



Bogotá, 05 de mayo de 2016

2016-183

Doctor
FERNANDO RAMIREZ CAMPOS
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
Ciudad.



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL
Radicado No: 201642300887102
DEST: 2400 D. MEDICAMENTOS REM: AFIDRO
2016-05-11 14:11 Fol: 3 Anex: Desc Anex:
Consulte su trámite en <http://www.minsalud.gov.co> Cód vert: 30a39

Referencia: Comentarios consulta pública en la OMC del proyecto de Resolución por la cual se expide la "Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad de los medicamentos biológicos".

Apreciado Doctor Ramirez,

Para AFIDRO y sus afiliados es grato saber que el proyecto de Resolución esta en Consulta en la OMC "la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad de los medicamentos biológicos", De igual forma, apreciamos que el Ministerio haya contemplado y utilizado como elementos de referencia las guías de la FDA y la EMA para la elaboración de la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad de los medicamentos biológicos (proteínas terapéuticas) anexa a la resolución, así como el hecho que hayan tenido en cuenta los comentarios hechos en la consulta pública del año pasado.

A continuación, se plantean una preocupación específica en el articulado de la guía, texto que fue agregado a la Guía Capítulo IV. "recomendaciones para la mitigación del riesgo de inmunogenicidad en la fase clínica del desarrollo de proteínas terapéuticas" específicamente, "Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones"

.. "En el caso de las proteínas terapéuticas competidoras se requiere que la similaridad de la eficacia y seguridad sean claramente deducidas desde las características fisicoquímicas, la actividad biológica/potencia y los perfiles PK y/o PD del competidor y el producto de referencia o estándar farmacológico de referencia (en lo que se refiere a la fase de caracterización fisico-química).

Sin embargo, en circunstancias específicas, como en el caso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, los ensayos clínicos confirmatorios que incluyan la inmunogenicidad y seguridad clínica podrían llegar a no ser necesarios cuando la alta similaridad del competidor sea claramente deducida de las comparaciones fisicoquímicas, funcionales y de la actividad biológica/potencia entre el competidor y el producto o estándar de referencia. Esta última consideración aplicaría siempre y cuando el estado del arte y el avance tecnológico proporcionen respaldo científico suficiente" ...

Observación: En el último párrafo sugiere que en circunstancias específicas **no serán necesarios los ensayos clínicos de inmunogenicidad** y que se requerirá únicamente una prueba de inmunogenicidad sólo cuando existan diferencias fisicoquímicas con la molécula de referencia, dejando esta decisión a la discrecionalidad del evaluador, sin contar con parámetros claros frente lo que significa la alta similaridad, y sin brindar parámetros que definan cuales son las "circunstancias específicas", lo cual genera una incertidumbre al respecto.



Con relación a lo anterior, es importante señalar que la ausencia de diferencias fisicoquímicas entre el potencial biosimilar y la molécula de referencia, no implica una similitud clínica, ni en su inmunogenicidad, teniendo en cuenta que el proceso de producción del biosimilar potencial es realizado mediante ingeniería reversa, lo cual implica potenciales cambios en la manufactura, que por ende, van a impactar en la inmunogenicidad del producto final, la cual si no es cuantificada clínicamente, puede generar un impacto importante en el paciente

Por ello, consideramos que el perfil de inmunogenicidad clínica de los productos biológicos y biotecnológicos, es en gran medida impredecible, y que impacta la seguridad y eficacia de los mismos. Por esto, resulta riesgosa la poca claridad en cuanto al requerimiento de estudios clínicos de inmunogenicidad, debido a que factores relacionados tanto con la estructura farmacológica, como con el producto del medicamento, así como las diferencias en el producto que son difíciles o imposibles de detectar analíticamente pueden dar lugar a diferencias en la inmunogenicidad in vivo, que debería analizarse previamente a que el producto Biosimilar pueda llegar a un paciente, causando un potencial daño al mismo

Por lo que no debería concluirse que tasas similares de inmunogenicidad de un innovador biológico en relación a un biosimilar potencial, medidos en laboratorio, signifiquen necesariamente inmunogenicidad similar, siendo siempre necesarios los estudios clínicos de inmunogenicidad y la caracterización de cualquier ADAs confirmado con respecto al subtipo, el potencial de neutralización, cinética, etc.

Por otro lado llama la atención el punto 5 referente a la necesidad de incluir en el informe periódico de beneficios, evaluación de riesgos (PBRER)/ Reportes Periódico de Seguridad (PSUR) un análisis de los resultados de las pruebas de laboratorio clínico que incluya la valoración de anticuerpos antifármaco (Anti-Drug Antibodies, ADA por sus siglas en inglés) en el marco de un modelo pertinente y validado, de los eventos adversos asociados a la inmunogenicidad y datos agregados de consumo y de la población expuesta y además establece que la Sala Especializada podrá modificar el paquete de pruebas de laboratorio y la periodicidad de su realización

“Artículo 5. Vigilancia post-comercialización de eventos adversos. La vigilancia de los eventos adversos asociados a la inmunogenicidad, en el marco de las actividades de vigilancia post-comercialización, debe hacerse de acuerdo con lo establecido en el plan de gestión de riesgo del producto y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

Los titulares de registro sanitario, según el tipo de producto, deberán entregar al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, como parte de los informes periódicos de seguridad, un análisis de los resultados de pruebas de laboratorio clínico, que incluya la valoración de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en el marco de un modelo pertinente y validado, de los eventos adversos y datos agregados de consumo y de la población expuesta.

Las pruebas de laboratorio clínico y la periodicidad de la realización de las mismas deberán ser definidas e informadas por el solicitante de acuerdo con la aproximación de la evaluación clínica de la inmunogenicidad que este adopte. La Sala Especializada podrá modificar el paquete de pruebas de laboratorio y la periodicidad de su realización. La presentación de esta valoración y otros datos de seguridad post-mercadeo dependerán de los factores descritos en la guía anexa”.

Observación: En general se describe la valoración de pruebas de laboratorio en el análisis de los informes Periódicos de Seguridad: Sin embargo en la forma en que está redactado este párrafo se da a entender que la Sala Especializada podrá modificar el paquete de pruebas de laboratorio y la periodicidad de su realización



incluyendo la inclusión de un análisis de anticuerpos antifármaco (Anti-Drug Antibodies , ADA por sus siglas en inglés). Estos análisis no se practican actualmente en el país y en general se realizan como parte de los estudios clínicos pivotaes y no necesariamente para evaluar eventos adversos asociados a la inmunogenicidad. En general en los informes periodicos de seguridad se dan los datos que reflejan el porcentaje de pacientes cuyos análisis de anticuerpos antifármaco (Anti-Drug Antibodies , ADA por sus siglas en inglés) fueron considerados como positivos para los medicamentos biológicos lo que depende altamente de la sensibilidad y especificad de los análisis . Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos antifármaco (Anti-Drug Antibodies , ADA por sus siglas en inglés) puede ser influenciada por varios factores incluyendo el manejo de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente; lo que puede limitar la habilidad de llegar a conclusiones definitivas en cuanto a la relación entre la presencia de anticuerpos antifármaco (Anti-Drug Antibodies , ADA por sus siglas en inglés) y la medición de eficacia y seguridad clínicas.

Agradecemos nos hayan permitido emitir observaciones y esperamos que sean tenidos en cuenta nuestros comentarios, reiteramos nuestro compromiso de apoyar todas las medidas encaminadas a garantizar la seguridad de los medicamentos en beneficio de los pacientes.

Cordialmente,

GUSTAVO MORALES COBO
Presidente Ejecutivo-AFIDRO