

Revisiones

- » **Tratamiento de la neutropenia febril: filgrastim y pegfilgrastim.**
Franco-Trigo L, Calleja-Hernández MA, García-Corpas JP.
- » **Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales.**
Pellicer-Corbí M, García-Ramos SE, García-Poza P, Ramos-Díaz F, Matoses-Asensio SM.

Originales

- » **Evaluación y establecimiento de las especificaciones de calidad del pool de aceite de hígado de tiburón.**
García Caridad M, Fernández M, Castiñeira M, Rodríguez M, Romero J, Márquez T.
- » **Design and evaluation of cedrela gum based microparticles of theophylline.**
Odeniyi MA, Takeuchi H.
- » **Efectos de un programa de atención farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.**
Sánchez Casanueva T, Tenías Burillo JM, Martínez-Martínez F, Valenzuela Gámez JC, Navarro Maestre E, Calleja Hernández MA.

Originales Breves

- » **Actividad de albendazol y los aceites esenciales de menta (*Mentha piperita*) y manzanilla (*Matricaria chamomilla*) frente *Anisakis* tipo I.**
Romero López MC, Navarro Moll MC, Martín Sánchez J, Valero López A.

Artículos Especiales

- » **Importancia de la polietilenimina en biomedicina y sus aplicaciones en terapia génica.**
López-Viota Gallardo M, Megías Iglesias R, Ruiz Martínez MA, Arias Mediano LJ.

Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales

Marta Pellicer-Corbí, Silvia E García-Ramos, Patricia García-Poza, Francisco Ramos-Díaz, Sara M Matoses-Asensio.

Servicio de farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Special Paper Artículo Especial

Correspondence/Correspondencia:

Marta Pellicer Corbí
C/Torrejilla del Puerto 1. 2º izq. 28043. Madrid.
91388 28 67
e-mail: marta.pellicer@salud.madrid.org

Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 2.10.2013

Accepted: 28.12.2013

RESUMEN

Objetivos: La terapéutica basada en anticuerpos monoclonales es un área en continuo crecimiento, motivo por el cual hemos considerado necesario realizar una actualización sobre la revisión que hicimos hace dos años.

Material y métodos: Se efectuó una revisión narrativa de las modificaciones efectuadas en ficha técnica en lo relativo a ampliación y/o modificación de las indicaciones de los anticuerpos monoclonales comercializados en nuestro país. También se detallan todos los nuevos anticuerpos monoclonales comercializados para los que se describen sus puntos más importantes. Asimismo se exponen las alertas más relevantes en relación a estas moléculas mediante la revisión de los informes mensuales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de las notas publicadas por distintas agencias reguladoras. Por último se han incluídolas moléculas empleadas fuera de indicación a partir de nuestro propio registro hospitalario y de aquéllas en distintas fases de investigación clínica a través del registro web clinicaltrials.

Resultados: Se han registrado 22 ampliaciones/modificaciones en las indicaciones de los anticuerpos monoclonales comercializados hasta el año 2011. En relación a dichas moléculas se han publicado 12 alertas por parte de las agencias reguladoras y de los laboratorios fabricantes. Igualmente son 12 los anticuerpos monoclonales que han sido comercializados en nuestro país desde entonces. Los usos fuera de indicación de estas moléculas son muy variados destacando dermatología y enfermedades del sistema inmune como servicios solicitantes. Existen multitud de anticuerpos monoclonales en investigación clínica, algunos de ellos como nuevas moléculas y en otros casos para la ampliación del repertorio de indicaciones de los mismos.

Conclusión: El conocimiento en la terapéutica basada en anticuerpos monoclonales precisa de actualizaciones periódicas debido a la investigación de nuevas moléculas, cambios o ampliación de las indicaciones en las moléculas ya comercializadas y aparición de alertas durante la fase de farmacovigilancia.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos monoclonales, Inmunoglobulinas, Nuevas moléculas, Proteínas, Terapéutica.

ABSTRACT

Aim: The monoclonal antibody-based therapeutics is a continuously growing area, which is why we found it necessary to perform an update on the review we did two years ago.

Materials and methods: They conducted a narrative review of the technical changes made regarding expansion and / or modification of monoclonal antibodies directed marketed in our country. It also details all new monoclonal antibodies marketed for describing its main points. It also presents the most relevant alerts in relation to these molecules by reviewing the monthly reports of the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) and notes issued by various regulatory agencies. Finally, we have included the molecules used off label from our own hospital registry and those in various stages of clinical research through clinical trials web log.

Results: There have been 22 additions / modifications in monoclonal antibodies directed marketed until 2011. In relation to these molecules it has been published 12 alerts by regulatory agencies

and laboratories manufacturers. Also there are 12 monoclonal antibodies that have been marketed in our country since then. The off-label uses of these molecules are varied highlighting dermatology and immune system diseases such as requesting services. There are plenty of monoclonal antibodies in clinical research, some of them as new molecules and in other cases to expand the repertoire of indications thereof.

Conclusion: The knowledge in monoclonal antibody-based therapeutics requires regular updates because of the research of new molecules, changes or expansion of indications in the molecules already on the market and appearance of alerts during the pharmacovigilance.

KEY WORDS: Monoclonal antibodies, New molecules, Proteins, Immunoglobulins, Therapeutic.

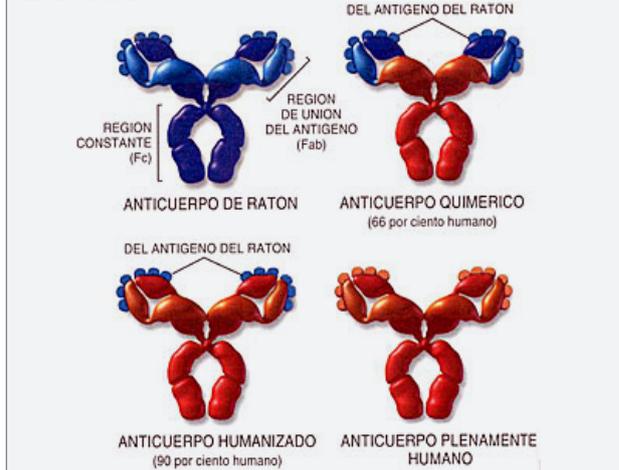
INTRODUCCIÓN

Como ya comentamos en la revisión previa publicada¹ los anticuerpos son glucoproteínas pertenecientes al grupo de las inmunoglobulinas cuya importancia radica en la gran afinidad y especificidad para unirse a los antígenos que reconocen. Existen cuatro tipos de anticuerpos monoclonales en base a su estructura^{2,3}:

- Murinos: derivados de hibridomas de origen murino.
- Quiméricos: basados en la unión de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos murinos a la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos.
- Humanizados: obtenidos por transferencia de las regiones hipervariables de anticuerpos murinos a una molécula de anticuerpo monoclonal humano.
- Humanos: obtenidos principalmente por tecnología de recombinación genética utilizando bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de inmunoglobulinas. Los monoclonales humanos son más ventajosos por su menor antigenicidad y mejor tolerancia, y por su mayor tiempo en circulación en relación con los quiméricos⁴.

Los distintos grupos estructurales de anticuerpos monoclonales se muestran en la Figura 1. La clasificación de cada fármaco estudiado en los distintos grupos se detalla en la tabla 1.

Figura 1. Evolución estructural de los anticuerpos monoclonales



La tecnología recombinante disponible permite además la fabricación de varios tipos de fragmentos derivados de anticuerpos que permiten solventar algunos de los problemas relacionados con la molécula completa del anticuerpo, mejorar la afección y facilitar la unión a determinadas dianas⁴.

Toda esta evolución en ingeniería genética ha permitido la obtención de moléculas cada vez más estables y menos inmunogénicas, hecho que ha supuesto una revolución en distintas áreas de la Medicina, especialmente en hematología, oncología y enfermedades del sistema inmune y que ha motivado que realicemos una actualización en los conocimientos en esta terapéutica.

Tabla 1. Clasificación estructural de los anticuerpos monoclonales estudiados.

Anticuerpos monoclonales			
Murinos	Quiméricos	Humanizados	Humanos
Ibritumomab Besilesomab Catumaxomab Sulesomab	Abciximab Basiliximab Brentuximabvedotina Cetuximab Infliximab Rituximab	Alemtuzumab Bevacizumab Certolizumabpegol Eculizumab Natalizumab Omalizumab Palivizumab Pertuzumab Ranibizumab Tocilizumab Trastuzumab	Adalimumab Belimumab Canakinumab Denosumab Golimumab Ipilimumab Ofatumumab Panitumumab Ustekinumab

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión narrativa de todos los anticuerpos monoclonales comercializados en nuestro país mediante la revisión de sus fichas técnicas publicadas a través de la AEMPS así como de las alertas publicadas por dicha agencia, la US Food and Drug Administration (FDA), la Health Care Service Corporation (HCSC), la Therapeutic Goods Administration (TGA) y la Medicines and Health careproducts Regulatory Agency (MHRA). También se han incluido las alertas publicadas por los laboratorios en cuestión.

Se realizó un análisis de los usos fuera de indicación de estas moléculas en nuestro hospital desde el año 2010 detallando fármaco, ámbito de aplicación y aplicación terapéutica en cuestión.

Por último se llevó a cabo una revisión exhaustiva de todas aquéllas moléculas en distintas fases de investigación clínica a través del registro web clinicaltrials lo que nos ha permitido detallar la molécula en cuestión, su diana farmacológica, ámbito de aplicación, indicación y fase de investigación en que se encuentra.

RESULTADOS

Partiendo de la base de los anticuerpos monoclonales comercializados en nuestro país que expusimos hace dos años, en la tabla 2 incluimos las nuevas indicaciones y cambios en las indicaciones ya existentes entonces. Por su parte, y debido al seguimiento post comercialización realizado sobre estas moléculas, en la tabla 3 se muestran las alertas publicadas por distintas agencias reguladoras.

Nuevos anticuerpos monoclonales autorizados/comercializados en España.

Belimumab¹⁹

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS), bloqueando la unión de ésta a sus receptores en las células B. De esta manera inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con lupus eritematoso sistémico activo (LES) y otras enfermedades autoinmunes, por lo que belimumab está indicado como:

- tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento

estándar.

Se administra en perfusión intravenosa pudiendo producir reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión graves o que pueden poner en riesgo la vida del paciente por lo que se recomienda supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones y premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Besilesomab²⁰

Es un anticuerpo monoclonal antigranulocitos, producido en células murinas. Se une específicamente a NCA-95, un epítipo expresado en la membrana celular de los granulocitos y precursores de granulocitos. No tiene efecto en la activación del complemento ni en la función de los granulocitos ni plaquetas.

Está indicado en: Obtención de imágenes gammagráficas para determinar la localización de inflamación/infección en huesos periféricos en adultos con sospecha de osteomielitis.

Antes de su administración, debe reconstituirse con el disolvente proporcionado y marcarse radiactivamente con pertecnetato (99mTc) de sodio para obtener una inyección transparente e incolora de tecnecio (99mTc) besilesomab. Se administra vía intravenosa.

Precisa una adecuada hidratación previa y vaciado de vejiga antes y después del examen gammagráfico.

La obtención de imágenes debe comenzar 3 a 6 horas después de la administración. Se recomienda una obtención de imágenes adicionales 24 horas después de la inyección inicial.

Está contraindicado en prueba de detección positiva para anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) debido al mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Por esta razón debe disponerse de tratamiento cardiovascular, corticoides y antihistamínicos durante la administración del producto.

In vitro, reacciona de manera cruzada con el CEA por lo que no pueden descartarse resultados positivos falsos en pacientes con tumores que expresan CEA así como en enfermedades que incluyen defectos de los neutrófilos y en pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el mieloma.

Tabla 2. Nuevas indicaciones/ampliaciones de indicación de los anticuerpos monoclonales.

Fármaco	Diana	Ámbito de aplicación	Indicación
ABCIXIMAB Reopro®	GpIIb/IIIa	Cardiología	Prevención de complicaciones cardíacas isquémicas de intervención coronaria percutánea
ADALIMUMAB ⁵ Humira®	TNF	Reumatología, Digestivo, Dermatología	Artritis reumatoide activa moderada a grave Artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños y adolescentes (4-17 años) como 2ª línea tras FAMEs Espondilitis anquilosante/ espondiloartritis axial grave Artritis psoriásica Psoriasis en placas crónica de moderada a grave Enfermedad de Crohn en adultos y pacientes pediátricos (6-17 años de edad) Colitis ulcerosa activa, de moderada a grave
ALEMTUZUMAB MabCampath®	CD52	Hematología	Leucemia linfocítica crónica cuando la terapia basada en fludarabina no sea adecuada Comercialización retirada
BASILIXIMAB Simulect®	CD25	Nefrología	Profilaxis del rechazo en trasplante renal alogénico <i>de novo</i> en pacientes adultos y pediátricos (1-17 años)
BEVACIZUMAB ⁶ Avastin®	VEGF	Oncología	Cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas -Cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel o docetaxel -Cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina cuando no sean apropiados taxanos o antraciclinas Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseca, metastásico o recidivante asociado a quimioterapia basada en platino Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a Cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en combinación con carboplatino y paclitaxel o en combinación con carboplatino y gemcitabina tras primera recaída
CETUXIMAB ⁷ Erbix®	EGFR	Oncología	-Cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR y gen KRAS no mutado: -en combinación con quimioterapia basada en irinotecán -en primera línea en combinación con FOLFOX -en monoterapia en pacientes en los que haya fracasado el oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán -Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello: -en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada -en combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica
ECULIZUMAB ⁸ Soliris®	C5	Hematología	Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome hemolítico urémico atípico
IBRITUMUMAB Zevalin®	CD20	Oncología	Tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión de linfoma folicular no tratado anteriormente y en Linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab
INFLIXIMAB ⁹ Remicade®	TNF α	Reumatología, Digestivo, Dermatología	-Artritis reumatoide combinado con MTX para pacientes adultos con enfermedad activa -Enfermedad de Crohn, en adultos con enfermedad activa de moderada a grave y grave en niños de al menos 6 años con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional -Colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y grave en niños de al menos 6 años con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional -Espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis activa, en adultos con falta de respuesta, contraindicación o intolerancia al tratamiento convencional

Tabla 2. Nuevas indicaciones/ampliaciones de indicación de los anticuerpos monoclonales (continuación).

NATALIZUMAB Tysabri®	α4 integrina	Neurología	Esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa en pacientes con elevada actividad a pesar del tratamiento con interferón beta o aquella grave de evolución rápida
OFATUMUMAB Arzerra®	CD20	Hematología	Leucemia linfocítica crónica en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.
OMALIZUMAB Xolair®	R IgE	Neumología	Mejorar el control del asma alérgica grave persistente en adultos y niños mayores de 6 años a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración
PALIVIZUMAB Synagis®	Ag A VRS	Neumología	Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS
PANITUMUMAB¹⁰ Vectibix®	EGFR	Oncología	Cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado: -en primera línea en combinación con FOLFOX -en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) -en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
RANIBIZUMAB¹¹ Lucentis®	VEGF	Oftalmología	Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)
			Afectación visual debida al edema macular diabético (EMD)
			Afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR)
RITUXIMAB¹² Mabthera®	CD20	Hematología, Reumatología	-LNH estadio III-IV en combinación con quimioterapia y en monoterapia en pacientes quimiorresistentes o que están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia -tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción -LNH difuso de células B grandes CD20 positivas en combinación con quimioterapia CHOP
			-Leucemia linfática crónica en combinación con quimioterapia
			-Artritis reumatoide activa grave en combinación con metotrexato en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional
			-Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica
TOCILIZUMAB¹³ Roactemra®	R IL6	Reumatología	Artritis reumatoide activa de moderada a grave en combinación con MTX (salvo intolerancia), en adultos como segunda línea tras fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)
			Artritis idiopática juvenil sistémica activa en pacientes desde 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos
TRASTUZUMAB¹⁴ Herceptin®	HER2	Oncología	Cáncer de mama metastásico: -asociado a docetaxel/paclitaxel en pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica -monoterapia para pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos previos -en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo
			Cáncer de mama precoz: -después de cirugía, quimioterapia y radioterapia (si procede) -después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel -en combinación con quimioterapia adyuvante (docetaxel y carboplatino) -en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada o tumores > 2 cm de diámetro
			Cáncer gástrico metastásico: en combinación con capecitabina o 5-FU y cisplatino en pacientes que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis

Tabla 3. Alertas publicadas por distintas agencias reguladoras durante el periodo 2008-2012.

Fármaco	Agencia	Alerta	Fecha
Alemtuzumab	LABORATORIO	Información sobre 6 muertes por infección tras un tratamiento con alemtuzumab después de la inducción con Fludarabina+Rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B	02/2008
Bevacizumab	AEMPS ¹⁵	Se han notificado casos de osteonecrosis de los maxilares (conjunto tratamiento bifosfonados)	11/2010
	FDA ¹⁶	Bevacizumab en combinación con sunitinib: casos de anemia hemolítica microangiopática	07/2008
	LABORATORIO	Notificación en Canadá de acontecimientos de inflamación ocular grave y endoftalmitis estéril tras el uso intravítreo fuera de indicación	02/2009
Natalizumab	AEMPS ¹⁵ FDA ¹⁶	Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva(LMP)	02/2010 08/2008 09/2009 04/2011 01/2012
	AEMPS ¹⁵ MHRA ¹⁷	Riesgo de queratitis y queratitis ulcerosa Riesgo de fascitisnecrosante	04/2011 09/2012
Rituximab	AEMPS ¹⁵	Nueva contraindicación en pacientes gravemente inmunocomprometidos	09/2010
	HCSC ¹⁸	Necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens Johnson	02/2013
	FDA ¹⁶	Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva(LMP)	10/2009
	LABORATORIO	Información relativa a riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva(LMP) en pacientes tratados por enfermedades autoinmunes	09/2008 10/2008
Tocilizumab	AEMPS ¹⁵	Caso mortal de reacción anafiláctica. Vigilar aparición síntomas de hipersensibilidad	11/2010

Brentuximab vedotina²¹

Es un anticuerpo conjugado que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30 (presentes en linfoma de Hodgkin clásico y en linfoma anaplásico de células grandes sistémico independiente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante).

Está indicado en:

- Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o de al menos dos tratamientos previos cuando dicho trasplante o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.
- Tratamiento de pacientes adultos con LACG sistémico en recaída o refractario.

Se administra en perfusión intravenosa durante 30 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante y después de la perfusión dado que se han notificado reacciones relacionadas inmediatas y retardadas así como anafilaxia. Se recomienda premedicar con paracetamol, un antihistamínico y un corticosteroide.

Está contraindicado el uso combinado con bleomicina por toxicidad pulmonar.

Se debe monitorizar el hemograma completo antes de administración por riesgo de anemia y neutropenia de grado 3 o 4 así como trombocitopenia.

Es importante vigilar estrechamente la aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4. Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Canakinumab²²

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.

Está indicado para el tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años con un peso corporal por encima de 15 kg, incluidos:

- Síndrome de Muckle-Wells
- Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria / Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico

Tabla 4. Dosificación de los nuevos anticuerpos monoclonales autorizados/comercializados en función de la indicación.

Fármaco	Diana	Ámbito de aplicación	Indicación	Posología
BELIMUMAB¹⁶ Benlysta®	BLyS	Reumatología	Lupus eritematoso sistémico	10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas
BRENTUXIMAB VEDOTINA²¹ Adcetris®	CD30	Hematología	Linfoma de Hodgkin Linfoma anaplásico de células grandes	1,8 mg/kg/3 semanas
CANAKINUMAB²² Ilaris®	IL-1β	Reumatología	Síndromes periódicos asociados a la criopirina	-150 mg (peso > 40 kg) -2 mg/kg (peso ≥ 15 kg y ≤ 40 kg) cada ocho semanas
CATUMAXOMAB²³ Removab®	EpCAM	Oncología	Ascitis maligna	1ª dosis: 10 µg en el día 0 2ª dosis: 20 µg en el día 3 3ª dosis: 50 µg en el día 7 4ª dosis: 150 µg en el día 10
CERTOLIZUMAB PEGOL²⁴ Cimzia®	TNF	Reumatología	Artritis reumatoide	Dosis inicial: 400 mg en las semanas 0,2 y 4 Dosis mantenimiento: 200mg/2 semanas
DENOSUMAB^{25,26} Prolia®, Xgeva®	RANKL	Traumatología	- Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas - Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata	60 mg/6 meses
		Oncología	Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos	120 mg/4 semanas
GOLIMUMAB²⁷ Simponi®	TNF	Reumatología	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante	50 mg/mes o 100mg/mes (>100 kg y sin respuesta adecuada)
IPILIMUMAB²⁸ Yervoy®	CTLA-4	Oncología	Melanoma avanzado	Régimen de inducción: 3mg/kg/3 semanas con un total de 4 dosis
PERTUZUMAB²⁹ Perjeta®	HER2	Oncología	Cáncer de mama irreseccable o metastásico HER2+ con trastuzumab y docetaxel	Dosis inicial: 840 mg Dosis mantenimiento: 420 mg/ 3 semanas
USTEKINUMAB³¹ Stelara®	IL 12/23	Dermatología	Psoriasis	Dosis inicial: 45 mg en las semanas 0 y 4 Dosis mantenimiento: 45 mg/12 semanas P> 100 kg: Dosis inicial: 90 mg en las semanas 0 y 4 Dosis mantenimiento: 90 mg/12 semanas

- Manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío / Urticaria Familiar Fría que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

Se administra mediante inyección subcutánea.

Está contraindicado en infecciones graves activas no recomendándose el uso concomitante con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) ni con vacunas vivas por aumento de riesgo.

Se recomienda controlar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 o 2 meses, y

periódicamente por riesgo de neutropenia.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Catumaxomab²³

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 híbrido rata-ratón que se dirige específicamente contra la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM) y el antígeno CD3 induciendo una reacción inmunitaria concertada frente a las células tumorales con diferentes mecanismos de acción dando como resultado la destrucción de células tumorales.

Está indicado para: Tratamiento intraperitoneal de la ascitis

maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos para los que no hay un tratamiento rutinario o ya no es viable.

Se administra como perfusión intraperitoneal a velocidad constante con un tiempo de perfusión de al menos 3 horas y se debe premedicar con productos analgésicos, antipiréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

El tratamiento médico apropiado del drenaje de la ascitis es un requisito previo para el tratamiento, para garantizar unas funciones circulatoria y renal estables. Debe incluir, como mínimo, el drenaje de la ascitis hasta la detención del flujo espontáneo o el alivio de los síntomas y, si procede, el tratamiento de soporte apropiado con cristaloides y/o coloides.

Las principales reacciones adversas son fiebre, náuseas, vómitos y escalofríos, disnea e hipo o hipertensión durante y después de la administración así como dolor abdominal consecuencia de la vía de administración.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Certolizumab pegol²⁴

Es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante con alta afinidad por el TNF α humano (papel fundamental en los procesos inflamatorios) al que se une y neutraliza de forma selectiva y dosis-dependiente. No contiene región Fc, que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis in vitro, en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos.

Está indicado en:

- Combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAMEs incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada.
- Monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o éste no sea adecuado.

Se administra de forma subcutánea en muslo o abdomen.

Está contraindicado en hipersensibilidad, tuberculosis activa u otras infecciones graves e insuficiencia cardiaca moderada-grave.

Precisa monitorización de portadores del VHB por riesgo de reactivación del virus. No se recomienda la administración conjunta con vacunas vivas. Es importante la precaución con la interpretación de las anomalías en los resultados de

la coagulación por aumento erróneo en los resultados de la prueba TTPa.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4. Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Denosumab^{25,26}

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se dirige y une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. De esta manera inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea.

Está indicado en:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.
- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Se considera una alternativa a los bifosfonatos en insuficiencia renal dado que no precisa ajuste de dosis.

Se administra como inyección subcutánea debiendo tomar los pacientes suplementos adecuados de calcio y vitamina D de forma paralela.

Está contraindicado en hipocalcemia.

Como principales reacciones adversas presenta al aumento de riesgo de infecciones y osteonecrosis mandibular siendo los factores de riesgo conocidos el diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes, una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y tratamiento previo con bisfosfonatos. Por ello en estos pacientes se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4. Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Golimumab²⁷

Anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano que actúa mediante la formación de complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

Está indicado en:

- Artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en combinación con MTX, en pacientes adultos cuando la respuesta a los FAMEs, incluido el MTX, no ha sido

Tabla 5. Alertas publicadas por distintas agencias reguladoras para los nuevos anticuerpos monoclonales autorizados/comercializados.

Fármaco	Agencia	Alerta	Fecha
Anti- TNFs	FDA ¹⁶	Riesgo aumentado de linfoma en niños y adolescentes	07/2009 08/2009 11/2011 04/2011
		Riesgo de infecciones por Legionella y Listeria	09/2011
		Riesgo de infecciones fúngicas serias	05/2009
Belimumab	HCSC ¹⁸	Asociación con hipersensibilidad y reacciones infusionales	05/2012
Brentuximab	FDA ¹⁶	Riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva y toxicidad pulmonar	01/2012
Denosumab	MHRA ¹⁷	Raro caso de fractura femoral atípica a largo plazo	02/2013
	HCSC ¹⁸	Riesgo de fractura femoral atípica	11/2012
	MHRA ¹⁷	Caso fatal de hipocalcemia severa sintomática y riesgo de hipocalcemia. Monitorización recomendada	10/2012
	HCSC ¹⁸	Riesgo de hipocalcemia severa sintomática, incluyendo casos fatales	05/2012
Ipilimumab	FDA ¹⁶	Reacciones adversas graves asociadas al sistema inmune	04/2011

adecuada, así como en aquélla grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX.

- Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a FAMEs no ha sido adecuada.
- Espondilitis anquilosante activa y grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Ha sido empleado como medicamento huérfano en sarcoidosis y colitis ulcerosa pediátrica.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis) debiéndose reconsiderar continuidad en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico tras ese periodo de tiempo.

Se administra de forma subcutánea.

Está contraindicado en Insuficiencia cardiaca de moderada o grave.

Como reacción adversa fundamental aumenta el riesgo de aparición de infecciones incluida la tuberculosis debiéndose tener especial precaución en pacientes con infección crónica o historia de infección recurrente. Así mismo será necesaria una prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento. Se han notificado neoplasias, algunas mortales, en su mayoría linfomas. No se recomienda su asociación con anakinra y etanercept por riesgo de infecciones graves y neutropenia ni la administración conjunta con vacunas de virus vivos.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Ipilimumab²⁸

Es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 completamente humano. Su mecanismo de acción es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T dado que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de éstos y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales.

Está indicado para: Tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento anterior.

Se administra por vía intravenosa durante 90 minutos con filtro en línea estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm) cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Los pacientes deben recibir el régimen de inducción entero (4 dosis) según lo toleren, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de lesiones existentes.

Se deben evaluar pruebas de función hepática y función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis. Además, durante el tratamiento se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis.

Se asocia a reacciones adversas inflamatorias que se producen por aumento o exceso de la actividad inmunitaria (diarrea, aumento de la frecuencia de las deposiciones, heces sanguinolentas, elevaciones de PFI, erupción cutánea y endocrinopatía) pudiendo ser

Tabla 6. Clasificación de anticuerpos monoclonales en función de sus aplicaciones fuera de ficha técnica revisados en nuestro centro en el momento actual.

Fármaco	Ámbito de aplicación	Uso fuera de indicación
Adalimumab	Dermatología	Hidrosadenitis supurativa severa
	Enfermedades del sistema inmune	Behcet. Aftosis bucal
	Oftalmología	Uveitis intermedia bilateral (Parsplanitis)
Bevacizumab	Oftalmología	Neovascularización corneal
Certolizumab	Digestivo	Enfermedad de Crohn
Cetuximab	Oncología	Cáncer gástrico
Infliximab	Dermatología	Hidrosadenitis supurativa severa
		Pioderma gangrenoso
	Enfermedades del sistema inmune	Enfermedad de Still del adulto
		Behcet. Aftosis bucal
Oftalmología	Uveitis	
Oncología	Enteritis por ipilimumab	
Rituximab	Enfermedades del sistema inmune	Pénfigo cicatricial
	Hematología	Anemia hemolítica autoinmune
		Linfoma Hodgkin
		Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria
		Tricoleucemia
	Dermatología	Dermatomiositis
	Reumatología	Lupus eritematoso sistémico
Nefritis lúpica		
Omalizumab	Dermatología	Dermatitis atópica severa
		Angioedema-urticaria retardada
Tocilizumab	Enfermedades del sistema inmune	Enfermedad de Still del adulto
Ustekinumab	Dermatología	Dermatitis atópica severa
		Eritrodermia atópica
		Hidrosadenitis supurativa severa

necesarios corticosteroides sistémicos a dosis altas con o sin tratamiento inmunosupresor adicional.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Pertuzumab²⁹

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular de HER2 inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Está indicado en: Combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2+, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Se administra mediante perfusión intravenosa con una dosis de carga de 840 mg en 60 minutos seguida de una

dosis de mantenimiento de 420 mg cada 3 semanas en 30-60 minutos. La dosis de carga de trastuzumab es 8 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/3 semanas. Por su parte la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo en una pauta cada 3 semanas pudiendo aumentarse a 100 mg/m² en los ciclos posteriores si se tolera bien. Se recomienda la observación estrecha durante la primera perfusión y en los 60 minutos siguientes a ella y durante las perfusiones posteriores dado que se ha asociado con reacciones a la perfusión y de hipersensibilidad.

Docetaxel se administrará siempre después de pertuzumab y trastuzumab. El tratamiento continuará hasta progresión de la enfermedad o toxicidad incontrolable.

Hay que valorar la FEVI antes de iniciar el tratamiento y cada tres ciclos. Las pacientes tratadas con pertuzumab tienen mayor riesgo de neutropenia febril, mucositis y diarrea.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4.

Sulesomab³⁰

Es un anticuerpo monoclonal murinoantigranulocitos que reconoce una estructura antigénica compartida por

Tabla 7. Clasificación de moléculas en función de su indicación y fase de investigación clínica³²

Fármaco	Diana	Ámbito de aplicación	Indicación	Fase
Alemtuzumab	CD52	Neurología	Esclerosis múltiple	1-2
Elotuzumab	CS1	Hematología	Mieloma múltiple	2-3
Ganitumab	IGF-1	Oncología	Cáncer de páncreas	3
Gantenerumab	anti-Abeta	Neurología	Alzheimer	3
Gemtuzumabozogamicina	CD33	Hematología	Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásico	2-3
Lebrikizumab	IL-13	Neumología	Asma	3
Mogamulizumab	CCR4	Hematología	Linfoma cutáneo cel. T Linfoma periférico cel. T	2-3
Moxetumomabpasudotox	CD22	Hematología	Linfoma no Hodgkin	1
			Leucemia linfocítica crónica	2
			Leucemia linfoblástica aguda	1
			Leucemia células peludas	1
Ocrelizumab	CD20	Neurología	Esclerosis múltiple	3
Otelixizumab	CD3	Endocrinología Reumatología	Diabetes Mellitus tipo 1	2-3
			Artritis reumatoide	1
Pertuzumab	HER2	Oncología	Cáncer gástrico	3
			Cáncer de ovario	2
			Cáncer de próstata	2
			Cáncer de páncreas	2
Ramucirumab	VEGR-2	Oncología	Cáncer de pulmón no microcítico	3
			Tumores sólidos	2
			Cáncer gástrico	3
			Cáncer de mama	2
			Cáncer hepatocelular	3
			Cáncer del tracto urinario	2
			Cáncer de próstata	2
			Cáncer colorrectal	1
Reslizumab	IL-5	Neumología	Asma eosinofílica	3
			Loasis	2
Rilotumumab	HGF	Oncología Endocrinología	Cáncer de pulmón no microcítico	1-2
			Glioblastoma	2
			Cáncer de colon	1-2
			Cáncer gástrico	3
			Cáncer de ovario	2
Secukinumab	IL-17A	Reumatología- Dermatología	Artritis reumatoide	3
			Artritis psoriásica	3
			Espondilitis anquilosante	3
			Ojo seco	2
			Psoriasis en placas	3
Teplizumab	CD3	Endocrinología Dermatología	Diabetes Mellitus tipo 1	2-3
			Psoriasis	1-2
Trastuzumab-emtansina	HER2	Oncología	Cáncer gástrico	3
			Cáncer de mama metastásico	3
Veltuzumab	CD20	Hematología Reumatología	Linfoma no Hodgkin	1-2
			Púrpura trombocitopénica idiopática	1-2
			Artritis reumatoide	2
Voloxicimab	integrina alfa 5β-1	Oncología	Cáncer de ovario	2

una glicoproteína superficial (NCA-90) de granulocitos y el marcador de tumores, antígeno carcinoembrionario (CEA).

Está indicado para: Toma de imágenes diagnósticas para determinar la localización y el alcance de infecciones o inflamación en los huesos de pacientes con sospecha de osteomielitis, incluyendo los pacientes con úlceras diabéticas del pie.

La solución radiomarcada debe ser administrada como una inyección intravenosa y usarse antes de transcurridas cuatro horas desde su preparación. La inmunogammagrafía se debe realizar entre una y ocho horas después de la inyección.

Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad por lo que se precisa de equipos de reanimación cardiopulmonar apropiados y personal debidamente capacitado disponible para uso inmediato.

Ustekinumab³¹

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23, moléculas cuyas alteraciones en la regulación se han asociado a enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis. Inhibe su actividad al impedir la unión de éstas a su proteína receptora IL-12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.

Está indicado para: Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicadas o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato y PUVA.

Se administra mediante inyección subcutánea, evitando zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Está contraindicado en infecciones activas clínicamente importantes por lo que se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa antes, durante y después del tratamiento.

Como reacción adversa se han notificado casos de anafilaxia y angioedema por lo que si se produce una reacción anafiláctica, debe suspenderse de inmediato su administración.

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas. En caso necesario antes de su administración se interrumpirá el tratamiento durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 4. Para consultar información sobre alertas véase Tabla 5.

Anticuerpos monoclonales utilizados fuera de indicación

El uso de medicamentos en indicaciones distintas a las aprobadas en ficha técnica se considera “excepcional” a la práctica clínica habitual, limitándose normalmente a situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas para un determinado paciente.

La terapéutica basada en anticuerpos monoclonales en monoterapia o combinación constituye un área con trayectoria dinámica y diversa en cuanto a utilización en condiciones distintas a las autorizadas. Se habla de dinámica porque, en muchas ocasiones, la indicación para la cual se solicitan se encuentra en ensayo clínico, de manera que observamos que muchas indicaciones que actualmente son fuera de ficha técnica serán probables indicaciones futuras. Por otra parte se habla de diversa, en ocasiones, por la gran variabilidad en los distintos usos fuera de indicación de dichos fármacos. No obstante, siempre se exigirá disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso, siendo de extrema importancia un seguimiento por parte del clínico y farmacéutico hospitalario de la efectividad, aparición de reacciones adversas y eficiencia del uso de fármacos en estas condiciones.

En la tabla 6 se muestran algunas de las patologías para las cuales han sido solicitados los anticuerpos monoclonales en condiciones distintas a las autorizadas.

Nuevas terapias en investigación clínica

El diagnóstico y terapéutica basada en anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran impulso en el área de la investigación clínica. Multitud de ensayos clínicos han sido puestos en marcha en los últimos años, impulsados por la industria farmacéutica, para el estudio tanto de moléculas ya autorizadas y comercializadas como moléculas en vías de ello. Estos ensayos, avalados por un gran soporte económico, buscan principalmente la utilización de los anticuerpos monoclonales en nuevas áreas de la Medicina, la ampliación de las indicaciones ya autorizadas y la aplicación segura de las moléculas en distintos segmentos de la población.

Los campos de oncología, reumatología y hematología mueven actualmente la mayor parte de la investigación con anticuerpos monoclonales. La mayor parte son fármacos en fase de investigación avanzada, lo que hace pensar que la terapéutica en estas especialidades puede cambiar sustancialmente en un futuro próximo.

Debido a la gran importancia de la investigación con este tipo de moléculas, hemos centrado la última parte de esta revisión, en una recopilación de nuevos fármacos en distintas fases de ensayo clínico expuestas en la Tabla 7.

CONCLUSIÓN

La terapéutica basada en la utilización de anticuerpos monoclonales en monoterapia o en combinación con otros tratamientos ha supuesto una auténtica revolución dentro de la terapia biológica. La utilización de anticuerpos

humanizados y humanos ha mejorado notablemente su tolerancia. Nosotros, con esta revisión, hemos podido conocer el gran avance que se ha producido en dos años en autorización/revocación de indicaciones, ampliación de aquéllas ya autorizadas entonces así como en comercialización de nuevos fármacos. Así mismo hemos conocido la amplitud de la utilización de estas moléculas en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica, hecho que sugiere un importante y especial seguimiento de estos pacientes. Por otra parte, el análisis de las moléculas en distintas fases de investigación clínica nos permite dilucidar un futuro muy prometedor en este campo. Todo ello nos lleva a la reflexión de que son necesarias revisiones periódicas acerca de esta terapéutica en continuo movimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm.* 2011;52:46-57.
- Crommelin DJA, Sindelar RD. *Pharmaceutical biotechnology: an introduction for pharmacists and pharmaceutical Scientists.* Harwood Academic Publisher; 1997.
- Bruggemann M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Surani MA, et al.. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:6709-13.
- García Merino A. Anticuerpos monoclonales: aspectos básicos. *Neurología.* 2011;26:301-6.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Humira Denominación Común Internacional (DCI) Adalimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Avastin Denominación Común Internacional (DCI) Bevacizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Erbitux Denominación Común Internacional (DCI) Cetuximab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Soliris Denominación Común Internacional (DCI) Eculizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Remicade Denominación Común Internacional (DCI) Infiximab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Vectibix Denominación Común Internacional (DCI) Panitumumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Lucentis Denominación Común Internacional (DCI) Ranivizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Mabthera Denominación Común Internacional (DCI) Rituximab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica RoActemra Denominación Común Internacional (DCI) Tocilizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Herceptin Denominación Común Internacional (DCI) Trastuzumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Alertas AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/home.htm>. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Alertas FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Alertas MHRA. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/index.htm>. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Alertas HCSC. Disponible en: http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/search-recherche/result-resultat/en?search_text_1=. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Benlysta Denominación Común Internacional (DCI) Belimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
- Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Scintimun Denominación Común Internacional (DCI) Besilesomab.

- Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001045/WC500075575.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
21. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Adcetris Denominación Común Internacional (DCI) Brentuximabvedotina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
22. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Ilaris Denominación Común Internacional (DCI) Canakinumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
23. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Removab Denominación Común Internacional (DCI) Catumaxomab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000972/WC500051809.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
24. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Cimzia Denominación Común Internacional (DCI) Certolizumabpegol. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
25. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Prolia Denominación Común Internacional (DCI) Denosumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
26. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Xgeva Denominación Común Internacional (DCI) Denosumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
27. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Simponi Denominación Común Internacional (DCI) Golimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
28. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Yervoy Denominación Común Internacional (DCI) Ipilimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
29. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Perjeta Denominación Común Internacional (DCI) Pertuzumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
30. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica LeuKoscan Denominación Común Internacional (DCI) Sulesomab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000111/WC500036477.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
31. Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Stelara Denominación Común Internacional (DCI) Ustekinumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.
32. ClinicalTrials. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/>. Consultada por última vez el 24 de junio de 2013.