

■ INFORMES Y OPINIONES

Biosimilares de anticuerpos monoclonales, su realidad y manejo.

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

¹Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria

²Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Vicesecretario Fundación Pharmaceutical Care España

Un medicamento biológico o biofármaco se define como aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y con diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias)[1].

Los medicamentos obtenidos a través de procedimientos biotecnológicos presentan características que los diferencian claramente de los fármacos convencionales obtenidos por síntesis química desde el momento que comienza su investigación, hasta su utilización clínica y aspectos regulatorios. Cuando la patente de estos medicamentos expira, surgen los fármacos biosimilares.

Los medicamentos biosimilares son fármacos de origen biotecnológico producidos de acuerdo a las exigencias de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en cuestiones de calidad, eficacia y seguridad y que han

demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado. Se diferencian de las especialidades farmacéuticas genéricas en que además de demostrar bioequivalencia, en los medicamentos biosimilares se deben realizar ensayos clínicos adicionales y presentar un programa de farmacovigilancia y gestión de riesgos [2].

La EMA ha desarrollado unas guías generales para el desarrollo de los biosimilares. Además, se han publicado guías específicas para el desarrollo de medicamentos biosimilares de: eritropoyetinas [3], factores estimulantes de colonias [4] insulinas [5], hormona de crecimiento [6], interferon-alfa [7], interferon-beta [8], folitropina [9], heparinas de bajo peso molecular [10] y anticuerpos monoclonales [11]. Éstas incluyen información general, aspectos no clínicos y clínicos, y directrices específicas en el desarrollo.

Actualmente los biosimilares comercializados en España son eritropoyetinas, factores estimulantes de colonias granulocíticas y hormona de crecimiento (Tabla 1). Pero ya existen anticuerpos monoclonales biosimilares (mAbs) que han sido autorizados por la EMA [12,13], y están pendientes de comercialización.

Fecha de recepción: 27/02/14 Fecha aceptación: 10/03/14

Correspondencia: F.J. Farfán Sedano

Correo electrónico: francisjose.farfan@salud.madrid.org

Tabla 1. Biosimilares en Europa. Fuente EMA.

Especialidad	Principio activo	Fecha decisión autorización/denegación	Estado
Abseamed	epoetina alfa	28/08/2007	Autorizado
Alpheon	interferon alfa-2a	05/09/2006	Denegado
Binocrit	epoetina alfa	28/08/2007	Autorizado
Biograstim	filgrastim	15/09/2008	Autorizado
Epoetin Alfa Hexal	epoetina alfa	28/08/2007	Autorizado
Filgrastim Hexal	filgrastim	06/02/2009	Autorizado
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	15/09/2008	Retirado
Grastofil	filgrastim	18/10/2013	Autorizado
Inflectra	infliximab	10/09/2013	Autorizado
Nivestim	filgrastim	08/06/2010	Autorizado
Omnitrope	somatropina	12/04/2006	Autorizado
Ovaleap	folitropina alfa	27/09/2013	Autorizado
Ratiograstim	filgrastim	15/09/2008	Autorizado
Remsima	infliximab	10/09/2013	Autorizado
Retacrit	epoetina zeta	18/12/2007	Autorizado
Silapo	epoetina zeta	18/12/2007	Autorizado
Tevagrastim	filgrastim	15/09/2008	Autorizado
Valtropin	somatropina	24/04/2006	Retirado
Zarzio	filgrastim	06/02/2009	Autorizado

Consultado 13 enero 2014.

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son uno de los principales productos derivados de la biotecnología. Son estructuras complejas, y pueden tener varios dominios funcionales dentro de una sola molécula, dependiendo del isotipo (región de unión al antígeno, región de unión al complemento...). En los últimos años se han desarrollado varios ensayos que han permitido la caracterización más profunda de estas moléculas, tanto a nivel físico-químico como a nivel funcional.

En las guías específicas publicadas por la EMA en diciembre de 2012 sobre mAbs biosimilares [11], se desarrollan aspectos clínicos y no clínicos para el desarrollo de este nuevo grupo de fármacos. Los estudios que se describen en las guías deben planificarse con la intención de detectar cualquier diferencia potencial entre el biosimilar y el medicamento de referencia y para determinar la relevancia de tales diferencias, en caso de producirse. Un mAb biosimilar debe ser comparable al mAb de referencia en términos físico-químicos y biológicos. Cualquier diferencia relevante observada tendría que estar debidamente justificada y podría contradecir el principio biosimilitud.

Los primeros estudios a realizar para el desarrollo de los biosimilares de anticuerpos monoclonales son los estudios no clínicos. Se aplicará un enfoque por pasos para evaluar la similitud del mAb biosimilar y el mAb de referencia. El primer paso de los estudios no clínicos es la realización de estudios in vitro. Con el fin de evaluar cualquier diferencia en la actividad biológica entre el biosimilar y el medicamento de referencia, deben presentarse datos de una serie de estudios comparativos in vitro. Estos estudios deben ser realizados con un número representativo de lotes del producto y se debe incluir información acerca de la unión a antígeno diana, la unión a las isoformas de los

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

tres receptores Fc gamma (Fc γ RI, Fc γ RII y Fc γ RIII), FcRn y complemento (C1q), funciones Fab-asociados, tales como, neutralización de un ligando soluble, la activación del receptor o bloqueo o las funciones asociadas a Fc tales como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, citotoxicidad dependiente del complemento o la activación del complemento.

El segundo paso consiste en la necesidad de realizar estudios in vivo. Algunos mAbs pueden mediar efectos que no pueden ser completamente definidos en los estudios in vitro. Por lo tanto, puede ser necesaria la realización de estudios in vivo, siempre y cuando exista un modelo animal adecuado. Los factores a tener en cuenta para la realización de estudios adicionales in vivo serán las características relevantes de calidad que no se han detectado en el producto de referencia, si existen cantidades significativamente diferentes o diferencias relevantes en la formulación, por ejemplo, el uso de excipientes no utilizados de forma rutinaria para mAbs. No será necesario realizar un estudio in vivo si la comparabilidad en los estudios in vitro en el primer paso se considera satisfactoria y no se identifican factores en este paso, para continuar su desarrollo en ensayos clínicos. El tercer paso en la realización de estudios no clínicos consiste en la realización propiamente dicha de los estudios in vivo. Estos se diseñarán para maximizar la información que pueda obtenerse de ellos. La duración del estudio (incluyendo período de observación) debe estar justificada, teniendo en cuenta el comportamiento farmacocinético del mAb y su uso clínico. Debido a la especificidad de los mAbs, es frecuente que se lleven a cabo en primates.

Si el modelo lo permite, se evaluará la farmacocinética/farmacodinamia del medicamento biológico similar con respecto al medicamento de referencia con el que debe compararse, incluyendo la evaluación de la concentración-respuesta para las dosis terapéuticas en seres humanos.

Una vez completado el desarrollo no clínico, se iniciará el desarrollo clínico. Siempre se realizarán estudios clínicos comparativos entre el anticuerpo monoclonal biosimilar y el de referencia. El número y el tipo de estudios son variables y deben tener un fundamento científico sólido. Se llevará a cabo de nuevo un enfoque por pasos.

En el primer paso, se evaluará la farmacocinética. El principal objetivo de los estudios farmacocinéticos se basa en demostrar la equivalencia farmacocinética entre el fármaco biosimilar y el de referencia en una población lo suficientemente homogénea. Son preferibles los estudios con una sola dosis para realizar una caracterización completa del perfil farmacocinético, incluyendo la fase de eliminación. Además es necesario el diseño de un grupo paralelo debido a la larga vida media de los anticuerpos y a su potencial inmunogenicidad.

Los factores a tener en cuenta en el diseño para evaluar la farmacocinética son varios, entre ellos, las características de la enfermedad y del paciente (edad del inicio de los síntomas, el número de tratamientos previos, los tratamientos concomitantes o la expresión del antígeno (que puede estar relacionado con el estadio de la enfermedad), las características farmacocinéticas del anticuerpo de referencia, la dosis seleccionada, las vías de administración teniendo en cuenta que si el fármaco de referencia puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, y las dos vías de administración son utilizadas para ello, es preferible investigar ambas.

En cuanto a los márgenes de equivalencia se han de definir antes de iniciar el estudio y deben estar correctamente justificados. Para algunos anticuerpos monoclonales de referencia, la variabilidad inter-sujeto de algunos parámetros pueden ser importantes, esto hay que tenerlo en cuenta para elegir los márgenes de comparación de cada parámetro.

Cualquier ampliación del margen de equivalencia convencional más allá del 80% - 125% para los parámetros principales requiere una justificación completa, incluyendo una estimación en el impacto potencial de la eficacia clínica y de la seguridad.

Una vez evaluada la farmacocinética, es necesario la evaluación de la farmacodinamia. Dependiendo del mAb y de la disponibilidad de la variable de respuesta principal, se pueden dar las siguientes situaciones: Evaluar los parámetros farmacodinámicos únicamente como apoyo para establecer la equivalencia o por el contrario, como parámetros

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

que proporcionen evidencia fundamental en la comparabilidad. Se suele estudiar la relación entre concentración-dosis-respuesta o la relación entre el tiempo y la respuesta. Para que sean considerados comp prueba fundamental, se tienen que cumplir dos requisitos. El primero que exista una clara demostración de la relación entre dosis- respuesta y el segundo que al menos un parámetro farmacodinámico esté aceptado como variable subrogada.

Si por el contrario, los estudios comparativos de dosis y farmacodinámicos no se consideran suficientes para establecer comparabilidad entre el biosimilar y el producto de referencia se deberá demostrar eficacia clínica. Para ello se diseñarán ensayos clínicos comparativos, aleatorizados, generalmente de equivalencia, de grupos paralelos, preferentemente doble ciego y con poder estadístico adecuado. Se realizarán en una muestra homogénea de la población para detectar diferencias relacionadas con el producto, si existen. De esta forma, se reducirán al mínimo las variables que pudieran dar lugar a resultados diferentes en los ensayos, tales como, factores del paciente (patologías concomitantes, factores de riesgo...) y relacionados con la enfermedad (gravedad de la enfermedad, líneas previas de tratamiento).

En los anticuerpos monoclonales de terapias oncológicas, debemos tener unas consideraciones especiales. Las variables de eficacia más idóneas en terapias oncológicas son la supervivencia libre de progresión/libre de enfermedad o la supervivencia global y éstas deben de registrarse, siempre que sea posible. Estas variables son importantes para establecer el beneficio de la terapia oncológica en el paciente, pero puede no ser factible o ser suficientemente sensible para establecer la comparabilidad de un mAb biosimilar a un mAb de referencia, ya que pueden estar influidos por diversos factores no atribuibles a diferencias entre el mAb biosimilar y el mAb de referencia, tales como la carga del tumor, el estado funcional, las líneas previas de tratamiento o las patologías concomitantes entre otros. Otras variables que pueden resultar útiles son la tasa de respuesta global o de respuesta parcial medida en un determinado punto, o el cambio de porcentaje de la masa tumoral desde su respuesta basal patológica completa. Además de otras que se considerarán exploratorias (por ejemplo, tiempo de respuesta) y pueden añadir evidencia de apoyo para la biosimilitud. En definitiva, los datos de supervivencia deben ser interpretados con cautela debido a los numerosos factores que influyen en la supervivencia más allá de la actuación del mAb biosimilar o el mAb referencia.

En cuanto a la seguridad se refiere, es necesario comparar las reacciones adversas entre el mAb biosimilar y el mAb de referencia con especial atención al tipo, la gravedad y la frecuencia de éstas, en particular las descritas para el producto de referencia.

Cuando no exista una definición homogénea de los parámetros de seguridad (por ejemplo, evaluación de la cardiotoxicidad), se recomienda utilizar las mismas definiciones utilizadas para el mAb de referencia en su programa de desarrollo original o las definiciones que se utilizan durante los estudios de post-autorización. Pueden recogerse datos parciales de seguridad en fase de desarrollo, que serán completados con datos adicionales de seguridad en estudios postautorización ya que, los eventos raros tales como leucoencefalopatía multifocal progresiva es poco probable que se detecten en un entorno pre-autorización.

Además se deberán aportar datos acerca de re-tratamiento y exposición repetida de los pacientes al fármaco, ya que, por ejemplo, en indicaciones oncológicas, los pacientes se someten a varios ciclos de tratamiento.

Las reacciones inmunológicas a los preparados biológicos pueden ser agudas, tales como anafilaxia, exantema, urticaria, o angioedema debido a la neutralización de proteínas nativas, reacciones agudas, formación de inmunocomplejos o procesos autoinmunes. Además pueden producirse la pérdida de eficacia a largo plazo, tras varias administraciones, debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes. El riesgo para desarrollar inmunogenicidad se reduce mediante controles de calidad. Los diferentes test nos pueden dar una idea del potencial antigénico del biológico o biosimilar, pero, el potencial inmunogénico en un paciente concreto no podrá predecirse completamente en ninguno de los medicamentos derivados de la biotecnología ya sean biotecnológicos de referencia o biosimilares. [12].

En cuanto a la extrapolación de indicaciones, las guías indican que será posible la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad clínica a otras indicaciones en función de la evidencia general comparabilidad y si existe una

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

justificación con base científica sólida. Si la evidencia fundamental para la comparabilidad se basa en parámetros farmacodinámicos y para las indicaciones reivindicadas, existen diferentes mecanismos de acción relevantes (o existe incertidumbre), se deben proporcionar los datos pertinentes a que apoyen la extrapolación en esas indicaciones. Se apoyarán con una discusión exhaustiva de la literatura disponible, incluyendo el receptor del antígeno implicado y el mecanismo de acción. Si un mAb de referencia está disponible tanto como un inmunomodulador y como un anticuerpo contra el cáncer, la justificación científica deberá realizarse en ensayos adicionales de calidad, no clínicos, de potencia, in vitro, clínicos, seguridad/inmunogenicidad para justificar la extrapolación.

Para estos fármacos se deberá presentar un plan de gestión de riesgos y de farmacovigilancia especial de conformidad con la legislación vigente de la UE. Éste deberá incluir aspectos tales como, la aparición de reacciones adversas raras y especialmente graves conocidas en el mAb de referencia, la seguridad en las indicaciones extrapoladas en base a los datos de eficacia y seguridad, incluyendo los datos de seguridad a largo plazo a menos que se justifique lo contrario y actividades para obtener datos de inmunogenicidad adicionales, si se considera necesario.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanomurino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante que se une con alta afinidad al TNF alfa. Está indicado en el tratamiento de Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriásica (AP). [13].

Se han publicado recientemente dos ensayos clínicos en los que se compara la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de infliximab innovador (INX) frente a infliximab biosimilar (CPT13) en artritis reumatoide (estudio PLANE-TRA[14].) y en espondilitis anquilosante (estudio PLANETAS[15]).

La agencia por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó estos biosimilares en septiembre de 2013 con las denominaciones de Remsima® e Inflectra®, ambos fármacos biosimilares de Remicade® (biotecnológico innovador de Infliximab) [16,17].

Se trata de los primeros fármacos biosimilares de un anticuerpo monoclonal.

Otros biosimilares de anticuerpos monoclonales están en fases avanzadas de investigación. Así, existen anticuerpos monoclonales en ensayos fase III como son adalimumab (Amgen), etanercept y trastuzumab. Otros laboratorios, cuentan también con ensayos clínicos para su desarrollo pero en fases más tempranas: rituximab (fase I/II) y adalimumab (Pfizer: fase I) [18-22].

Un factor importante a tener en cuenta, son las consideraciones económicas. En el año 2006, el consumo de fármacos biosimilares a nivel mundial era de aproximadamente un 0,02% suponiendo un coste aproximado de 14 millones de dólares. En el año 2011, la cifra aumentó hasta los 693 millones de dólares con una cuota de mercado de 0,4% y se espera que para el año 2016 la cifra ascienda hasta el 2% suponiendo un importe entre 4-6 billones de dólares.

A diferencia de los medicamentos genéricos, cuyos precios se reducen hasta un 80% respecto al fármaco original, en el caso de los biosimilares estos márgenes son inferiores. El proceso de producción de los biosimilares requiere una mayor inversión y transcurre más tiempo hasta su comercialización. Se estima que en el caso de los medicamentos biosimilares, el precio sea en torno al 15-30% menor respecto del precio del fármaco innovador en el inicio de la comercialización.

Los anticuerpos monoclonales “originales” han demostrado eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de enfermedades graves y crónicas. Algunos ejemplos son: Artritis reumatoide, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Espondilitis anquilosante, Psoriasis, Artritis psoriásica, cáncer de mama, cáncer de colon, Linfoma no-Hodgkin, Leucemia linfática crónica...

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

La introducción en el mercado de fármacos biosimilares de anticuerpos monoclonales puede suponer un importante impacto a nivel económico como consecuencia del esperable menor precio de adquisición y de la competencia generada entre el mAb biosimilar y el mAb de referencia y las alternativas terapéuticas.

No obstante, no debemos tropezar dos veces la misma piedra. Hace ya más de quince años los medicamentos genéricos aparecieron en el mercado farmacéutico. La ausencia de una apuesta decidida por los diferentes actores de la cadena sanitaria, retrasó los beneficios en términos de sostenibilidad que suponen hoy en día al sistema sanitario. Las administraciones por tanto tendrán un papel clave y deberán promover programas de formación a profesionales sanitarios, tanto médicos como farmacéuticos para proporcionar información acerca de los biosimilares, de la comparabilidad de éstos con el medicamento original y de los requisitos que exigen las autoridades europeas a este grupo de fármacos, así como las guías de desarrollo específicas para cada producto. Por otro lado, se necesitarán campañas para informar a los pacientes ante este nuevo grupo de fármacos, ya que al fin y al cabo, son el último eslabón y todos los esfuerzos están centrados en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012 Dec;120(26):5111-7
2. Dorantes B, Montes IM. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):29-44
3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.* .Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). 18 March 2010.
4. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. 22 February 2006.
5. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar biological medicinal products containing recombinant human soluble insulin. 22 February 2006
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar biological medicinal products containing somatropin. 22 February 2006
7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alfa.
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines.. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. 21 February 2013.
9. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines.EMA/CHMP/BMWP/671292/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) 21 February 2013
10. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low- molecular-weight-heparins. 17 January 2013.
11. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012.

C. Bravo Lázaro¹, F.J. Farfán Sedano²

12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. EMEA/CHMP/BMWP/114720/09. Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. Jun 2009.
13. European Medicines Agency. Ficha técnica Remicade®. Consultado 14 enero.
14. 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. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–8
15. 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. *Ann Rheum Dis* 2013.
16. European Medicines Agency. EPAR Remsina®. Consultado 14 enero.
17. European Medicines Agency. EPAR Inflectra®. Consultado 14 enero.
18. www.clinicaltrials.gov. Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira (ADAC-CESS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02016105?term=biosimilar.&rank=6>. Último acceso 22 de enero 2014.
19. www.clinicaltrials.gov. Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Etanercept (GP2015) and Enbrel (EGALITY). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891864?term=biosimilar.&rank=7>. Último acceso 22 de enero 2014.
20. www.clinicaltrials.gov. Demonstrate Efficacy and Safety of Metastatic Breast Cancer (Compare). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01084876?term=ct-p6&rank=2>. Último acceso 22 de enero 2014.
21. www.clinicaltrials.gov. Demonstrate the Equivalence of CT-P10 to MabThera With Respect to the Pharmacokinetic Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis (Triad RA). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534884?term=biosimilar+and+rituximab&rank=2>. Último acceso 22 de enero 2014.
22. www.clinicaltrials.gov. Provide Initial Evidence of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy to Support the Pivotal CT-P10 Therapeutic Equivalence Trial (Triad-DLBCL). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534949?term=biosimilar+and+rituximab&rank=3>. Último acceso 22 de enero 2014