

Marco normativo de los medicamentos biológicos no biotecnológicos en España

Regulatory framework for non-biotechnological biological medicinal products in Spain

Alfonso Noguera Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2462-1867>

¹Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia. España.

*Autor para la correspondencia: alfnogue@ucm.es

RESUMEN

Introducción: Existen notables diferencias entre los medicamentos obtenidos por síntesis química y aquellos logrados a través de organismos vivos, en cuanto a complejidad estructural, requerimientos regulatorios, tiempo y coste de desarrollo.

Objetivo: Examinar el marco regulatorio español con respecto a los medicamentos biológicos obtenidos por procesos no biotecnológicos, en particular, aquellos que tienen como principio activo condroitín sulfato sódico, enoxaparina sódica y teriparatida.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de los datos que obran en las bases gestionadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Ministerio de Sanidad de España; fichas técnicas e informes públicos de evaluación de medicamentos biosimilares, cuyo principio activo es condroitín sulfato sódico, enoxaparina sódica y teriparatida; disposiciones jurídicas y directrices vigentes desde 2001 hasta 2021.

Resultados: Se solicitaron autorizaciones como medicamentos de referencia para los siguientes principios activos: condroitín sulfato sódico, teriparatida y enoxaparina sódica. Biosimilares para condroitín sulfato sódico, teriparatida y enoxaparina sódica. Genéricos para teriparatida. Y por procedimiento híbrido para condroitín sulfato sódico y teriparatida.

Conclusiones: Debido a las diferencias entre los medicamentos biosimilares y genéricos, resulta incongruente la atribución de tales categorías a un mismo medicamento. Se considera conveniente una reforma del marco normativo en

España, así como la introducción de un concepto legal de medicamento biosimilar en la Unión Europea.

Palabras clave: medicamentos biosimilares; medicamentos genéricos; medicamentos biológicos; medicamentos de referencia; teriparatida; heparinas de bajo peso molecular; condroitín sulfato sódico.

ABSTRACT

Introduction: There are notable differences between drugs obtained by chemical synthesis and those achieved through living organisms, in terms of structural complexity, regulatory requirements, time and cost of development.

Objective: Examine the Spanish regulatory framework with respect to biological medicines obtained by non-biotechnological processes, in particular, those that have as active ingredient chondroitin sulfate sodium, enoxaparin sodium and teriparatide.

Methods: Descriptive, longitudinal and retrospective study of the data in the databases managed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products and the Ministry of Health of Spain; fact sheets and public evaluation reports for biosimilar medicinal products, which their active substance is chondroitin sulfate sodium, enoxaparin sodium and teriparatide; legal provisions and guidelines in force from 2001 to 2021.

Results: Authorizations were requested as reference medicines for the following active ingredients: chondroitin sulfate sodium, teriparatide and enoxaparin sodium. Biosimilars for chondroitin sulfate sodium, teriparatide and enoxaparin sodium. Generics for teriparatide, and by hybrid procedure for chondroitin sulfate sodium and teriparatide.

Conclusions: Due to the differences between biosimilar and generic medicines, the attribution of these categories to the same medicine is inconsistent. A reform of the regulatory framework in Spain is considered appropriate, as well as the introduction of a legal concept of biosimilar medicine in the European Union.

Keywords: biosimilar medicines; generic drugs; biological medicines; reference medicinal products; teriparatide; low molecular weight heparins; chondroitin sulfate sodium.

Recibido: 21/10/2021

Aceptado: 31/01/2022

Introducción

El concepto legal de medicamento biosimilar, bajo el término de “medicamento biológico similar a un medicamento de referencia” o “*similar biological medicinal products*” fue esbozado por vez primera en la Unión Europea (UE), concretamente

a través de la Directiva 2004/27/CE.⁽¹⁾ En dicha norma jurídica se dejaba patente que tales productos no deben tener la consideración de genéricos.

Lo anterior se debe a dos razones fundamentales: la complejidad estructural, se han evidenciado diferencias fisicoquímicas con respecto a los medicamentos de referencia en cuanto al grado de glicosilación,^(2,3) fosforilación, sulfatación, metilación, entre otros y las características especiales de su proceso de producción, “el producto es el proceso”.⁽⁴⁾ Así las cosas, también existen notables diferencias en cuanto al tiempo y las exigencias para el desarrollo de tales medicamentos,⁽⁵⁾ lo que se traduce en notables diferencias con respecto a los requerimientos regulatorios para la obtención de una autorización de comercialización (AC), así como en la diferencia de precios con respecto a los medicamentos de referencia,⁽⁶⁾ estos son más evidentes en el caso de los medicamentos genéricos.

Aunque ni en el ordenamiento jurídico de la UE ni en el español se ha incorporado una definición de medicamento biosimilar, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estableció la siguiente definición: producto similar a un medicamento biológico previamente autorizado (medicamento de referencia) que contiene un principio activo biológico.⁽⁷⁾ Los medicamentos de referencia presentan unas garantías sanitarias, calidad, eficacia, seguridad, identificación e información, equivalentes con respecto a los medicamentos genéricos, o bien, con respecto a los biosimilares. Ambos grupos también recibieron la denominación de “reguladores del mercado” por parte del Ministerio de Sanidad español.⁽⁸⁾

Existen procedimientos regulatorios específicos para la obtención de una AC de un genérico o biosimilar. El desarrollo no-clínico y clínico es abreviado. En el caso de los genéricos habitualmente se basa en estudios de bioequivalencia, o bioexenciones.⁽⁹⁾

Los medicamentos biosimilares, por su parte, deben demostrar ser comparables a los de referencia, preferentemente a través de estudios de calidad farmacéutica -fisicoquímicos y de actividad biológica-, en caso de no ser suficientes se deberán realizar estudios no-clínicos, y en último término, ensayos clínicos.⁽¹⁰⁾ Para ello, deberán tenerse en cuenta las directrices específicas para cada principio activo publicados por la EMA.^(11,12,13,14,15,16,17,18)

Dado que la mayoría de los principios activos de los medicamentos biosimilares se obtienen a través de procesos biotecnológicos, en virtud del punto 1 del Anexo I del Reglamento (UE) 2019/5,⁽¹⁹⁾ se autorizan a través del procedimiento centralizado. Sin embargo, existen medicamentos biológicos obtenidos a través de procedimientos alternativos y, por tanto, son autorizados a través de otros procedimientos de registro. Es el caso de aquellos que tienen como principio activo condroitín sulfato sódico, teriparatida y enoxaparina sódica.

Con independencia del procedimiento regulatorio seleccionado por el laboratorio solicitante, una vez que una autoridad reguladora competente a nivel nacional o la Comisión Europea lo autorizan para su comercialización (para los centralizados), deben los sistemas nacionales determinar las condiciones de su financiación pública o fijar su precio. En España la agencia reguladora es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la competencia para su financiación recae en el ministerio con competencia en sanidad.

El presente trabajo de investigación reflexiona sobre el marco normativo español exigible a los medicamentos biológicos obtenidos a través de procesos no biotecnológicos, toda vez que existen medicamentos autorizados que cumplen simultáneamente las siguientes condiciones: biológicos y genéricos, o bien, biosimilares y genéricos. Dichas combinaciones resultan incongruentes con la definición legal de genérico establecida tanto en el artículo 2. g) del Real Decreto Legislativo 1/2015,⁽²⁰⁾ como en el artículo 2.35 del Real Decreto 1345/2007,⁽²¹⁾ y suscitan un interesante debate en torno a su posible sustitución en el acto de dispensación por parte de los profesionales de las oficinas de farmacia.⁽²²⁾

El objetivo de la investigación fue examinar el marco regulatorio español con respecto a los medicamentos biológicos obtenidos por procesos no biotecnológicos, en particular, aquellos que tienen como principio activo condroitín sulfato sódico, enoxaparina sódica y teriparatida.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de los datos que obran en las bases gestionadas por la AEMPS (CIMA) y el Ministerio de Sanidad de España (BIFIMED). Concretamente, se han extraído los datos para los medicamentos que contienen como principio activo condroitín sulfato sódico, enoxaparina sódica, y teriparatida, pues hasta la fecha son los únicos que pueden obtenerse a través de procesos no biotecnológicos, y para los cuales existen presentaciones biosimilares que cuentan con una AC. Se consultaron en la base de datos CIMA las fichas técnicas de estos medicamentos, así como los informes públicos de evaluación que estuvieran disponible en dicha base o en la página web de la EMA.

Las normas jurídicas consultadas se han publicado en diarios oficiales (Boletín Oficial del Estado español, Diario Oficial de la Unión Europea). Las directrices están disponibles en la página web de la EMA. Se analizaron aquellas disposiciones jurídicas vigentes desde la promulgación del Código comunitario sobre medicamentos para uso humano (noviembre de 2001) hasta el 30 de septiembre de 2021.

Resultados

Condroitín sulfato sódico: constan nueve medicamentos para los que se ha solicitado AC por el procedimiento nacional. Actualmente, siete de ellos mantienen vigente dicha autorización por parte de la AEMPS y tres están disponibles comercialmente; todas ellas corresponden a medicamentos de referencia. Todos tienen consideración de medicamentos biológicos, puesto que el principio activo se obtiene a partir del cartílago bovino según consta en las respectivas fichas técnicas o resúmenes de las características de producto. No obstante, en tres de ellos (Condrosan®, Condrosulf® y Condroitina sulfato Rovi®) no se describe el procedimiento de obtención del principio activo (Tabla).

Tabla - Condiciones de AC de los medicamentos con principio activo teriparatida, enoxaparina sódica, condroitín sulfato sódico

Medicamento	Estado	Concesión AC	Anulación AC	Categorías
Condroitín sulfato sódico				
Condrosan® 400 mg cápsulas duras	Autorizado; comercializado	04/02/2002	---	De referencia. Biológico
Condrosulf® 400 mg cápsulas				
Condrodin® 400 cápsulas duras				
Condrosan® 400 granulado para solución oral	AC anulada	07/07/2003	18/12/2018	
Condroitina sulfato Kern Pharma® 400 mg granulado para solución oral	Autorizado; no comercializado	26/10/2015	---	Biológico. Biosimilar
Condroitina sulfato Abamed® 400 mg granulado para solución oral	Autorizado; no comercializado	13/11/2015		
Cerise 400 mg granulado para solución oral	AC anulada	14/02/2017	08/03/2021	
Condroitina sulfato Kern Pharma® 400 mg cápsulas duras EFG	Autorizado; no comercializado	15/03/2019	---	Biológico. Biosimilar. Genérico
Condroitina sulfato Rovi® 400 mg cápsulas duras	Autorizado; no comercializado	11/08/2021		Biológico
Teriparatida				
Forsteo® 20 µg/80 mL, solución inyectable	Autorizado; comercializado	24/06/2003	---	De referencia. Biológico
Teriparatida Teva® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	AC anulada	31/07/2017	21/05/2021	Biológico. Biosimilar
Tetridar® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	Autorizado; comercializado	31/10/2017	---	

Movymia® 20 µg/80 mL solución inyectable	Autorizado ⁽ⁱ⁻ⁱⁱⁱ⁾ ; no comercializado ⁽ⁱ⁻ⁱⁱ⁾ ; comercializado ⁽ⁱⁱ⁾	01/08/2018 ⁽ⁱ⁾ 31/01/2019 ⁽ⁱⁱ⁾ 04/07/2019 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	---	
Terrosa® 20 µg/80 mL solución inyectable		31/01/2019 ⁽ⁱ⁻ⁱⁱ⁾ 19/09/2019 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	---	
Sondelbay® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	AC cancelada	---	19/06/2020	Biológico ^(iv)
Qutavina® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	AC anulada	27/08/2020	24/11/2020	Biológico. Biosimilar
Livogiva® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	Autorizado; comercializado	20/10/2020	---	
Duratil® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada EFG	Autorizado; comercializado	15/12/2020		Biológico. Genérico
Teriparatida Welde® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada EFG	AC anulada	08/01/2021	20/03/2021	
Teriparatida Cinnagen® 20 µg/80 mL solución inyectable en pluma precargada	AC cancelada	---	09/09/2021	Biológico ^(iv)
Enoxaparina sódica				
Clexane® solución inyectable en jeringa precargada	Autorizado; comercializado	01/10/1989 ⁽ⁱ⁾ 01/06/1999 ⁽ⁱⁱ⁾ 24/04/2000 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 22/05/2000 ^(iv)	---	De referencia. Biológico
Crusia® solución inyectable en jeringa precargada	Autorizado; no comercializado	20/02/2018 ^(v) 22/02/2018 ⁽ⁱ⁾	---	Biológico. Biosimilar
Enoxaparina Rovi® solución inyectable en jeringa precargada	Autorizado; comercializado	02/03/2018 ^(vi) 27/02/2018 ^(vii)	----	
Inhixa® solución inyectable		16/03/2018 ^(viii) 19/11/2018 ^(ix)	---	
Hepaxane® solución inyectable en jeringa precargada		27/09/2018 ^(x)	---	
Enoxaparina Gineladius® solución inyectable en jeringa precargada	Autorizado; no comercializado	23/05/2019 ^(x)	---	
Enoxaparina Venipharm® solución inyectable en jeringa precargada		08/08/2019 ^(viii)	---	

Teriparatida: ⁽ⁱ⁾ Presentación comercial de 1 cartucho de 2,4 mL. ⁽ⁱⁱ⁾ Presentación comercial de 3 cartuchos de 2,4 mL.

⁽ⁱⁱⁱ⁾ Presentación comercial de 1 cartucho de 2,4 mL + 1 pluma. ^(iv) El medicamento se habría desarrollado como biosimilar. Enoxaparina sódica: ⁽ⁱ⁾ Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 2000 UI (20 mg)/0,2 mL; 4000 UI (40 mg)/ 0,4 mL. ⁽ⁱⁱ⁾ Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 6000 UI (60 mg)/ 0,6 mL; 8000 UI (80 mg)/ 0,8 mL; 10000 UI (100 mg)/ 1 mL. ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Presentación comercial con la siguiente dosis: 12000 UI (120 mg)/ 0,8 mL.

^(iv) Presentación comercial con la siguiente dosis: 15000 UI (150 mg)/ 1 mL. ^(v) Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 6000 UI (60 mg)/0,6 mL; 8000 UI (80 mg)/0,8 mL; 10000 UI (100 mg)/1 mL; 12000 UI (120 mg)/0,8 mL; 15000 UI (150 mg)/1 mL. ^(vi) Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 2000 UI (20 mg)/0,2 mL; 4000 UI (40 mg)/0,4 mL; 8000 UI (80 mg)/0,8 mL. ^(vii) Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 6000 UI (60 mg)/0,6 mL; 10000 UI (100 mg)/1 mL; 12000 UI (120 mg)/0,8 mL; 15000 UI (150 mg)/1 mL. ^(viii) Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 2000 UI (20 mg)/0,2 mL; 4000 UI (40 mg)/0,4 mL; 6000 UI (60 mg)/0,6 mL; 8000 UI (80 mg)/0,8 mL; 10000 UI (100 mg)/1 mL. ^(ix) Presentaciones comerciales con las siguientes dosis: 12000 UI (120 mg)/0,8 mL; 15000 UI (150 mg)/1 mL.

^(x) 2000 UI (20 mg)/0,2 mL; 4000 UI (40 mg)/0,4 mL; 6000 UI (60 mg)/0,6 mL; 8000 UI (80 mg)/0,8 mL; 10000 UI (100 mg)/1 mL; 12000 UI (120 mg)/1 mL; 15000 UI (150 mg)/1 mL.

Teriparatida (Tabla): constan 15 medicamentos, para los cuales, en siete se ha solicitado una AC por el procedimiento nacional y ocho por el procedimiento centralizado. Actualmente están anuladas las AC para tres de ellos y se cancelaron dos solicitudes de forma previa a su resolución por parte de la EMA. En el caso de Sondelbay® se percibieron incertidumbres con respecto a la bioequivalencia (distribución) del producto con respecto al medicamento de referencia. En el caso de Teriparatida Cinnagen®, el laboratorio decidió retirar la solicitud por no poder suministrar los datos requeridos por la EMA en el plazo habilitado a tal fin. Por tanto, se mantienen vigentes las AC para nueve medicamentos, seis están disponibles comercialmente; Por lo que una de ellas corresponde a un a un medicamento de referencia. Todos tienen consideración de medicamentos biológicos.

De acuerdo con la información que consta en las fichas técnicas, el principio activo se obtiene a través de dos procedimientos principales bien diferenciados: (i) síntesis química en cuatro casos; (ii) tecnología del ADN recombinante en el resto, existiendo diferentes sistemas de expresión (*Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, Livogiva® y Qutavina®).

Una solicitud de AC se corresponde con un medicamento de referencia, diez son relativas a medicamentos biosimilares, dos a un procedimiento híbrido y dos a medicamentos genéricos.

Enoxaparina sódica (Tabla): constan siete medicamentos (47 presentaciones comerciales, en función de la dosis), para cinco se solicitó una AC por el procedimiento nacional, y dos por el procedimiento centralizado. Actualmente se mantienen vigentes todas las AC, cuatro medicamentos están disponibles comercialmente; correspondiendo uno de ellos a un medicamento de referencia. Todos tienen consideración de medicamentos biológicos. El principio activo se obtiene a través de semisíntesis, concretamente, por depolimerización alcalina del éster bencílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina, según se indica en los resúmenes de las características de producto.

Una solicitud de AC se corresponde con un medicamento de referencia, y seis con respecto a medicamentos biosimilares.

Discusión

Condroitín sulfato sódico: tradicionalmente estos medicamentos han sido autorizados como originales, o bien, como biosimilares. No obstante, en enero de 2016, la EMA lo eliminó de la lista de sustancias activas biológicas de origen no recombinante.⁽²³⁾ Por ello, desde entonces se habilita a los laboratorios farmacéuticos a solicitar AC a través del procedimiento híbrido, o bien, como

medicamentos genéricos. Sin embargo, una de las presentaciones comerciales, autorizada en 2019, es calificada simultáneamente como biológica, biosimilar y genérica, lo cual resulta incongruente por dos motivos fundamentales: el principio activo es de origen biológico, y es incompatible la condición de biosimilar con la de genérico.

Teriparatida: tradicionalmente estos medicamentos fueron autorizados como originales, biosimilares,⁽²⁴⁾ o bien, por el procedimiento híbrido (si el principio activo era obtenido a través de síntesis química). Desde 2020 se han solicitado dos AC como medicamentos genéricos para medicamentos cuyos principios activos son obtenidos por síntesis química; en ninguno de ellos se incluyó el símbolo del triángulo negro invertido en el prospecto ni en la ficha técnica.⁽²⁵⁾ Los dos hechos anteriores son disconformes con la incorporación de tales medicamentos en la categoría de biológicos.

Enoxaparina sódica: todos los medicamentos son calificados como biológicos, al ser obtenidos a través de métodos no biotecnológicos, de ahí que solo dos medicamentos hayan sido autorizados por el procedimiento centralizado, Clexane® e Inhixa®. El resto, por iniciativa del laboratorio titular de la AC, han sido autorizados por el procedimiento nacional. Todos los medicamentos que han demostrado similitud al medicamento de referencia han sido autorizados como biosimilares de conformidad con las directrices específicas publicadas por la EMA.⁽¹⁵⁾ Ninguno ha sido autorizado como genérico, es decir, no puede realizarse ningún reproche desde el punto de vista normativo.

Se concluye que en España existen medicamentos de uso humano que contienen sustancias activas de origen no biotecnológico. Estos se han calificado como biológicos, y, además, en algunos casos, biosimilares y genéricos, lo cual es incoherente con las definiciones de medicamento genérico y biológico establecidas en la Legislación Farmacéutica de la Unión Europea. Dado que tales categorías resultan incongruentes, se requiere la incorporación de una definición de medicamento biosimilar en el ordenamiento de la Unión Europea, así como la revisión de las autorizaciones de comercialización para medicamentos a los que se les ha otorgado categorías incompatibles.

Referencias bibliográficas

1. Unión Europea, Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se aprueba el el Código comunitario de medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea. 2004 [acceso 19/10/2021];serie L(136). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX%3A32004L0027>

2. Duivelshof BL, Jiskoot W, Beck A, Veuthey JL, Guillarme D, D'Atri V. Glycosylation of biosimilars: Recent advances in analytical characterization and clinical implications. *Anal Chim Acta*. 2019 [acceso 19/10/2021];1089:1-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267019309857>
3. Schiestl M. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011 [acceso 19/10/2021];29(4):310-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nbt.1839>
4. Hodgkinson L. Biosimilar Medicines Group - 14th Annual Medicines for Europe Conference (April 28-29, 2016 - London, UK). *Drugs Today*. 2016;52(5):309-12.
5. De Mora F. Medicamento Biosimilar: ¿qué es y qué no es? En: Zaragoza García F, Villaescusa Castillo L, Pi Corrales G, editores. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2017. p. 33-56.
6. Noguera Peña A, Del Castillo Rodríguez C. Equilibrio entre la innovación y el gasto público sanitario. El caso particular de los medicamentos biosimilares. *Rev Derecho Estado*. 2021 [acceso 19/10/2021];48:273-96. Disponible en: <https://revistas.uexternado.edu.co/index.php/derest/article/view/6963>
7. European Medicines Agency. Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications (EMA/940451/2011). Reino Unido: EMA; 2019 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/m9t9y>
8. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf>
9. Blázquez Pérez A. Genéricos (EFG) y biosimilares. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3ª ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 147-53.
10. Noguera Peña A, del Castillo Rodríguez C. Requirements for Biosimilar Authorisation: A Legal and Comparative Perspective. *FDA vs. EMA. Curr Sci*. 2021 [acceso 19/10/2021];120(1):56-65. Disponible en: <https://www.currentscience.ac.in/Volumes/120/01/0056.pdf>

11. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1). Reino Unido: EMA; 2018 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/6hi3g>
12. European Medicines Agency. Draft guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF) (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005 Rev. 1). Reino Unido: EMA; 2018 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/a8wd1>
13. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1). Reino Unido: EMA; 2015 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/pqujs>
14. European Medicines Evaluation Agency. Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1). Reino Unido: EMA; 2018 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/yrw76>
15. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1). Reino Unido: EMA; 2016 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/a4xzq>
16. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) (EMA/CHMP/BMWP/671292/2010). Reino Unido: EMA; 2013 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/l9szx>
17. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). Reino Unido: EMA; 2012 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/yqtii>
18. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta (EMA/CHMP/BMWP/652000/2010). Reino Unido: EMA; 2013 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/is5bo>
19. Unión Europea. Reglamento (UE) 2019/5 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, que modifica el Reglamento (CE) núm. 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario

Oficial de la Unión Europea. 2019 [acceso 19/10/2021];serie L(4). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/es/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0005>

20. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE. 25 jul. 2015 [acceso 19/10/2021];(177):62935-63030. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1>

21. España. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE. 7 nov. 2007 [acceso 19/10/2021];(267):45652-45698. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/10/11/1345>

22. Dorrego de Carlos A. El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares. En: Recuerda Girela MÁ, editor. Anuario de Derecho Administrativo 2018. Cizur Menor: Civitas; 2018. p. 489-514.

23. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human. Overview of biological active substances of non-recombinant origin (CMDh/321/2014, Rev.2). UK: HMA; 2016 [acceso 19/10/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/yc2ro>

24. Kovács P, Schäfer T, Háda V, Hevér H, Klingelhöfer S, Nebel M, *et al.* Comparative Physicochemical and Biological Characterisation of the Similar Biological Medicinal Product Teriparatide and Its Reference Medicinal Product. *BioDrugs*. 2020 [acceso 19/10/2021];34(1):65-75. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-019-00386-x>

25. Unión Europea. Reglamento de Ejecución (UE) nº 198/2013 de la Comisión, de 7 de marzo de 2013, relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional. DOUE. 2013 [acceso 19/10/2021];serie L(65). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32013R0198>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.