



BIOSIMILARS

Ramon Jódar Masanés

Maria Perayre Badia

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Bellvitge

Resum

Els medicaments biotecnològics són els produïts per tècniques de biotecnologia. Atès que ja han transcorregut uns quants anys des que es van comercialitzar els primers medicaments biotecnològics, comencen a vèncer algunes patents, situació que progressivament anirà en augment en els propers anys.

En aquest context comencen a aparèixer en l'escena terapèutica els primers medicaments biosimilars, que són aquells medicaments d'origen biotecnològic similars a altres fàrmacs biològics innovadors, desenvolupats per un laboratori diferent, en noves línies cel·lulars, nous processos i nous mètodes, com a conseqüència de la finalització dels drets de patent del biotecnològic original.

Els medicaments biosimilars, a diferència dels genèrics de síntesi química, s'obtenen a través d'uns processos de desenvolupament molt més complexos, que exigeixen la realització d'assajos clínics que assegurin uns estàndards de qualitat, eficàcia i seguretat comparables als dels biotecnològics originals. En aquest sentit, i de la mateixa manera que passa amb tots els medicaments d'origen biotecnològic, en tractar-se de proteïnes recombinants exògenes, els biosimilars podrien condicionar el desenvolupament d'anticossos amb capacitat tant de neutralitzar l'efecte biològic de la proteïna recombinant, com de generar una reacció encreuada de neutralització de les mateixes proteïnes endògenes.

Atès que la majoria dels medicaments biotecnològics són d'ús hospitalari, és en aquest àmbit on majoritàriament s'haurà de produir el debat sobre les condicions de selecció i d'utilització d'aquest nou grup de fàrmacs. Així mateix, en aquesta nova etapa que s'inicia amb l'aparició al mercat europeu dels primers

biosimilars d'eritropoetina alfa recombinant, hormona de creixement i filgrastim, caldrà tenir presents conceptes com els costos, la traçabilitat, l'intercanvi terapèutic i la farmacovigilància en els processos de decisió sobre la seva incorporació a la pràctica assistencial diària.

Paraules clau: biotecnològic, biosimilar, immunogenicitat, farmacovigilància.

Introducció

D'acord amb la definició de l'Agència Europea del Medicament (EMA), els medicaments biotecnològics, també denominats fàrmacs *biotec*, poden ser proteïnes recombinants, anticossos monoclonals, vectors per al transport de material genètic, fragments d'anticòs, àcids nucleics, oligonucleòtids antisentit, vacunes, etc., que comparteixen la característica de ser productes medicinals obtinguts a partir de tècniques de biotecnologia (rDNA, expressió gènica controlada, mètodes basats en anticossos, etc.).¹

Al voltant del 20% dels fàrmacs de tipus innovador introduïts actualment al mercat són ja obtinguts per tècniques de biotecnologia, tot i que, si es tenen en compte els fàrmacs que es troben en fase de desenvolupament, els *biotec* representen aproximadament el 50% dels fàrmacs en fase d'investigació clínica; ja l'any 2005 s'estaven desenvolupant unes set-centes molècules biotecnològiques amb finalitats diagnòstiques i terapèutiques.²

La investigació en biotecnològics se centra fonamentalment en el desenvolupament de fàrmacs per al tractament del càncer, trastorns autoimmunitaris i processos infecciosos.

D'altra banda, l'impacte econòmic que els fàrmacs biotecnològics tenen en els sistemes de salut és cada cop més important. A tall d'exemple, l'any 2005 els *biotec* ja suposaven més del 30% de la despesa total de medicaments en hospitals universitaris del nostre àmbit.³

Medicaments biotecnològics: el procés és el producte

A diferència dels fàrmacs de síntesi química tradicional, les molècules *biotec* solen ser proteïnes d'alt pes molecular, amb una grandària fins a mil vegades superior a la de les molècules de síntesi química.⁴ Es tracta, doncs, de molècules complexes, amb un elevat nombre d'aminoàcids disposats en una seqüència determinada, en alguns casos amb una estructura quaternària formada per diverses subunitats associades específicament.⁵ L'activitat biològica d'aquestes molècules està en gran part condicionada per la seva estructura, pel grau i el patró de glicosilació en el cas que es tracti d'una glicoproteïna, i pel perfil d'isoformes del producte final.

Un altre aspecte diferencial respecte de les molècules químiques tradicionals comprèn el mateix procés de fabricació. Els fàrmacs *biotec* s'obtenen a partir de processos de producció que poden durar mesos i que comprenen diverses etapes complexes. Aquestes van des de la definició de la seqüència de DNA que codifica la proteïna desitjada, passant pel desenvolupament del banc de cèl·lules en el qual es produirà l'expressió d'aquesta seqüència per obtenir la proteïna recombinant, que posteriorment serà purificada i analitzada, fins al procés fonamental de formulació de les molècules obtingudes, amb l'ajuda d'excipients que tindran objectius concrets, com podrien ser els criostabilitzants.^{4,5,6,7}

La complexitat d'aquest procés converteix la molècula final en un producte totalment dependent de cada una de les etapes d'aquest procés de fabricació, de manera que petits canvis en qualsevol etapa (canvis en els excipients, ús de nous bancs de cèl·lules, etc.) podrien comportar alteracions clínicament significatives en termes de seguretat i eficàcia del producte final. És per això que es diu que en biotecnologia "el procés és el producte", en referència a la total dependència que els *biotec* tenen de cada un dels detalls del seu procés de manufacturació.^{4,6,7}

Hi ha altres aspectes que defineixen els biotecnològics, com la seva inestabilitat fisicoquímica, que els fa sensibles a l'ambient i propensos a la desnaturalització i l'agregació, i que exigeix condicions d'emmagatzematge i de manipulació molt estrictes;⁸ o el fet de tenir un perfil d'impureses característic, que depèn dels processos de fabricació i manipulació, i que és difícil de definir d'una manera completa a través de mètodes fisicoquímics o bioassaigs.^{7,9}

Tot i així, la característica diferencial fonamental entre les molècules de síntesi química i les obtingudes per biotecnologia és el risc d'immunogenicitat inherent a aquestes últimes,^{2,4,10,11,12} i és que en tractar-se de molècules biològicament actives derivades de cèl·lules vives, els *biotec* tenen el potencial d'activar la resposta immunitària i de desenvolupar immunogenicitat, amb les possibles conseqüències clíniques que d'aquest fet se'n poden derivar.

Immunogenicitat: un aspecte fonamental

L'administració de proteïnes recombinants exògenes a l'organisme pot comportar el desenvolupament d'anticossos que alterin de manera clínicament rellevant les ja de per si complexes relacions farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels *biotec*.⁷ Aquests anticossos poden no només neutralitzar l'efecte biològic de la proteïna recombinant i desencadenar un possible fracàs terapèutic, sinó també desencadenar una reacció encreuada de neutralització de proteïnes endògenes, amb el consegüent risc d'efectes adversos.¹¹

Un exemple històric molt il·lustratiu tant de les conseqüències de la immunogenicitat com de la importància que el procés de fabricació dels *biotec* té en la seva eficàcia i seguretat, és el cas de l'aplàsia pura de cèl·lules vermelles (PRCA) desencadenada per anticossos induïts per eritropoetina alfa recombinant (rEPO).⁶

La incidència d'aquesta anèmia rara greu, secundària a l'absència de precursors hematopoètics de glòbuls vermells, i associada a l'administració de rEPO per via subcutània, va incrementar-se notablement coincidint amb un petit canvi en la formulació del fàrmac *biotec* (es va substituir l'albumina per polisorbitat 80, com a estabilitzant⁴). Aquesta modificació en el procés de fabricació va propiciar que alguns pacients desenvolupessin anticossos que van neutralitzar no solament el fàrmac, sinó també la mateixa EPO endògena, i es desencadenés una PRCA.

Tot i que actualment s'accepta que aquest efecte advers va ser conseqüència de diversos factors, l'augment en la incidència de PRCA va representar un toc d'atenció sobre els possibles problemes d'immunogenicitat dels productes biotecnològics i les seves conseqüències en seguretat.

Si bé el potencial immunogen d'un *biotec* no pot ser totalment predit a través de mètodes analítics, hi ha una sèrie de factors que poden condicionar-lo: presència d'impureses en el producte final (desnaturalització proteica, presència d'agregats, etc.) o modificacions estructurals de la molècula activa (alteracions del patró de glicosilació), resultants del procés de fabricació i/o secundàries a condicions inadequades d'emmagatzematge o manipulació; via d'administració (sent la via subcutània la més immunògena), dosi i durada del tractament; patologia i estat immunitari del pacient.^{10,11,13}

Així mateix, tot i que el risc immunogen d'un fàrmac biotecnològic pot reduir-se amb la realització de controls de qualitat estrictes durant el procés de fabricació, i que alguns tests poden proporcionar una aproximació del potencial antigènic d'un *biotec*, actualment és obligat realitzar assaigs clínics per tal d'establir amb prou evidència científica la seguretat d'un nou biosimilar en desenvolupament.⁵

Fàrmacs biosimilars

Es defineixen com els productes medicinals d'origen biotecnològic similars a altres fàrmacs biològics innovadors, la patent dels quals ha expirat, produïts per un fabricant diferent, en noves línies cel·lulars, nous processos i nous mètodes analítics. Es podria dir que els biosimilars són als fàrmacs innovadors d'origen biotecnològic el que els genèrics (EFG) són als fàrmacs de síntesi química, però amb la diferència fonamental que, en aquest cas, els biosimilars han de respondre amb dades originals obtingudes d'assaigs clínics independents de les exigències de qualitat, eficàcia i seguretat establertes per l'EMEA, les quals han de ser comparables a les d'un medicament biotecnològic innovador de referència.^{5,14} Es tracta, doncs, de medicaments similars, però no exactament idèntics, als productes de referència,^{6,9} que fins fa poc s'anomenaven també amb el terme *biogenèrics* (actualment no acceptat) per analogia amb els fàrmacs de síntesi tradicional.¹⁴

Els primers biosimilars autoritzats pel Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMEA, a l'abril del 2006, van ser dos medicaments amb hormona de creixement recombinant (Omnitrope® i Valtropin®, els innovadors de referència dels quals són Genotropin® i Humatrope®), seguits de tres biosimilars d'EPO alfa autoritzats a l'agost del 2007 (Abseamed®, Binocrit®, Epoetina alfa Hexal®), que tenen com a biotecnològic de referència Eporex®, i dos biosimilars d'EPO zeta. Darrerament s'han aprovat quatre biosimilars de filgrastim (taula 1). D'altra ban-

da, l'EMEA va denegar l'autorització d'un biosimilar d'interferó α -2a (Alpheon®) perquè no satisfia els requeriments establerts.^{8,15}

Medicament biosimilar versus medicament genèric

Mentre que els EFG s'autoritzen a través d'un procediment simplificat de registre abreviat, un cop demostrada la bioequivalència amb el fàrmac de referència (igual perfil farmacocinètic),² l'autorització d'un biosimilar requereix un procés més complex.⁶ Atès que la seva activitat biològica i la seva seguretat estan totalment lligades al procés de producció, les agències reguladores exigeixen la realització d'assaigs clínics específics que n'estableixin l'eficàcia i la seguretat en cada indicació determinada, i per a cada medicament.⁵

Un dels problemes que sorgeixen a l'hora de comparar un biosimilar amb l'innovador de referència és com determinar-ne la biosimilitud. Es disposa de tests *in vitro* que permeten avaluar aspectes estructurals, característiques d'immunoreactivitat, etc., però que no prediuen l'activitat biològica *in vivo* del biosimilar.⁷ Alhora, l'activitat biològica *in vivo* és difícil d'establir amb models animals, ja que no ofereixen informació extrapolable que permeti predir l'activitat del biosimilar en humans.⁸

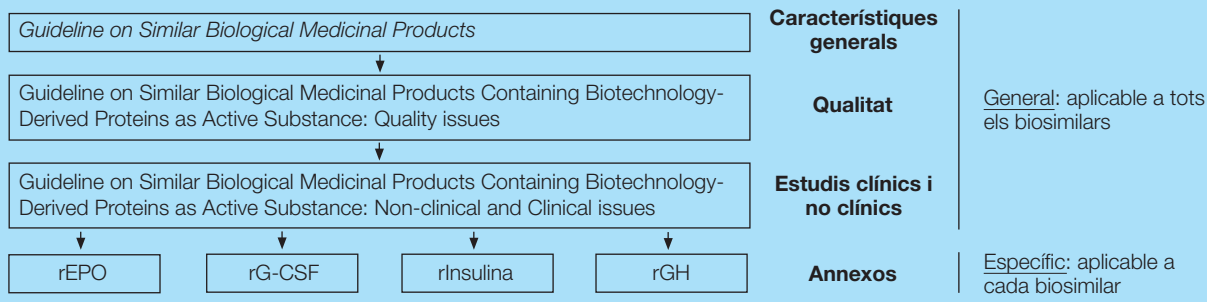
L'única manera de demostrar similitud entre l'innovador i el biosimilar en desenvolupament és

Taula 1. Biosimilars autoritzats per l'EMEA

| Fàrmac biosimilar | Laboratori | Autorització de l'EMEA | Autorització de l'AEMPS | Disponibilitat a Espanya |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Omnitrope® (hormona de creixement) INN: somatropina | Sandoz GmbH | Abril 2006 | Juliol 2006 | Comercialitzat |
| Valtropin® (hormona de creixement) INN: somatropina | BioPartners | Abril 2006 | - | - |
| Binocrit® (eritropoetina) INN: epoetina alfa | Sandoz GmbH | Agost 2007 | Febrer 2008 | Pendent de comercialització |
| Epoetina alfa Hexal® (eritropoetina) INN: epoetina alfa | Hexal Biotech GmbH | Agost 2007 | - | - |
| Abseamed® (eritropoetina) INN: epoetina alfa | Medice Arzneimittel | Agost 2007 | - | - |
| Silapo® (eritropoetina) INN: epoetina zeta | Stada Arzneimittel | Desembre 2007 | - | - |
| Retacrit® (eritropoetina) INN: epoetina zeta | Hospira Enterprises BV | Desembre 2007 | Febrer 2008 | Comercialitzat |
| Ratiograstim® INN: filgrastim | Ratiopharm Arzneimittel GmbH | Setembre 2008 | Setembre 2008 | Pendent de comercialització |
| Biograstim® INN: filgrastim | CT Arzneimittel GmbH | Setembre 2008 | - | - |
| Tevagrastim® INN: filgrastim | Teva Pharma BV | Setembre 2008 | - | - |
| Filgrastim ratiopharm INN: filgrastim | Ratiopharm Arzneimittel GmbH | Setembre 2008 | - | - |

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

Figura 1. Guia de l'EMA per al desenvolupament de biosimilars



EPO: eritropoetina; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; GH: hormona de creixement; r: recombinant.

a través d'assaigs clínics comparatius.¹⁴ Malgrat tot, la seva manca de potència per detectar complicacions iatrogèniques poc freqüents converteix l'exigència de la realització d'una farmacovigilància activa en un requisit indispensable en l'autorització i la posterior comercialització de tots els biosimilars.^{5,6}

Marc legislatiu europeu dels medicaments biosimilars

La figura 1 descriu els requisits que l'EMA exigeix a través del CHMP per al desenvolupament de biosimilars. En aquesta guia de requisits destaca l'existència de dues parts ben diferenciades: la primera fa referència a exigències de tipus general, aplicables a tots els biosimilars, i la segona recull un seguit de requisits legals més específics, d'aplicació a cada biosimilar concret en desenvolupament.

En el primer grup de requisits legals d'aplicació general s'engloben aspectes de qualitat en els processos d'obtenció/fabricació del biosimilar, així com aspectes clínics i no clínics referents a la seva obtenció. D'altra banda, en relació amb les exigències més específiques que constitueixen el segon cos de la guia, el CHMP ha publicat quatre annexos amb requisits específics sobre desenvolupament, fabricació i autorització de biosimilars d'insulina recombinant, d'hormona de creixement recombinant, de factors de creixement de colònies de granulòcits i de rEPO.^{17,18,19,20,21,22}

D'acord amb el grau de complexitat de la molècula en desenvolupament, les exigències específiques recollides en els annexos són més o menys exhaustives. Així, per exemple, en el cas dels biosimilars de rEPO (molècula complexa)

s'exigeixen estudis comparatius d'avaluació toxicològica, dos assaigs clínics aleatoritzats amb cegament doble que avaluïn l'eficàcia del fàrmac tant per via subcutània com per via intravenosa, una avaluació de seguretat amb dades d'un mínim de tres-cents malalts durant almenys un any de seguiment, etc. (taula 2).

Pel que fa a la FDA (Food and Drug Administration), fins ara, a diferència del que ha fet a l'EMA, no ha publicat cap normativa sobre desenvolupament i autorització de biosimilars i, d'acord amb l'actitud presa fins ara, sembla que aquesta agència reguladora considerarà procediments específics per a cada biosimilar que es vulgui desenvolupar, tal com s'ha fet en el desenvolupament i l'autorització del biosimilar d'hormona de creixement Omnitrope®.

Aspectes econòmics i de traçabilitat dels biosimilars

Aspectes econòmics

Els costos en recerca i desenvolupament dels fàrmacs biosimilars són molt més alts que els dels medicaments genèrics clàssics, la qual cosa pot limitar el descens dels preus de sortida al mercat farmacèutic respecte dels seus biotecnològics de referència, atès el més estret marge de rendibilitat (almenys a curt termini) del laboratori fabricant. A la taula 3 es recullen algunes de les diferències fonamentals entre genèrics i biosimilars pel que fa a aspectes de desenvolupament i de costos associats.

Aspectes de traçabilitat

Tot i que aquest és un aspecte que genera controvèrsia, s'accepta que cal establir sistemes ade-

Taula 2. Resum dels estudis exigits per l'EMA per al desenvolupament de biosimilars d'EPO

| | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Estudis preclínics | Estudis comparatius per a l'avaluació toxicològica (28 dies) |
| 2. Estudis pK-pD | Estudis de dosi única en voluntaris sans per via IV i SC |
| 3. Estudis d'eficàcia | Dos estudis aleatoritzats amb cegament doble en nefrologia. Vies d'administració IV i SC |
| 4. Extrapolació | L'equivalència en malalts renals pot estendre's a altres indicacions si estan justificades |
| 5. Seguretat | Els estudis d'eficàcia i seguretat comparatius han d'esbrinar la possible immunogenicitat |
| 6. Farmacovigilància | Cal dirigir-la a la detecció de PRCA. Cal tenir pacients per a totes les indicacions |

EPO: eritropoetina; pK-pD: farmacocinètics i farmacodinàmics; PRCA: aplàsia pura de cèl·lules vermelles.

Taula 3. Diferències entre genèrics i biosimilars¹⁶

| | Genèric | Biosimilar |
|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| Desenvolupament | 0,5-3 anys | 6-9 anys |
| Assaigs clínics | Estudis de bioequivalència (fins a un any) | 2-3 anys |
| Costos | 0,5-3 milions de \$ | 20-50 milions de \$ |

quats que permetin assegurar la traçabilitat dels biosimilars després d'un procés d'autorització, un cop aquest assoleix el mercat.

Actualment s'utilitza el mateix sistema d'identificació que en el cas dels genèrics de síntesi química, de manera que s'assigna el mateix nom d'identificació (INN, *international non-proprietary name*) a medicaments biosimilars diferents desenvolupats a partir d'un mateix producte innovador de referència. Algunes opinions sostenen que aquest sistema de nomenclatura pot dificultar la correcta identificació de cada producte biosimilar en el moment en què surti al mercat, aspecte clau en les funcions de farmacovigilància. Per tal d'intentar pal·liar aquest problema, alguns experts creuen que caldria incloure a l'INN algun identificador diferencial entre biosimilars. Altres fonts consideren que la traçabilitat no es perd tot i que diversos biosimilars tinguin el mateix INN, ja que cada biosimilar té registrat un nom comercial diferent.

Posicionament terapèutic dels biosimilars: possibles escenaris de futur

En el nostre entorn, els medicaments biotecnològics són majoritàriament medicaments classificats d'ús hospitalari i, per tant, és en aquest àmbit on principalment se situarà el debat sobre la selecció i la utilització de biosimilars. Diversos elements com ara la disminució de costos, les polítiques institucionals afavoridores de la implantació, la traçabilitat i els programes de gestió de riscos són aspectes que les comissions farmacoterapèutiques dels hospitals han d'avaluar en una primera etapa. Tot i així, després d'un cert temps, un cop normalitzada la utilització dels biosimilars, és probable que es passi a una etapa en què els biosimilars/biotecnològics es puguin considerar (amb els matisos adequats) equivalents terapèutics amb caràcter general. D'altra banda, els serveis de farmàcia hauran d'assegurar els processos de traçabilitat mentre els INN siguin els mateixos que els dels biotecnològics de referència.²³

L'impacte dels biosimilars en l'àmbit de l'atenció primària serà més limitat, com a mínim en una primera etapa, ja que la majoria seran d'ús hospitalari. A més, cal recordar que, a diferència dels medicaments genèrics, els biosimilars són medi-

caments que, d'acord amb el marc legal actual, es defineixen com a medicaments no intercanviables en el procés de dispensació.²⁴

Més globalment, l'aparició dels biosimilars tindrà sens dubte un efecte beneficiós en els països amb economies dèbils o emergents, ja que el seu cost inferior permetrà que capes més àmplies de la població tinguin accés als productes biotecnològics, alhora que, paradoxalment, en els països anomenats "del Primer Món" però amb una sanitat eminentment privada, el menor cost d'adquisició també permetrà que més població tingui accés a aquestes teràpies.

Conclusions

El desenvolupament dels medicaments biosimilars comprèn un procés molt més complex que en el cas dels medicaments genèrics tradicionals, la qual cosa es tradueix en uns costos d'obtenció molt superiors als dels fàrmacs de síntesi química, tant en termes de temps com de diners.

D'acord amb la legislació europea, els medicaments biosimilars s'obtenen a través de processos de desenvolupament i fabricació de qualitat contrastada, i similars als dels productes biotecnològics originals. La comparabilitat amb el fàrmac de referència, l'eficàcia i la seguretat a llarg termini dels biosimilars estaran assegurades tant pels estudis preclínic com pels estudis clínics exigits, així com per l'obligatorietat de realitzar estudis postcomercialització amb aquest nou grup de fàrmacs.

Tal com ha passat amb els medicaments genèrics, l'aparició al mercat dels medicaments biosimilars, amb costos d'adquisició menors als biotecnològics originals, tindrà un impacte econòmic favorable per als pressupostos en medicaments.

Atès que la majoria d'aquests productes són d'ús hospitalari, el debat sobre els mecanismes de selecció i les condicions exigides per a la introducció de biosimilars en les guies farmacoterapèutiques dels hospitals s'haurà de donar majoritàriament en el marc de les comissions farmacoterapèutiques.

Si es té en compte la importància que tenen la gestió de riscos i la farmacovigilància, especial-

ment amb aquest tipus de medicaments biològics, els serveis de farmàcia dels hospitals hauran de ser responsables d'assegurar la traçabilitat i la correcta identificació dels biosimilars, tal com ja es fa amb els medicaments de síntesi química tradicionals.

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. Krámer 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-B.
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 recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (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

Data de redacció: **Octubre 2008**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2008 (1)**

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

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

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña 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, Francesc Vila.

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>