

## Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos

**Los Fármacos Biotecnológicos, también denominados Medicamentos Biológicos (MB) o Biofármacos, son aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo, y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación<sup>1</sup>. Actualmente constituyen la base para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades, dentro de estos medicamentos se pueden citar a varias hormonas, determinadas vacunas, factores estimulantes de colonias, citocinas, anticuerpos monoclonales, y algunos inmunomoduladores.**

*M. Carmen Iglesias-Osma<sup>1</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>, Ursula Moreno<sup>3</sup>, Teresa Tejerina<sup>3</sup>*

Debido al proceso innovador que implica su desarrollo y producción, los MB presentan diferencias sustanciales respecto a los "Fármacos Tradicionales o Clásicos". Estos últimos están compuestos por moléculas de menor tamaño, poseen una estructura química más simple, su peso molecular es menor y son obtenidos mediante síntesis físico-química (Tabla 1). La elaboración y administración de los MB está sujeta a normativas y exigencias específicas por parte de las agencias reguladoras para garantizar su eficacia y seguridad<sup>2,3</sup> lo que hace que comparativamente resulten más costosos que los fármacos tradicionales.

Se calcula que, en la actualidad, los fármacos biotecnológicos suponen alrededor del 20% del total de medicamentos que alcanzan el mercado y el 50% de los nuevos fármacos en desarrollo. Según fuentes del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), en España estaban comercializados a principios de 2011 casi 90 principios activos farmacológicos de origen recombinante<sup>4</sup> siendo muchos de los biofármacos dispensados a nivel hospitalario, con el fin de llevar a cabo una cuidadosa farmacovigilancia de posibles efectos adversos asociados a su empleo, como por ejemplo su potencial inmunogenicidad; hasta ahora tan solo se ha autorizado la prescripción con receta médica de una treintena de principios activos biotecnológicos para su autoadministración por los pacientes.

La insulina, hipoglucemiante por excelencia para el tratamiento del paciente diabético, fue el primer compuesto que entre 1982 y 1990 se comercializó tras aplicar procedimientos biotecnológicos de ingeniería genética para su desarrollo<sup>5</sup>. Es importante destacar que los biofármacos pueden ser la opción terapéutica idónea en procesos oncológicos, reumáticos, hematológicos o autoinmunes, así como en patologías que hasta hace poco carecían de tratamiento, como es el caso de las denominadas "enfermedades raras".

### Características de los Medicamentos Biotecnológicos

Para la obtención de fármacos biológicos se suele emplear la tecnología del ADN recombinante e hibridomas, generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos, etc.), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso. Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad<sup>6-8</sup>.

**M. Carmen Iglesias-Osma<sup>1</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>, Ursula Moreno<sup>3</sup>, Teresa Tejerina<sup>3</sup>.** <sup>1</sup>Dpto Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Dpto Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. <sup>3</sup>Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

**Correspondencia:**  
T. Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n.  
E-mail: teje@med.ucm.es

**Coordinado por**  
Teresa Tejerina  
Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,

**Los Fármacos Biotecnológicos, también denominados Medicamentos Biológicos (MB) o Biofármacos, son aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo, y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación.**

**Regulación de los Fármacos Biotecnológicos**

Las autoridades sanitarias deben velar por la salud de los ciudadanos en general. En la Unión Europea (UE), desde que se aprobó en 1965 la primera directiva comunitaria, la legislación sobre fármacos ha mantenido la consecución de dos objetivos primordiales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos<sup>9</sup>. Así, el propósito de crear guías específicas de regulación para el desarrollo, obtención y distribución de fármacos biotecnológicos es igual que para otros productos medicinales: la protección de los usuarios o pacientes. Debido a las características de los fármacos biológicos, al empleo cada vez más frecuente de la biología molecular y la tecnología de fabricación, las agencias reguladoras imponen nuevas exigencias para la aprobación de un fármaco biológico.

Hasta el momento han sido aprobados más de 200 fármacos biológicos aunque no existe una normativa global que dirija uniformemente su producción. La agencia reguladora norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) publicó una guía (1998) que proporcionaba orientación general sobre las normas apropiadas para el uso de líneas celulares (humanas y animales) y células microbianas para la preparación y caracterización de bancos de células usados para preparar los productos biológicos /biotecnológicos<sup>10,11</sup>; igualmente, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA), ha elaborado diversas guías de regulación para

permitir la autorización de medicamentos biotecnológicos<sup>12</sup>.

Las directrices europeas están orientadas hacia los requisitos generales para la producción, estudios de estabilidad, control de calidad, evaluación de la seguridad y la comercialización de los MB o biofármacos. Existen guías específicas según el tipo de medicamento biotecnológico considerado<sup>8</sup> y la evaluación se realiza, por requerimiento legal, mediante un procedimiento de tipo centralizado. En el Consejo Europeo (European Council, EC) se aprobó el procedimiento centralizado de autorización, que está regulado por el reglamento (EC) N° 726/2004 (y actualizado posteriormente), de obligatorio cumplimiento para el desarrollo de medicamentos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante o de hibridomas<sup>12</sup>. De esta forma, y a pesar de haber sido rechazada previamente, en junio de 2006 la EMA autorizó el primer medicamento biotecnológico recombinante producido en la leche de cabras transgénicas, concretamente la antitrombina III humana<sup>13</sup>.

La regulación sobre autorización y comercialización de MB y biosimilares queda establecida al amparo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de forma centralizada para todos los estados miembros de la Unión Europea<sup>12</sup>.

**La especial regulación viene marcada por la labilidad y complejidad inherentes a los productos biotecnológicos y biológicos.**

**1. Consideraciones específicas en el**

**Tabla 1:** Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Fármacos Biotecnológicos

	FÁRMACOS TRADICIONALES	BIOFÁRMACOS
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

### **desarrollo de productos biotecnológicos o biológicos:**

Existen tres áreas que deben ser cuidadosamente consideradas: estabilidad, compatibilidad y actividad biológica en estudios de preformulación o de formulación. A continuación nos referiremos a los procedimientos que abarcan las áreas anteriormente enunciadas.

- Caracterización: Sobre la naturaleza y propiedades de la sustancia activa y de los excipientes en la formulación del producto: tamaño molecular, carga y propiedades de superficie. Además, se ha de describir los elementos estructurales responsables de la actividad biológica, sitios activos, receptores y lugares de unión al ligando y las características responsables de la transducción de la señal. También deben ser evaluadas las interacciones entre el principio activo y los excipientes, así como determinar y caracterizar la existencia de inmunogenicidad.

- Proceso de fabricación: La calidad de los productos biológicos viene definida por el proceso de producción y fabricación elegido. Pequeños cambios en el proceso pueden afectar de forma importante la calidad del producto, de ahí que, el desarrollo del proceso de fabricación sea de suma importancia en este tipo de productos. Por tanto, los parámetros que definen los procesos de fabricación deben estar bien especificados para una correcta valoración de los aspectos relacionados con la calidad del producto. Parte fundamental en el proceso es la de mantener condiciones de asepsia durante el proceso de fabricación, ya que en la mayoría de los casos no es posible someter los productos a procesos de esterilización.

- Compatibilidad: Es muy importante establecer la posible interacción de las sustancias activas con los excipientes del producto final. La aparición de aductos o de modificaciones en la actividad de la superficie proteica se relaciona con inmunogenicidad y cambios en la actividad biológica.

- Estabilidad de la sustancia activa: Debe quedar perfectamente definida, incluyendo las vías de degradación y como la formulación y las condiciones de fabricación y almacenamiento, pueden influir en la degradación. La estabilidad del producto

formulado o de la sustancia activa debe ser evaluada bajo distintas condiciones del proceso.

### **2. La documentación deberá recoger la siguiente información**

Dentro de la información general, deberá aparecer la nomenclatura, estructura y propiedades.

Se deben describir **los procesos de fabricación y sus controles**. Así mismo, se especificarán todos los materiales usados en la fabricación de la sustancia activa, atendiendo a los estándares de calidad y control de los componentes utilizados. En caso de materia prima de origen biológico, se debe indicar la procedencia y los diferentes estados del proceso de fabricación en el que son empleados.

Deberán indicarse los criterios de control de los pasos críticos dentro del proceso de fabricación.

2.1.- En relación con el **proceso de fabricación**, este deberá ser controlado, mejorado y optimizado durante las primeras fases de los ensayos clínicos, y deberían ser introducidos en el informe final del producto. **Cualquier cambio en el proceso de fabricación deberá ser recogido y presentado dentro del informe**. Es especialmente relevante porque permitirá identificar las distintas versiones del proceso en relación con los lotes utilizados tanto en los estudios preclínicos como clínicos.

En relación con lo anteriormente expresado, deberán efectuarse pruebas de comparabilidad tras la introducción de cambios en el proceso de fabricación, de manera que dichos cambios no suponen modificaciones en la actividad del producto. Estas pruebas se basan en aspectos relacionados con la calidad, por lo que si existen dudas sobre los riesgos relacionados con el cambio o se prevé algún potencial riesgo sobre los pacientes, los experimentos de comparabilidad basados en aspectos de calidad no se considerarán apropiados.

2.2.- **La caracterización de las sustancias biotecnológicas o biológicas** es indispensable y debe incluir la determinación de sus propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas,

*Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso.*

grado de pureza y determinación de las impurezas. La caracterización debe quedar establecida entre las etapas previas del desarrollo a la fase I, y si se introducen cambios, será necesario validar la caracterización.

2.3.- Por otro lado es también necesario que se recoja el **procedimiento analítico y su validación**, así como un análisis de lotes (demostrar la calidad del producto que será utilizado en las fases preclínica y clínica).

Deberán aportarse estudios sobre la estabilidad de la sustancia activa, incluyendo los métodos necesarios que garanticen la identificación de cambios en el perfil de pureza, impurezas y potencia de la sustancia activa. La vida útil de la sustancia activa debe quedar perfectamente establecida y cualquier extensión en la misma irá acompañada de los correspondientes estudios de estabilidad. En ningún caso superará en dos veces a la anteriormente establecida.

En relación con el producto medicinal en fase de investigación (*investigational medicinal product* -IMP-), deberá aportarse la descripción detallada de sus componentes, el desarrollo farmacéutico (que incluya la preparación adicional si fuera precisa), el desarrollo del proceso de fabricación (incluyendo los cambios en el mismo y las razones que los motivaron), descripción de los excipientes, análisis de lotes y de estabilidad

### **3. Evaluación preclínica de la seguridad de los productos biotecnológicos**

Es importante tener en cuenta que la seguridad relacionada con el uso de productos biotecnológicos puede estar relacionado con la presencia de impurezas o contaminantes durante el proceso de fabricación, por lo que el producto deberá estar bien caracterizado para permitir que la valoración de seguridad sea adecuada. En este sentido, cualquier cambio en el proceso de fabricación debería conllevar un análisis del potencial impacto sobre la seguridad de estos productos. En principio podrían ser suficientes estudios de comparabilidad básicos, relacionados con la caracterización bioquímica y biológica de la sustancia activa. Sin embargo, pueden ser necesarios estudios adicionales, por ejemplo de farmacocinética,

farmacodinámica o seguridad.

La actividad biológica puede ser evaluada usando experimentos *in vitro* e *in vivo*. Las especies animales empleadas deberían ser especies relevantes, es decir aquellas en las que la sustancia a testar es activa farmacológicamente, debido a la expresión del receptor o un epítipo. Pueden utilizarse modelos animales de enfermedad, tanto inducida como espontánea, animales transgénicos. Se debe obtener información sobre la relación dosis-respuesta, dosis tóxica y nivel al cual no se observa efecto adverso (NOAEL). Otro aspecto importante es la caracterización de la inmunogenicidad.

En resumen, los estudios de seguridad preclínica deberán incluir: farmacocinética y toxicocinética, vías metabólicas, estudios con dosis única y repetida, estudios de inmunotoxicidad, reproducción, fertilidad y desarrollo, genotoxicidad, carcinogenicidad y estudios de tolerancia local.

Como se ha comentado anteriormente, los cambios en el proceso de fabricación son de suma importancia, por lo que de producirse deberá ser establecida la comparabilidad entre los productos antes y después del cambio, tanto en los aspectos relacionados con la calidad, la seguridad y la eficacia del mismo. Para ello, **la EMA, también ha desarrollado guías que deberán tenerse en cuenta para contar con la autorización del producto que ha sufrido cambios en su proceso de fabricación**<sup>14</sup>. Los estudios de comparabilidad dependerán de los siguientes factores: la complejidad de la estructura molecular, el tipo de cambio o cambios introducidos en el proceso de fabricación y el impacto sobre la calidad del producto, su seguridad y eficacia.

La determinación de la comparabilidad está basada en una combinación de test analíticos, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos preclínicos y clínicos. La realización de estos últimos estudios se reserva a los casos en los que la relación entre la calidad del producto y la seguridad no está bien establecida y se han observado cambios en el producto tras la variación del proceso de fabricación. Estos cambios pueden estar relacionados con la calidad de producto final, así como la aparición de nuevas impurezas, naturaleza y nivel de conocimiento del producto

**La caracterización de las sustancias biotecnológicas o biológicas es indispensable y debe incluir la determinación de sus propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, grado de pureza y determinación de las impurezas.**

**Cualquier cambio en el proceso de fabricación debería conllevar un análisis del potencial impacto sobre la seguridad de estos productos**

(productos complejos, heterogeneidad, inmunogenicidad,...), existencia de datos preclínicos y clínicos de especial relevancia y que precisan de estudios de comparabilidad (impacto de posibles diferencias en la respuesta en distintos grupos de pacientes, cambios en la posología, vía de administración, ventana terapéutica estrecha, relación PK/PD con distribución y aclaramiento). Los tipos de estudios dependerán de la situación: estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, relación PK/PD, estudios de eficacia clínica, de seguridad, de inmunogenicidad y farmacovigilancia.

El tipo y extensión de los estudios serán variables y dependerá de diversos factores relacionados con la sustancia activa o el producto final, entre ellos: conocimiento de la molécula y de otros moléculas de la misma clase, estado de desarrollo de productos aún no autorizados, resultados obtenidos en los análisis de comparabilidad físico-químicos y biológicos y el uso clínico previsto.

A continuación se detallan los fundamentos y características de los estudios preclínicos y clínicos

**Necesidad de estudios preclínicos:** si existen evidencias que los estudios físico-químicos y biológicos, por si solos, no son suficientes para establecer la comparabilidad pre y post cambios en el proceso de fabricación (porque se evidencie diferencias entre los dos productos o por que los cambios en la fabricación son tales que la comparabilidad no puede establecerse exclusivamente en función de los datos de calidad). La comparabilidad de los productos pre y post cambio deberá realizarse de forma concurrente en el mismo estudio (para más detalle, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006)<sup>14</sup>.

**Necesidad y tipos de estudios clínicos:** dependerán del estado de desarrollo, el tipo de cambio introducido durante el desarrollo y el impacto sobre las propiedades del producto. Es importante tener en cuenta que a menudo estos cambios en la fabricación se producen durante el desarrollo del producto, antes de su autorización, o posteriormente.

**Estudios farmacocinéticos:** son esenciales en la pruebas de comparabilidad. No solo son necesarios datos sobre absorción y disponibilidad sino características de la

eliminación (aclaramiento y semivida de eliminación). Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos deben realizarse, preferentemente, de forma combinada.

**Estudios farmacodinámicos:** deben ser evaluados como parte de los estudios de comparabilidad farmacocinética. Es importante la identificación de marcadores de farmacodinamia primarios y secundarios, así como biomarcadores relacionados con la eficacia clínica. En caso de no existir biomarcadores que se relacionen directamente con la eficacia clínica o cuando los estudios de farmacodinamia fallan, es necesario el diseño de estudios clínicos de eficacia (donde se defina una variable de resultado de relevancia clínica).

Aunque se demuestre la eficacia clínica, pueden quedar dudas sobre la seguridad, por tanto será necesario extender la recopilación de datos sobre seguridad, definir nuevas variables de resultado sobre seguridad (en virtud de los posibles cambios introducidos durante el nuevo proceso). Dentro del proceso de autorización, será necesaria la presentación de un plan de gestión de riesgos o la actualización del existente.

Si bien en Europa la iniciativa y regulación de los medicamentos biotecnológicos depende fundamentalmente de la EMA, es importante recordar que las autoridades sanitarias de cada país son las que tienen la competencia sobre otros aspectos relacionados con la comercialización de estos fármacos. A las agencias nacionales les corresponde, entre otros, establecer sistemas adecuados de trazabilidad que aseguren una farmacovigilancia capaz de garantizar el uso clínico eficaz y seguro de los medicamentos. En España este cometido está asignado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que a través del centro de Información online de Medicamentos ofrece un listado actualizado de los medicamentos biológicos disponibles<sup>15</sup>.

## Resumen

Debido a la estructura heterogénea y el complejo proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos, antes de su aprobación siempre es primordial que exhiban amplios estudios preclínicos y clínicos, y también es mayor el número de filtros que deben superar en relación a los

**La EMA, ha desarrollado guías que deberán tenerse en cuenta para contar con la autorización del producto que ha sufrido cambios en su proceso de fabricación.**

parámetros para evaluar su eficacia, calidad y seguridad. Es imprescindible que las pautas y protocolos terapéuticos que impliquen

el uso de medicamentos biotecnológicos se ajusten a la normativa autorizada siguiendo sólidos principios científicos.

**Tabla 2:** Guía para la autorización de medicamentos biosimilares por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

CRITERIOS	REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN
Estudios Preclínicos	Estudios comparativos (in vitro o con animales) y toxicológicos
Evaluación Farmacodinámica	Comprobar la similitud y eficacia respecto al mecanismo de acción
Análisis Farmacocinético	Valoración comparativa de la posología, vía de administración, así como de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción
Ensayos Clínicos	Es necesario, en voluntarios, ampliar los estudios farmacocinéticos, y realizar también un ensayo de equivalencia con el biofármaco innovador de referencia, o un ensayo de tres brazos comparando con dicho producto de referencia y el placebo. Si es factible administrarlo por vía subcutánea e intravenosa, hay que realizar dos ensayos clínicos independientes
Extrapolación a otras indicaciones	Podría autorizarse, siempre que se analice específicamente el tipo de afección a tratar
Seguridad del fármaco	Debe ser demostrada, al menos, en un estudio de bioequivalencia con el biofármaco de referencia
Inmunogenicidad	En los ensayos clínicos se incluirán análisis basados en anticuerpos conformacionales e inmunoensayos, con el fin de intentar predecir la posible inmunorreactividad
Requisitos tras su aprobación	Programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos, imprescindibles tras su autorización, particularmente en los aspectos sobre seguridad y eficacia, así como valoración de la respuesta ante indicaciones extrapoladas

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferro A, Boyce M. Biological therapies: a long way on from Jenner. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:161-3.
2. Brown KR. The regulation of biological products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:502-5.
3. Honorato J. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:334-8.
4. CGCOF. Panorama de los Biofármacos en España. In: *Punto Farmacológico* nº 56; 2011.
5. Johnson IS. The trials and tribulations of producing the first genetically engineered drug. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:747-51.
6. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol.* 2004;22:1383-91.
7. Tejerina T, Medina U. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2012;10:233-8.
8. CGCOF. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares. *Panorama Actual del Medicamento.* 2013;37:503-8.
9. Brunko P. Community requirements relating to drugs derived from human blood and plasma. *Ann Pharm Fr.* 1994;52:89-98.
10. FDA. International Conference on Harmonisation; guidance on quality of biotechnological/biological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; availability. Notice. Food and Drug Administration, HHS. *Fed Regist.* 1998;63:50244-9.
11. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin Ther.* 2012;34:400-19.
12. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of The Council. ([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf))
13. Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:346-51.
14. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. CHMP/BMWP/101695/2006. (Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf))
15. Listado de Medicamentos No Sustituibles: Biológicos. (Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarNoSustituibles&tipo=1.>)