



BIOSIMILARES

Ramon Jódar Masanés

Maria Perayre Badia

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario de Bellvitge

Resumen

Los medicamentos biotecnológicos son los producidos por técnicas de biotecnología. Debido a que ya han transcurrido unos cuantos años desde que se comercializaron los primeros medicamentos biotecnológicos, comienzan a vencer algunas patentes, situación que progresivamente irá en aumento en los próximos años.

En este contexto comienzan a aparecer en la escena terapéutica los primeros medicamentos biosimilares, que son aquellos medicamentos de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, desarrollados por un laboratorio diferente, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos, como consecuencia de la finalización de los derechos de patente del biotecnológico original.

Los medicamentos biosimilares, a diferencia de los genéricos de síntesis química, se obtienen a través de unos procesos de desarrollo mucho más complejos, que exigen la realización de ensayos clínicos que aseguren unos estándares de calidad, eficacia y seguridad comparables a los de los biotecnológicos originales. En este sentido, y al igual que ocurre con todos los medicamentos de origen biotecnológico, al tratarse de proteínas recombinantes exógenas, los biosimilares podrían condicionar el desarrollo de anticuerpos con capacidad tanto de neutralizar el efecto biológico de la proteína recombinante, como de generar una reacción cruzada de neutralización de las mismas proteínas endógenas.

Debido a que la mayoría de los medicamentos biotecnológicos son de uso hospitalario, es en este ámbito donde mayoritariamente se deberá producir el debate sobre las condiciones de selección y de utilización de este nuevo grupo de fármacos. Asimismo, en esta nueva etapa que se inicia con la aparición en el mer-

cado europeo de los primeros biosimilares de eritropoyetina alfa recombinante, hormona de crecimiento y filgrastim, habrá que tener presentes conceptos como los costes, la trazabilidad, el intercambio terapéutico y la farmacovigilancia en los procesos de decisión sobre su incorporación en la práctica asistencial diaria.

Palabras clave: biotecnológico, biosimilar, inmunogenicidad, farmacovigilancia.

Introducción

De acuerdo con la definición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los medicamentos biotecnológicos, también denominados fármacos *biotec*, pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpo, ácidos nucleicos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, etc., que comparten la característica de ser productos medicinales obtenidos a partir de técnicas de biotecnología (rDNA, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.).¹

Alrededor del 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos actualmente en el mercado son ya obtenidos por técnicas de biotecnología, aunque, si se tienen en cuenta los fármacos que se encuentran en fase de desarrollo, los *biotec* representan aproximadamente el 50% de los fármacos en fase de investigación clínica, ya en el año 2005 se estaban desarrollando unas setecientas moléculas biotecnológicas con finalidades diagnósticas y terapéuticas.²

La investigación en biotecnológicos se centra fundamentalmente en el desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer, trastornos autoinmunes y procesos infecciosos. Por otro lado, el impacto económico que los fármacos biotecnológicos tienen en los sistemas de salud es cada vez más importante. A modo de ejemplo, el año 2005 los *biotec* ya suponían más del 30% del gasto total de medicamentos en hospitales universitarios de nuestro ámbito.³

Medicamentos biotecnológicos: el proceso es el producto

A diferencia de los fármacos de síntesis química tradicional, las moléculas biotec suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño hasta mil veces superior a la de las moléculas de síntesis química.⁴ Se trata de moléculas complejas, con un elevado número de aminoácidos dispuestos en una secuencia determinada, en algunos casos con una estructura cuaternaria formada por varias subunidades asociadas específicamente.⁵ La actividad biológica de estas moléculas está en gran parte condicionada por su estructura, por el grado y el patrón de glicosilación en el caso de que se trate de una glicoproteína, y por el perfil de isoformas del producto final.

Otro aspecto diferencial respecto de las moléculas químicas tradicionales comprende el mismo proceso de fabricación. Los fármacos *biotec* se obtienen a partir de procesos de producción que pueden durar meses y que comprenden diversas etapas complejas. Estas van desde la definición de la secuencia de ADN que codifica la proteína deseada, pasando por el desarrollo del banco de células en el que se producirá la expresión de esta secuencia para obtener la proteína recombinante, que posteriormente será purificada y analizada, hasta el proceso fundamental de formulación de las moléculas obtenidas, con la ayuda de excipientes que tendrán objetivos concretos, como podrían ser los criostabilizantes.^{4,5,6,7}

La complejidad de este proceso convierte la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas de este proceso de fabricación, de modo que pequeños cambios en cualquier etapa (cambios en los excipientes, uso de nuevos bancos de células, etc.) podrían conllevar alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final. Por ello en biotecnología “el proceso es el producto”, en referencia a la total dependencia que los *biotec* tienen de cada uno de los detalles de su proceso de manufacturación.^{4,6,7}

Hay otros aspectos que definen los biotecnológicos, como su inestabilidad fisicoquímica, que los hace sensibles al ambiente y propensos a la desnaturalización y la agregación, y que exige condiciones de almacenamiento y de manipulación muy estrictas;⁸ o el hecho de tener un perfil de impurezas característico, que depende de los procesos de fabricación y manipulación, y que es difícil de definir de una manera completa a través de métodos fisicoquímicos o bioensayos.^{7,9}

Sin embargo, la característica diferencial fundamental entre las moléculas de síntesis química y los obtenidos por biotecnología es el riesgo de inmunogenicidad inherente a estas últimas,^{2,4,10,11,12} y es que al tratarse de moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas, los biotec tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria y de desarrollar inmunogenicidad, con las posibles consecuencias clínicas que de ello pueden derivarse.

Immunogenicidad: un aspecto fundamental

La administración de proteínas recombinantes exógenas al organismo puede conllevar el desarrollo de anticuerpos que alteren de manera clínicamente relevante las ya de por sí complejas relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los *biotec*.⁷ Estos anticuerpos pueden no sólo neutralizar el efecto biológico de la proteína recombinante y desencadenar un posible fracaso terapéutico, sino también desencadenar una reacción cruzada de neutralización de proteínas endógenas, con el consiguiente riesgo de efectos adversos.¹¹

Un ejemplo histórico muy ilustrativo tanto de las consecuencias de la inmunogenicidad como de la importancia que el proceso de fabricación de los *biotec* tiene en su eficacia y seguridad, es el caso de la aplasia pura de células rojas (PRCA) desatada por anticuerpos inducidos por eritropoyetina alfa recombinante (rEPO).⁶

La incidencia de esta anemia rara y grave, secundaria a la ausencia de precursores hematopoyéticos de glóbulos rojos, y asociada a la administración de rEPO por vía subcutánea, se incrementó notablemente coincidiendo con un pequeño cambio en la formulación del fármaco *biotec* (se sustituyó la albúmina por polisorbato 80, como estabilizante⁴). Esta modificación en el proceso de fabricación propició que algunos pacientes desarrollaran anticuerpos que neutralizaran no sólo el fármaco, sino también la misma EPO endógena, y se desencadenara una PRCA.

Aunque actualmente se acepta que este efecto adverso fue consecuencia de varios factores, el aumento en la incidencia de PRCA representó un toque de atención sobre los posibles problemas de inmunogenicidad de los productos biotecnológicos y sus consecuencias en seguridad.

Si bien el potencial inmunógeno de un *biotec* no puede ser totalmente predicho a través de métodos analíticos, hay una serie de factores que pueden condicionarlo: presencia de impurezas en el producto final (desnaturalización proteica, presencia de agregados, etc.) o modificaciones estructurales de la molécula activa (alteraciones del patrón de glicosilación), resultantes del proceso de fabricación y/o secundarias a condiciones inadecuadas de almacenamiento o manipulación; vía de administración (siendo la vía subcutánea la más inmunógena), dosis y duración del tratamiento; patología y estado inmunitario del paciente.^{10, 11, 13}

Asimismo, aunque el riesgo inmunógeno de un fármaco biotecnológico puede reducirse con la realización de controles de calidad estrictos durante el proceso de fabricación, y que algunos tests pueden proporcionar una aproximación del potencial antigénico de un biotec, actualmente es obligado realizar ensayos clínicos para establecer con suficiente evidencia científica la seguridad de un nuevo biosimilar en desarrollo.⁵

Fármacos biosimilares

Se definen como los productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, la patente de los cuales ha expirado, producidos por un fabricante distinto, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Se podría decir que los biosimilares son a los fármacos innovadores de origen biotecnológico lo que los genéricos (EFG) son a los fármacos de síntesis química, pero con la diferencia fundamental que, en este caso, los biosimilares deben responder con datos originales obtenidos de ensayos clínicos independientes de las exigencias de calidad, eficacia y seguridad establecidas por la EMEA, las cuales deben ser comparables a las de un medicamento biotecnológico innovador de referencia.^{5,14} Se trata de medicamentos similares, pero no exactamente idénticos, a los productos de referencia,^{6,9} que hasta hace poco se llamaban también con el término *biogénicos* (actualmente no aceptado) por analogía con los fármacos de síntesis tradicional.¹⁴

Los primeros biosimilares autorizados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA, en abril de 2006, fueron dos medicamentos con hormona de crecimiento recombinante (Omnitrope® y Valtropin®, los innovadores de referencia de los cuales son Genotropin® y Humatrope®), seguidos de tres biosimilares de EPO alfa autorizados en agosto de 2007 (Abseamed®, Binocrit®, Epoetina alfa Hexal®), que tienen como biotecnológico de referencia Eprex®, y dos biosimilares de EPO zeta. Últimamente se han aprobado cuatro biosimilares de filgrastim (tabla 1).

Por otra parte, la EMEA denegó la autorización de un biosimilar de interferón α -2a (Alpheon®) porque no satisfacía los requerimientos establecidos.^{8,15}

Medicamento biosimilar versus medicamento genérico

Mientras que los EFG se autorizan a través de un procedimiento simplificado de registro abreviado, una vez demostrada la bioequivalencia con el fármaco de referencia (igual perfil farmacocinético),² la autorización de un biosimilar requiere un proceso más complejo.⁶ Dado que su actividad biológica y su seguridad están totalmente ligadas al proceso de producción, las agencias reguladoras exigen la realización de ensayos clínicos específicos que establezcan la eficacia y la seguridad en cada indicación determinada, y para cada medicamento.⁵

Uno de los problemas que surgen a la hora de comparar un biosimilar con el innovador de referencia es cómo determinar la biosimilitud. Se dispone de tests *in vitro* que permiten evaluar aspectos estructurales, características de inmunoreactividad, etc., pero que no predicen la actividad biológica *in vivo* del biosimilar.⁷ Al mismo tiempo, la actividad biológica *in vivo* es difícil de establecer con modelos animales, ya que no ofrecen información extrapolable que permita predecir la actividad del biosimilar en humanos.⁸

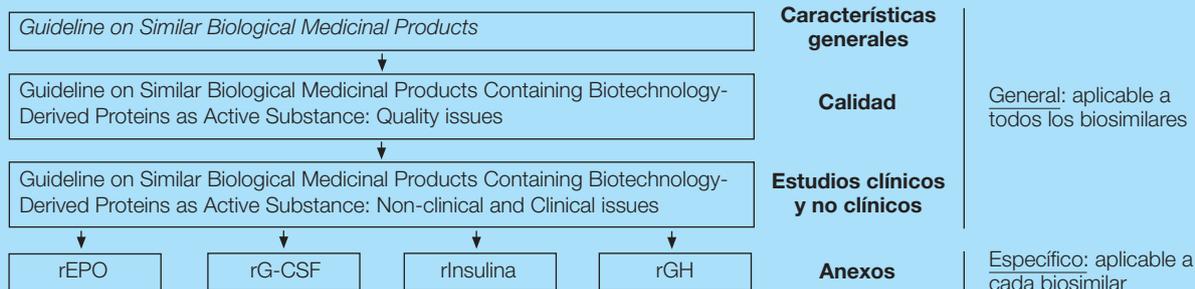
La única forma de demostrar similitud entre el innovador y el biosimilar en desarrollo es a través de ensayos clínicos comparativos.¹⁴ Sin embargo, su falta de

Tabla 1. Biosimilares autorizados per la EMEA

Fármaco biosimilar	Laboratorio	Autorización de la EMEA	Autorización de la AEMPS	Disponibilidad en España
Omnitrope® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	Sandoz GmbH	Abril 2006	Julio 2006	Comercializado
Valtropin® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	BioPartners	Abril 2006	-	-
Binocrit® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Sandoz GmbH	Agosto 2007	Febrero 2008	Pendiente de comercialización
Epoetina alfa Hexal® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Hexal Biotech GmbH	Agosto 2007	-	-
Abseamed® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Medice Arzneimittel	Agosto 2007	-	-
Silapo® (eritropoetina) INN: epoetina zeta	Stada Arzneimittel	Diciembre 2007	-	-
Retacrit® (eritropoetina) INN: epoetina zeta	Hospira Enterprises BV	Diciembre 2007	Febrero 2008	Comercializado
Ratiograstim® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	Septiembre 2008	Pendiente de comercialización
Biograstim® INN: filgrastim	CT Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-
Tevagrastim® INN: filgrastim	Teva Pharma BV	Septiembre 2008	-	-
Filgrastim ratiopharm INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-

INN: *international non-proprietary name*; EMEA: Agencia Europea del Medicamento; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Figura 1. Guía de la EMEA para el desarrollo biosimilares



EPO: eritropoyetina; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; GH: hormona de crecimiento; r: recombinante.

potencia para detectar complicaciones yatrogénicas poco frecuentes convierte la exigencia de la realización de una farmacovigilancia activa en un requisito indispensable en la autorización y la posterior comercialización de todos los biosimilares.^{5,6}

Marco legislativo europeo de los medicamentos biosimilares

La figura 1 describe los requisitos que la EMEA exige a través del CHMP para el desarrollo de biosimilares. En esta guía de requisitos destaca la existencia de dos partes bien diferenciadas: la primera hace referencia a exigencias de tipo general, aplicables a todos los biosimilares, y la segunda recoge una serie de requisitos legales más específicos, de aplicación a cada biosimilar concreto en desarrollo.

En el primer grupo de requisitos legales de aplicación general se engloban aspectos de calidad en los procesos de obtención/fabricación del biosimilar, así como aspectos clínicos y no clínicos referentes a su obtención. Por otra parte, en relación con las exigencias más específicas que constituyen el segundo cuerpo de la guía, el CHMP ha publicado cuatro anexos con requisitos específicos sobre desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de insulina recombinante, de hormona de crecimiento recombinante, de factores de crecimiento de colonias de granulocitos y de rEPO.^{17,18,19,20,21,22}

De acuerdo con el grado de complejidad de la molécula en desarrollo, las exigencias específicas recogidas en los anexos son más o menos exhaustivas. Así, por ejemplo, en el caso de los biosimilares de rEPO (molécula compleja) se exigen estudios comparativos de evaluación toxicológica, dos ensayos clínicos aleatorizados a doble

ciego que evalúen la eficacia del fármaco tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa, una evaluación de seguridad con datos de un mínimo de trescientos enfermos durante al menos un año de seguimiento, etc. (tabla 2).

En cuanto a la FDA (Food and Drug Administration), hasta ahora, a diferencia de lo que ha hecho la EMEA, no ha publicado ninguna normativa sobre desarrollo y autorización de biosimilares y, de acuerdo con la actitud tomada hasta ahora, parece que esta agencia reguladora considerará procedimientos específicos para cada biosimilar que se quiera desarrollar, como se ha hecho en el desarrollo y la autorización del biosimilar de hormona de crecimiento Omnitrope®.

Aspectos económicos y de trazabilidad de los biosimilares

Aspectos económicos

Los costes en investigación y desarrollo de los fármacos biosimilares son mucho más altos que los de los medicamentos genéricos clásicos, lo cual puede limitar el descenso de los precios de salida al mercado farmacéutico respecto de sus biotecnológicos de referencia, debido al más estrecho margen de rentabilidad (al menos a corto plazo) del laboratorio fabricante. En la tabla 3 se recogen algunas de las diferencias fundamentales entre genéricos y biosimilares en cuanto a aspectos de desarrollo y de costes asociados.

Aspectos de trazabilidad

Aunque este es un aspecto que genera controversia, se acepta que hay que establecer sistemas adecuados que permitan asegurar la trazabilidad de los biosimilares tras un proceso de autorización, una vez éste alcanza el mercado.

Tabla 2. Resumen de los estudios exigidos per la EMEA para el desarrollo biosimilares de EPO

1. Estudios preclínicos	Estudios comparativos para la evaluación toxicológica (28 días)
2. Estudios pK-pD	Estudios de dosis única en voluntarios sanos por vía IV y SC
3. Estudios de eficacia	Dos estudios aleatorizados con ciego doble en nefrología. Vías de administración IV y SC
4. Extrapolación	La equivalencia en enfermos renales puede extenderse a otras indicaciones si están justificadas
5. Seguridad	Los estudios de eficacia y seguridad comparativos han de descubrir la posible inmunogenicidad
6. Farmacovigilancia	Hay que dirigirla a la detección de PRCA. Hay que tener pacientes para todas las indicaciones

EPO: eritropoyetina; pK-pD: farmacocinéticos y farmacodinámicos; PRCA: aplasia pura de células rojas.

Tabla 3. Diferencias entre genéricos y biosimilares¹⁶

	Genérico	Biosimilar
Desarrollo	0,5-3 años	6-9 años
Ensayos clínicos	Estudios de bioequivalencia (hasta un año)	2-3 años
Costes	0,5-3 millones de \$	20-50 millones de \$

Actualmente se utiliza el mismo sistema de identificación que en el caso de los genéricos de síntesis química, de modo que se asigna el mismo nombre de identificación (INN, *international non-proprietary name*) a medicamentos biosimilares diferentes desarrollados a partir de un mismo producto innovador de referencia. Algunas opiniones sostienen que este sistema de nomenclatura puede dificultar la correcta identificación de cada producto biosimilar en el momento en que salga al mercado, aspecto clave en las funciones de farmacovigilancia. Para intentar paliar este problema, algunos expertos creen que habría que incluir en el INN algún identificador diferencial entre biosimilares. Otras fuentes consideran que la trazabilidad no se pierde aunque varios biosimilares tengan el mismo INN, ya que cada biosimilar tiene registrado un nombre comercial diferente.

Posicionamiento terapéutico de los biosimilares: posibles escenarios de futuro

En nuestro entorno, los medicamentos biotecnológicos son mayoritariamente medicamentos clasificados de uso hospitalario y, por tanto, es en este ámbito donde principalmente se situará el debate sobre la selección y la utilización de biosimilares. Diversos elementos como la disminución de costes, las políticas institucionales favorecedoras de la implantación, la trazabilidad y los programas de gestión de riesgos son aspectos que las comisiones farmacoterapéuticas de los hospitales deben evaluar en una primera etapa. Sin embargo, tras un cierto tiempo, una vez normalizada la utilización de los biosimilares, es probable que se pase a una etapa en que los biosimilares/biotecnológicos se puedan considerar (con los matices adecuados) equivalentes terapéuticos con carácter general. Por otra parte, los servicios de farmacia deberán asegurar los procesos de trazabilidad mientras los INN sean los mismos que los de los biotecnológicos de referencia.²³

El impacto de los biosimilares en el ámbito de la atención primaria será más limitado, al menos en una primera etapa, ya que la mayoría serán de uso hospitalario. Además, cabe recordar que, a diferencia de los medicamentos genéricos, los biosimilares son medicamentos que, de acuerdo con el marco legal actual, se definen como medicamentos no intercambiables en el proceso de dispensación.²⁴

Más globalmente, la aparición de los biosimilares

tendrá sin duda un efecto beneficioso en los países con economías débiles o emergentes, ya que su coste inferior permitirá que capas más amplias de la población tengan acceso a los productos biotecnológicos, al tiempo que, paradójicamente, en los países llamados “del Primer Mundo” pero con una sanidad eminentemente privada, el menor coste de adquisición también permitirá que más población tenga acceso a estas terapias.

Conclusiones

El desarrollo de los medicamentos biosimilares comprende un proceso mucho más complejo que en el caso de los medicamentos genéricos tradicionales, lo que se traduce en unos costes de obtención muy superiores a los fármacos de síntesis química, tanto en términos de tiempo como de dinero.

De acuerdo con la legislación europea, los medicamentos biosimilares se obtienen a través de procesos de desarrollo y fabricación de calidad contrastada, similares a los productos biotecnológicos originales. La comparabilidad con el fármaco de referencia, la eficacia y la seguridad a largo plazo de los biosimilares estarán aseguradas tanto por los estudios preclínicos como los estudios clínicos exigidos, así como por la obligación de realizar estudios post-comercialización con este nuevo grupo de fármacos.

Tal como ha ocurrido con los medicamentos genéricos, la aparición en el mercado de los medicamentos biosimilares, con costes de adquisición menores a los biotecnológicos originales, tendrá un impacto económico favorable para los presupuestos en medicamentos.

Dado que la mayoría de estos productos son de uso hospitalario, el debate sobre los mecanismos de selección y las condiciones exigidas para la introducción de biosimilares en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales deberá darse mayoritariamente en el marco de las comisiones farmacoterapéuticas.

Si se tiene en cuenta la importancia que tienen la gestión de riesgos y la farmacovigilancia, especialmente en este tipo de medicamentos biológicos, los servicios de farmacia de los hospitales deberán ser responsables de asegurar la trazabilidad y la correcta identificación de los biosimilares, tal como ya se hace con los medicamentos de síntesis química tradicionales.

Bibliografia

1. Committee for medicinal products for human use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 2005.
2. Domínguez-Gil Hurlé A. Medicamentos biosimilares. Libro de ponencias del LII Congreso Nacional de la SEFH 2007;49-52.
3. Fort E, Juvany R, Comas D, Jodar R. The Economic impact of new biotechnological agents: how does it affect the pharmaceutical expenditure? 10th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists, Lisbon, Portugal, March 2005.
4. Satellite symposium report: Biosimilars: How similar are they? EJHP 2005;3:23-5.
5. Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. J Endocrinol Invest. 2008;31(5):479-88.
6. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. J Clin Pharm Ther 2008;33:459-64.
7. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. Am J Health Syst Pharm. 2008;65(14 Suppl 6):S2-8.
8. Tredree R. The supply chain for biopharmaceuticals: maintaining the correct temperature. EJHP 2007;13(4):52-4.
9. Wenzel RG. Current legal, regulatory, and scientific implications of biosimilars. Introduction. Am J Health Syst Pharm 2008;65(14 Suppl 6):S1.
10. Roger S, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? J Pharm Pharmaceut Sci 2007;10(3):405-10.
11. Covic A, Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. Int Urol Nephrol 2007;39:261-6.
12. Schellekens H. Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. J Nephrol. 2008 Jul-Aug;21(4):497-502.
13. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. EJHP 2005;11(1):11-7.
14. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. Am J Health Syst Pharm 2008;65(14 Suppl 6):S16-22.

15. Moran N. Fractured European market undermines biosimilar launches. Nature Biotechnology 2008;26:5-6.
16. Domínguez-Gil Hurlé A. Los biosimilares llegan a Europa. Economía de la Salud 2007;6(2): 82-6.
17. EMEA/CHMP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues (CHMP adopted Feb 2006).
18. EMEA/CHMP/BWP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Quality issues (CHMP adopted Feb 2006).
19. EMEA/CHMP/32775/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues—Guidances on similar medicinal products containing recombinant Human Insulin (CHMP adopted Feb 2006).
20. EMEA/CHMP/94526/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues—Guidances on similar medicinal products containing recombinant Erythropoietins (CHMP adopted March 2006).
21. EMEA/CHMP/94528/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues—Guidances on similar medicinal products containing Somatropin (CHMP adopted Feb 2006).
22. EMEA/CHMP/31329/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues—Guidances on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (CHMP adopted Feb 2006).
23. Perayre M, Leiva E, Jodar RJ. Biotecnológicos y biosimilares: el proceso es el producto. Aten Farm 2007; 9(6):358-64.
24. BOE nº 239:17420 Orden SCO/2874/2007, 28 Septiembre. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir **un pla de medicació personalitzat** per al pacient

CedimCat
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Octubre 2008**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas 2008 (1)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>