación progresiva, es decir, realizando, en primer lugar, estudios *in vitro* y decidir, posteriormente, sobre la necesidad de realizar estudios *in vivo*. Los estudios en animales deben estar diseñados para maximizar la información obtenida y considerando los principios de las 3 R (reemplazo, refinamiento, reducción) que se aplican a la experimentación animal²⁰.

Ensayos clínicos. Generalmente, el ejercicio de comparabilidad clínica es un procedimiento gradual que debe comenzar con estudios FC y, si es posible, estudios FD, seguidos de los estudios de eficacia clínica y seguridad o, en algunos casos, estudios confirmatorios FC/FD para demostrar comparabilidad clínica.

Aunque normalmente se requieren estudios de eficacia comparativos, en algunos casos, los estudios comparativos FC/FD con el medicamento biosimilar y el de referencia pueden ser suficientes para demostrar la comparabilidad clínica, siempre que exista una demostrada clara dosis-respuesta y el marcador FD sea un marcador subrogado aceptado relacionado con la eficacia clínica, de manera que la demostración de efecto similar sobre el marcador de FD asegurará un efecto similar en el resultado clínico.

Ejemplos de este tipo de marcadores son el recuento absoluto de neutrófilos para evaluar el efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o la reducción de la carga viral temprana en la hepatitis C crónica para evaluar el efecto del interferón alfa (ya en desuso en esta patología).

Generalmente, es necesario demostrar una eficacia clínica comparable entre el biosimilar y el medicamento de referencia mediante un ensayo clínico comparativo controlado, aleatorizado, de grupos paralelos y, preferentemente, doble ciego. La población de estudio debe ser representativa de la indicación terapéutica autorizada del producto de referencia y ser sensible para detectar posibles diferencias entre éste y el biosimilar. En ocasiones, cambios en la práctica clínica exigen una desviación de la indicación terapéutica aprobada, por ejemplo, en la medicación concomitante, línea terapéutica o la gravedad de la enfermedad. Estas desviaciones deben justificarse y discutirse con las autoridades reguladoras. El diseño del ensayo debe realizarse para demostrar equivalencia. El objetivo de los ensayos de eficacia es detectar una diferencia clínicamente significativa entre el medicamento de referencia y el biosimilar. Los márgenes de comparabilidad clínica deben ser preespecificados y justificados por razones tanto estadísticas como clínicas utilizando los datos del producto de referencia.

La seguridad clínica es importante durante todo el programa de desarrollo clínico del biosimilar y los datos comparativos se obtienen durante los estudios de FC/FD iniciales y también como parte del estudio de eficacia clínica. Normalmente, los datos de seguridad comparativos se deben recoger antes de la autorización considerando el tipo y la gravedad de los problemas de seguridad descritos con el producto de referencia. La evaluación de la seguridad continúa durante toda la vida comercial del producto, al igual que para cualquier otro medicamento biológico.

La mayor desventaja que han presentado es la inmunogenicidad, ya que casi todas las proteínas terapéuticas inducen una respuesta de anticuerpos, que no necesariamente causa serios eventos adversos, pero que puede tener implicaciones clínicas que conllevan a la pérdida de eficacia (ocasionando que se tuviera que ajustar la dosis del tratamiento o que este fuera más prolongado) o efectos generales en el sistema inmune como reacciones anafilácticas²¹. Debido a este hecho es necesario evaluar la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con el medicamento de referencia empleando el mismo formato de ensayo y esquema de toma de muestras. La duración del estudio de inmunogenicidad antes de la autorización de comercialización debe justificarse en función de la duración del ciclo de tratamiento, la desaparición del producto de la circulación (para evitar la interferencia en los ensayos) y el tiempo de aparición de la respuesta inmune humoral. Si el medicamento es de administración crónica, normalmente se requiere un año de seguimiento preautorización aunque períodos más cortos podrían ser justificables en función del perfil de inmunogenicidad del producto de referencia.

Extrapolación de indicaciones. Si el medicamento de referencia tiene más de una indicación terapéutica, la extrapolación del perfil de eficacia y seguridad del biosimilar en el resto de indicaciones tiene que ser justificado o, si fuese necesario, demostrado por separado para cada una de las indicaciones autorizadas. La justificación dependerá de la experiencia clínica, datos bibliográficos disponibles, conocimiento del mecanismo de acción del principio activo y de los receptores involucrados en el mismo para cada indicación. Si hay evidencia de que diferentes sitios activos del medicamento de referencia 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, pueden ser necesarios datos adicionales para justificar la extrapolación de la seguridad y la eficacia de la indicación estudiada en el ensayo clínico pivotal. La decisión final estará basada en la evidencia procedente de todos los estudios de comparabilidad y en las posibles incertidumbres que aún permanezcan.

Farmacovigilancia. Los datos procedentes de estudios clínicos previos a la autorización son, generalmente, insuficientes para identificar los efectos adversos raros. Por tanto, la seguridad clínica de los biosimilares, al igual que el resto de biológicos, debe vigilarse adecuadamente y de forma continuada después de su autorización, incluyendo una continua evaluación riesgo-beneficio. El solicitante debe presentar una descripción del sistema de farmacovigilancia y del plan de gestión de riesgos de acuerdo con la legislación vigente en la UE. El plan de gestión de riesgos debe considerar los riesgos identificados y potenciales asociados con el uso del medicamento de referencia y, en su caso, los posibles riesgos adicionales identificados durante el programa de desarrollo de los biosimilares y debe detallar cómo se abordarán estos temas en el período post-comercialización. La inmunogenicidad específica debería abordarse en este contexto. Dentro del plan de farmacovigilancia, cualquier control de seguridad específica impuesta al medicamento de referencia o clase de producto se debe tomar en consideración. La trazabilidad es un aspecto crítico para la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos en general y, por tanto, este aspecto no es diferente para los medicamentos biosimilares autorizados. La identificación y comunicación de cualquier reacción adversa requiere, además de la identificación del principio activo, el registro del nombre comercial y del número de lote específico para una adecuada trazabilidad, tanto de medicamentos innovadores como biosimilares.

BIOLÓGICOS INNOVADORES Y BIOSIMILARES: ¿SON INTERCAMBIABLES?

La intercambiabilidad incluye la elección de un fármaco de entre dos o más dirigidos a la misma indicación terapéutica. Sin embargo, el concepto de intercambiabilidad no está contemplado en las directrices europeas en el ámbito de evaluación de la EMA. Por tanto, una vez aprobado el medicamento biosimilar pasa a ser un tratamiento alternativo adicional de dicha clase terapéutica y sometido a las políticas de sustitución según la legislación en vigor de cada Estado. En la mayoría de medicamentos genéricos se aplica la sustitución automática, con un potencial ahorro de costes. Por ello, este debate se ha iniciado también en

medicamentos biológicos innovadores y biosimilares. Sin embargo, por diversos motivos la sustitución automática no es considerada tan adecuada para medicamentos de origen biológico.

La sustitución de un producto innovador por su biosimilar se legisla en cada uno de los países, no a nivel de la UE. Por ejemplo, en España, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, RU, Portugal, etc., no está autorizada la sustitución automática de los productos biológicos.

Según estas regulaciones, el cambio de un medicamento biológico innovador o biosimilar por otro debe realizarse bajo la responsabilidad del facultativo responsable o siguiendo la política establecida en el centro asistencial, pero siempre procurando mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas. Esta trazabilidad es altamente importante, dado que nos permitirá asociar los efectos adversos, en caso de producirse, a un paciente, a un producto y a un lote determinados. Por ello, la intercambiabilidad es posible pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente.

Los biosimilares autorizados por la EMA, excepto la insulina glargina (aún no comercializada), son de uso o diagnóstico hospitalario dispensados en servicios de farmacia hospitalarios. De este modo, los biosimilares, como cualquier otro medicamento que pretenda ser incluido en la guía farmacoterapéutica, deberán someterse al proceso de selección de medicamentos a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Como bien sabemos, esta comisión, está constituida por facultativos médicos y farmacéuticos representantes de los diferentes servicios clínicos, siendo un órgano consultivo de la dirección del centro entre cuyas funciones está proponer a la dirección, para su cumplimiento, los procedimientos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos en el hospital además de establecer los criterios de prioridades del uso de medicamentos. Esta comisión va a decidir acerca de la conveniencia de inclusión de biosimilares en la guía y su posicionamiento respecto a los biológicos innovadores, según criterios de eficacia, seguridad, coste y atendiendo a la política de medicamentos del hospital. Es el centro hospitalario (o los organismos / comisiones autonómicas, según los casos) el que decide cuándo, cómo y dónde se usará un medicamento biosimilar en lugar del innovador²².

BIOSIMILARES Y AHORRO

Según datos del IMS Health ocho de los diez medicamentos con mayor gasto en Europa en 2013 fueron biológicos. La patente de algunos de estos medicamentos como rituximab y trastuzumab, entre otros, ya ha expirado y hasta 2020 doce medicamentos biológicos más perderán la exclusividad de mercado (**tabla 1**), que representan el 40% del mercado de fármacos biológicos en la actualidad. IMS Health estima el mercado global de estos fármacos en 72 billones de \$ americanos (67.000 millones de euros) y el de España en 1.500 millones de euros. Ante este escenario, muchas farmacéuticas tienen un enorme interés en obtener biosimilares y acceder así a este mercado tan competitivo pero, al mismo tiempo, las compañías titulares de la autorización de los medicamentos originales tratan de presionar para frenar su disponibilidad.

Tabla 1. Principales medicamentos biológicos que pierden la patente en los próximos años

Nombre comercial	Principio activo	Ventas 2013 (miles millones \$)	Perdida patente UE / USA
Humira®	adalimumab	11,0	2018 / 2016
Enbrel®	etanercept	8,8	2015 / 2028
Remicade®	infliximab	8,4	2015 / 2018
Lantus®	insulina glargina	7,6	expirada / expirada
Mabthera®	rituximab	7,5	expirada / 2016
Avastin®	bevacizumab	6,7	2019 / 2017
Herceptin®	trastuzumab	6,6	expirada / 2019
Neulasta®	pegfilgrastim	4,4	2015 / expirada
Lucentis®	ranibizumab	4,2	2016 / 2016
Avonex® / Rebif®	interferon beta-1A	3,0	expirada / expirada
Novomix® / Novorapid®	insulina aspart	3,0	2015 / 2015
Synagis®	palivizumab	1,1	expirada / 2016
Erbitux®	cetuximab	0,9	2015 / 2015

Fuente: "Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics", IMS, 2013 – Evaluate Pharma World Preview 2014, outlook to 2020 – Smart Pharma Consulting Analyses

Durante el año 2014 en el complejo hospitalario de Albacete se llevó a cabo el cambio de la hormona de crecimiento original a la biosimilar Omnitrope®. En la **tabla 2** se recogen los precios actuales de las diferentes presentaciones de somatropina.

Medicamento	Euros/mg
Saizen® 8mg/ml cartucho 2,5 ml E/5	13,98*
Humatrope® 12 mg jer 3ml E/1	14,00*
Humatrope® 24 mg jer 3ml E/1	18,20*
Omnitrope Surepal® 5mg/1,5 ML E/5	13,88
Omnitrope Surepal® 10mg/1,5 E/5	13,88
Genotonorm® 1,4 mg JER E/7	18,20**
Genotonorm® 1,2 mg JER E/7	18,20**
Genotonorm® 1,8 mg JER E/7	21,24**

*Precios actualizados de estos medicamentos a raíz de la inclusión de la somatropina biosimilar, que supuso una bajada del precio original.

**Precios no actualizados, corresponden al momento en el que se retiró este medicamento del hospital.

Tabla 2. Precios actuales de somatropina original y biosimilar

En este momento se dispensan en el hospital las siguientes especialidades: Saizen®, Humatrope® y Omnitrope®. Durante el año 2014, un total de 39 pacientes recibieron tratamiento con somatropina en este complejo hospitalario. Como ejemplo, si consideramos un paciente con una pauta de 1,2 mg/día, la dosis mensual total sería de 36 mg.

El coste mensual calculado con los precios de la tabla 2 se recoge en la tabla 3:

Medicamento	Coste mensual (€)	Ahorro estimado (€/mes)
Saizen® 8mg/ml cartucho 2,5 ml E/5	503,28	3,6
Humatrope® 12 mg jer 3ml E/1	504,0	4,32
Humatrope® 24 mg jer 3ml E/1	655,2	155,52
Omnitrope Surepal® 5mg/1,5 ml E/5	499,68	biosimilar referencia
Omnitrope Surepal® 10mg/1,5 E/5	499,68	biosimilar referencia
Genotonorm® 1,4 mg JER E/7	655,2	155,52
Genotonorm® 1,2 mg JER E/7	655,2	155,52
Genotonorm® 1,8 mg JER E/7	764,64	264,96

Tabla 3. Ahorro estimado con los biosimilares de somatropina

Cabe destacar, que los precios de Genotonorm corresponden a los precios de la hormona antes de la inclusión del biosimilar Omnitrope, por este motivo es más evidente el cambio que supuso en cuanto ahorro de costes en esta medicación.

Por tanto, en nuestro hospital, la entrada del biosimilar supuso un ahorro de costes importante, debido al número de pacientes que requieren esta terapia, y por el momento no se ha detectado ningún caso en el que estuviera comprometida la seguridad de los pacientes.

En un caso se registró intolerancia, por este motivo se continuó con Humatrope®, y otro caso más se adquirió Saizen® por cuestiones de adherencia al tratamiento, ya que dispone de un sistema de administración desarrollado para el seguimiento del cumplimiento del paciente.

Dentro de los fármacos biológicos cuya patente ha expirado destacan por su elevado uso y elevado impacto económico: infliximab, rituximab y filgrastim.

Infliximab

La primera versión del biosimilar de infliximab (IFX) fue aprobada en la Unión Europea en octubre de 2014. A día de hoy, existen en el mercado tres marcas comercializadas de este inhibidor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Una vez expirada la patente en febrero del 2015 de Remicade, los dos biosimilares que aparecieron fueron: Inflectra® y Remsima®.

Esto implica una gran ventaja en cuanto al terreno económico, puesto que los biosimilares comercializados han abierto una nueva oportunidad de ahorro de costes como podemos comprobar en la **tabla 4**, lo que haría mucho más accesible esta medicación a la población en general.

Especialidad	2014		2º trimestres 2015		
	coste (€) tratamiento anual real pacientes tratados con TB	coste (€) tratamiento anual teórico* con infliximab	Nº de pacientes tratados con TB	Nº de pacientes tratados con infliximab	coste (€) tratamiento anual teórico* con infliximab biosimilar de menor precio
Reumatología	9655	9422	2015	194	5447
Dermatología	11630	12562	771	43	7263
Digestivo	14235	12562	620	370	7263

TB: terapias biológicas

*cálculo teórico basado en mantenimiento con 3 viales (reumatología) ó 4 viales (digestivo y dermatología) cada 8 semanas

Fuente: SSCC Sescam

Tabla 4. Costes y ahorro teórico en pacientes tratados con terapias biológicas en el Sescam.

La indicación de IFX biosimilar es exactamente la misma que el producto patentado: espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y psoriásica, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa tanto en adultos como en pediátricos).

Los ensayos clínicos realizados con el biosimilar para su aprobación y comercialización son los estudios PLANETAS²³ y PLANETRA²⁴. Estos estudios demostraron la no inferioridad frente a Remicade y se obtuvieron similares resultados en cuanto a la calidad, perfil de seguridad y eficacia en las enfermedades de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, respectivamente. No hay estudios realizados hasta la fecha en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Este ítem es uno de los motivos de objeciones sobre el uso de los biosimilares, debido a la extrapolación que se realiza a otras indicaciones; la EMA ha aprobado su uso basado en los datos clínicos de eficacia obtenidos en artritis reumatoide solamente.

- En el estudio PLANETAS: se concluye que IFX-patentado y el biosimilar CT-P13 son equivalentes en cuanto a AUC y Cmax en estado estacionario en pacientes con espondilitis anquilosante. La eficacia clínica incluyendo los criterios de respuesta ASAS20 y ASAS40 fueron similares en ambos grupos de estudio. Y la inmunogenicidad era comparable en ambos grupos hasta la semana 30 de estudio.
- En el estudio PLANETRA: se concluye que ambos grupos, tanto IFX-patentado como el biosimilar CT-P13 son equivalentes en cuanto al criterio ACR20 en la semana 30 en pacientes con artritis reumatoide que tenían una respuesta inadecuada al tratamiento con metotrexato. En general, IFX-biosimilar fue bien tolerado y el perfil de seguridad era similar al IFX-patentado.
- En el estudio de Baji et al²⁵ publicado en 2014 se realizaba un meta-análisis indirecto de los fármacos biológicos

utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide. Fue el primer estudio que comparaba IFX-biosimilar con otros biológicos incluyendo IFX-patentado. El estudio incluyó 15044 pacientes, como endpoint se usaron los criterios ACR20 y ACR50 a la semana 24 y se utilizó la escala JADAD para evaluar la calidad de los estudios.

La conclusión del estudio es que infliximab biosimilar y el patentado son similares en cuanto a seguridad y eficacia y tienen perfil similar, sin diferencias estadísticamente significativas.

En base a los estudios publicados, se puede decir que infliximab biosimilar es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. La extrapolación de la eficacia al resto de indicaciones de la EMA^{26,27} está basada en el conocimiento sobre el mecanismo de acción, los resultados de modelos experimentales que se consideran relevantes en relación con las condiciones fisiopatológicas de los pacientes, y datos clínicos preliminares. A su vez el NICE²⁸ se ha posicionado en julio de 2015 favorablemente a la utilización de infliximab biosimilar en todas sus indicaciones, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (con una parte murina y humana) que se produce a partir de células de ovario de hamster chino. Se trata una molécula altamente glicosilada que se dirige contra el antígeno CD20. Éste es una proteína que se expresa en linfocitos B a partir del estadio de célula pro-B, y también lo hace en la mayoría de las neoplasias cuyo equivalente de diferenciación normal propuesto se encuentra más allá de este estadio de la ontogenia linfóide.

Rituximab (RTX) tiene diferentes indicaciones recogidas en la ficha técnica²⁹, pero la utilidad del mismo se ha comprobado en prácticamente todas las neoplasias linfoides que expresan CD20 y en múltiples patologías con base inmunológica, incluso el síndrome de fatiga crónica y el rechazo de trasplantes³⁰, y de hecho se utiliza “fuera de indicación” en todas estas situaciones de forma habitual.

La patente de comercialización de este medicamento biológico caducó en 2013 en Europa (distintas fechas según países), y en la actualidad se encuentran en fase de desarrollo clínico y comercial distintos biosimilares (**tabla 5**).

Fármaco (Compañía)	Fase del estudio	Diseño del estudio	Enfermedad	Comparador	n	Objetivo primario
GP2013 (Sandoz)	III	ADC	LF	Mabthera®	618	TRG
	I	Abierto	Linfoma B indolente	Rituximab	6	S
CT-p10 (Celtrion)	I / II	ADC	AR	Rituximab	164	FC, E, S
	III	ADC	LF	Rituxan®	250	FC, TRG
MK8808 (Merck)	I	Abierto	LCGBD	Mabthera®	1	S
	I	ADC	AR	Mabthera®	147	FC
TL011 (Teva)	I	ADC	LF	Rituxan®	22	S
	I	ADC	AR	Rituxan® Mabthera®	180	FC, S
PF-05280586 (Pfizer)	I	ADC	Linfoma B agresivo	Rituximab	186	FC
	III	ADC	AR	Mabthera®	544	E
BI-695500 (Boehringer-Ingelheim)	III	ADC	LF	Mabthera®	394	TRG
	I / II	ADC	AR	Rituxan® Mabthera®	210	FC, E, S, I Recuento CD19
BI-695500 (Boehringer-Ingelheim)	I	ADC	LF	Mabthera®	90	FC
	III	ADC	AR	Rituximab	306	FC, E

Tomado y traducido con permiso de^{31,32}.

ADC: aleatorizado doble ciego. LF: linfoma folicular. LCGBD: linfoma de célula grande B difuso. TRG: tasa de respuestas globales. AR: artritis reumatoide. FC: farmacocinética. S: seguridad. E: eficacia. I: Inmunogenicidad.

Tabla 5. Ensayos clínicos de biosimilares de rituximab desarrollados en la actualidad

RTX es un fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con algunos subtipos de linfomas^{33,34,35}, además de mejorar otros parámetros estadísticos cuando se usa solo, en combinación o como mantenimiento en la mayoría de las neoplasias linfoides. En esta situación podrían plantearse dudas sobre la sustitución del fármaco original por un biosimilar, y la extrapolación de las indicaciones del preparado biosimilar a partir del estudio de validación clínica que se requiere para su comercialización.

La EMA establece que, para que se extiendan las indicaciones del fármaco original al biosimilar, debe realizarse al menos una comparación clínica entre ambos que demuestre no-inferioridad, utilizando una población y un parámetro sensibles. A tenor de los documentos disponibles, cabría pensar que este organismo europeo considera que la tasa de respuestas es un indicador adecuado³⁶, pero este extremo se encuentra muy discutido. Este parámetro se usa mucho en ensayos clínicos de hemato-oncología en fase II porque se obtienen resultados rápidamente, pero algunos investigadores consideran que no es una medición apropiada para agentes que afectan al crecimiento tumoral mediante mecanismos no convencionales, y su valor lo estiman menor comparado con otros estadísticos³⁵. Adicionalmente, el aumento de la tasa de respuesta al tratamiento en los pacientes con neoplasias linfoides, sobre todo en linfomas indolentes, no siempre se traduce en mejoras de la supervivencia libre de progresión (SLP; tiempo que vive el paciente sin que la enfermedad recidive) o de la supervivencia global (SG; tiempo que vive el paciente tras el tratamiento)²⁹. Éste último, por su relevancia, sería el parámetro de mayor interés, pero utilizarlo para la comparación requeriría un tiempo de observación muy prolongado (décadas en linfomas indolentes), y podría carecer de sensibilidad si en las ulteriores recidivas de la neoplasia se emplean tratamientos que también influyen sobre la SG^{37,38}, por lo tanto la elección del objetivo principal del estudio validador del biosimilar es fundamental.

Adicionalmente y como trasfondo de todo lo anterior, se encuentra la normativa de la EMA para la aprobación de biosimilares, que es muy estricta, requiriéndose ensayos bioquímicos exhaustivos^{39,40} para aprobar estos productos en los que farmacocinética y farmacodinamia resultan idénticas al fármaco original.

Filgrastim

Es una proteína algo menos de 19 kDa de peso molecular, con un grupo O-glicano en la posición Thr133, que se encuentra codificada en el cromosoma 17. Presenta dos isoformas: la A tiene 177 aminoácidos y contiene 3 residuos (Val-Ser-Gln) insertados después de Leu35; la B tiene 174 aminoácidos y presenta mayor actividad biológica y mejor estabilidad, y es la forma en la que se basan los fármacos disponibles. Desempeña varias funciones: es el principal factor estimulante de la producción de granulocitos, pero también potencia la quimiotaxis, la fagocitosis y la generación de especies químicas derivadas del O₂ por parte de los granulocitos neutrófilos maduros^{41,42}.

Existen dos moléculas análogas a la proteína de 174 aminoácidos disponibles para su uso: rG-CSFs, procedente de *E. coli* (filgrastim; carece del glúcido y tiene una metionina adicional en el extremo N-terminal); y rhG-CSF, sintetizada a partir de células de ovario de

hamster chino (lenograstim). Ambas tienen propiedades farmacológicas muy similares y sus indicaciones en la clínica son las mismas, excepto lenograstim que carece de dos indicaciones que son minoritarias^{43,44}.

En la **tabla 6** se recogen los biosimilares de filgrastim aprobados por la Agencia Europea del Medicamento. Todos ellos han pasado el estricto proceso de autorización de biosimilares de este organismo europeo.

Nombre comercial	Fecha de autorización
Biograstim®	15/09/2008
Ratiograstim®	15/09/2008
Filgrastim Hexal®	06/02/2009
Tevagrastim®	15/09/2008
Zarzio®	06/02/2009
Nivestim®	08/06/2010
Grastofil®	18/10/2013
Accofil®	18/09/2014

Tabla 6. Biosimilares de filgrastim aprobados por la EMA

En lo que a la efectividad clínica se refiere, la curva del recuento absoluto de neutrófilos que produce el fármaco original es superponible a la que generan los biosimilares⁴⁵. Existen estudios comparativos que comprueban que un biosimilar de filgrastim es la opción más eficiente⁴⁶ (frente al fármaco original y a filgrastim pegilado).

Existe cierto reparo en utilizar los biosimilares de filgrastim como agente movilizador de progenitores hemopoyéticos en donantes de médula ósea. Sociedades científicas italianas relacionadas con la Hematología (Sociedad Italiana de Hematología, Sociedad Italiana de Hematología Experimental y Grupo Italiano de Transplante de Médula Ósea) y la Asociación Mundial de Donantes de Médula Ósea consideran que el uso de estos fármacos en voluntarios sanos se debe realizar dentro del contexto de un ensayo clínico^{47,48}. En Estados Unidos probablemente se mantenga una política similar en este sentido⁴⁹. Con el fármaco original se postuló la posibilidad de que pudiera aumentar el riesgo de padecer neoplasias mieloides a largo plazo en los donantes sanos, pero se ha comprobado que no está siendo así⁵⁰.

CONCLUSIONES

- Ningún producto biofarmacéutico, ya sea original o biosimilar, está libre de riesgo, pero cuando se concede una autorización de comercialización a un biosimilar en una región altamente regulada como la UE, esta aprobación se basa en un sólido proceso de desarrollo científico que asegura un balance beneficio-riesgo comparable con el original.
- Por lo tanto, un biosimilar aprobado bajo los auspicios de la EMA, o una agencia reguladora con criterios similares, es simplemente otro producto biológico de alta calidad, que una vez autorizados, sigue su propia línea terapéutica y comercial.
- No hay ningún motivo para creer que el uso de un biosimilar conlleva más riesgos para el paciente que el correspondiente producto original de referencia.
- Desde que se autorizó el primer biosimilar en 2006 por la CE, no se han producido alertas clínicas de relevancia que hayan sobrepasado las líneas rojas de exigencia de la EMA con este tipo de productos. Esto no debería ser una sorpresa, ya que los criterios de la EMA siempre han sido muy estrictos y se han centrado en garantizar la seguridad del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOCE, L31/67-128.
2. 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. DOCE, L159/46-94.
3. 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, núm. 177, de 25 de julio de 2015, p 62935-63030.
4. 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, núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, p 45652-45698.
5. Kelly C, Mir F. Biological therapies: how can we afford them? *BMJ*. 2009; 339: 666-9.
6. Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farmacia Hospitalaria*. 2009; 33(4): 181-2.
7. 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 5 de octubre de 2007, p 40495 a 40496.
8. Zopf, D. y G. Vergis, Glycosylation: a critical issue in protein development and manufacturing. *Pharmaceutical Visions*. 2002; Spring: 10-14.
9. Covic, A. y M. Kuhlman, Biosimilars: recent developments. *Int. Urol. Nephrol*. 2007; 39, 261-266.
10. Roger, S. and A. Mikhail, Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*. 2007; 10, 405-410.
11. Zuñiga, L. y B. Calvo, Global vision about the biological medicinal products: biosimilars. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2009; 10,772-774.
12. Schellekens, H. y E. Moors, Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nature Biotechnol*. 2010; 28, 28-31.
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04). 30 october 2005.
14. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: Quality issues (EMA/CHMP/BWP/ 49348/2005). 22 february de 2006.
15. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1). 18 december 2014.
16. Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Parashar UD, et al. Potential intussusception risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(1): 1-7.
17. Bennett CL, Luminari S, Nissenon AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1403-8.
18. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(Suppl 1): S67-9. Review.
19. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Rev. 1). 1 de diciembre de 2014.
20. Work plan for the joint CVMP/CHMP ad-hoc expert group on the application of the 3Rs (replacement, reduction and refinement) in regulatory testing of medicinal products (JEG 3Rs). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2011/10/WC500115627.pdf (acceso el 21-04-15).
21. Brinks V. et al. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: The Use of Animal Models. *Pharm Res*. 2011; 28:2379-2385
22. Poveda-Andrés, JL and Bosó-Ribelles, V. Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos. *Farm Hosp*. 2015; 17. 39(3):127-129.
23. Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72/10:1605-1612.
24. Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72/10:1613-1620.
25. Baji P et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ*. 2014; 15 (Suppl 1):S53-S64.
26. European Public Assessment Report for Inflectra®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf (acceso 26-5-15).
27. European Public Assessment Report for Remsima®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf (acceso 26-5-15).
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima, 31 July 2015. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/htta329> (acceso el 21-09-15).
29. Ficha técnica de rituximab http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
30. Fluge Ø et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26358.
31. Catherine Rioufol and Gilles Salles. Biosimilar monoclonal antibodies in lymphoma: a critical appraisal. *Rev. Anticancer Ther*. 2015; 15(5): 569-78.
32. Vital EM, Kay J, Emery P. Rituximab biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; Jul;13(7):1049-62.
33. HR Junlén. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia*. 2015; 29, 668-676.
34. Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. Improved survival with rituximab-based chemoimmunotherapy in older patients with extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Research*. 2014; 38: 866-873.
35. Molina A. A Decade of Rituximab: Improving Survival Outcomes in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Rev Med*. 2008; 59: 237-250.
36. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues. London, United Kingdom: Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency; 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. Acceso 24-03-2015.
37. Sargent D. General and statistical hierarchy of appropriate biologic endpoints. *Oncology (Williston Park)*. 2006; 20(6 Suppl 5):5-9.
38. Lee L et al. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Annals of Oncology*. 2011; 22: 1392-1403.
39. Da Silva A. et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leukemia & Lymphoma*. 2014; 55(7): 1609-1617.
40. Visser J. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab. *BioDrugs*. 2013; 27:495-507.
41. Beveridge, RA. et al. A Comparison of Efficacy of Sargramostim (Yeast-Derived RhuGM-CSF) and Filgrastim (Bacteria-Derived RhuG-CSF) in the Therapeutic Setting of Chemotherapy-Induced Myelosuppression. *Cancer Investigation* 1998; 16(6):366-373.
42. EMA. Assessment report for Ratiograstim. Doc.Ref.:EMA/502481/2008.
43. AEMPS. Ficha técnica de filgrastim. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64314/FT_64314.pdf. Acceso el 2/6/2015.
44. AEMPS. Ficha técnica de lenograstim. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60211/FT_60211.pdf. Acceso el 2/6/2015.
45. Gatzweiler U et al. XM02, the First Biosimilar G-CSF, is Safe and Effective in Reducing the Duration of Severe Neutropenia and Incidence of Febrile Neutropenia in Patients with Small Cell or Non-small Cell Lung Cancer Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:736-740.
46. Aapro M et al. Comparative cost-efficiency of filgrastim, bio-similar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J OncolPharmPract*. 2012; 18:171-179.
47. Shaw BE, Confer DL, Hwang WY, et al. Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association. *Haematologica*. 2011; 96: 942-7.
48. Liumbruno G, Petrini C. Ethical issues and concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilisation of stem cells in normal donors. *Blood Transfus*. 2012; 10: 550-2.
49. Abi-Raad R, Smith AR. Biosimilar biologics: never identical but close enough. *Transfusion*. 2015; 55:229-231.
50. Avalos BR, Lazaryan A, Copelan EA. Can G-CSF cause leukemia in hematopoietic stem cell donors? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:1739-46.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@escam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012