

Respuestas a los comentarios recibidos Proceso de consulta ante la Organización Mundial del Comercio OMC

Denominación del proyecto normativo: " *Por la cual se expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad de los medicamentos biológicos.* "

Periodo de consulta: 26 de febrero - 26 de mayo de 2016

Fecha de elaboración: 2016-09-06

COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTA
<p>Post-marketing information in context of sanitary registration renewal Article 2 suggests that for the renewal of a sanitary registration, post marketing information must be provided on the exposed population, on adverse events that have occurred and an assessment of the immunogenicity that responds to the management and minimization of such adverse events should also be presented. It is unclear if information on the exposed population or on adverse events is to come from specific pharmacovigilance work that INVIMA has required sponsor to do post-approval or if this is to come from spontaneous adverse event reports by prescribing physicians. Furthermore, it is not clear where the assessment of the immunogenicity will come from and whether this means that immunogenicity assay data should be collected for all patients exposed to all protein therapeutics after approval. If this were the case, this would be a significant divergence from standard practices around the world.</p> <p>This latter point is connected to the aforementioned concerns arising in Article 5 with respect to ADA assessment in the post-marketing context and we therefore encourage revision of the text and further clarification on this point as well.</p>	<p>BIO</p>	<p>Respuesta 1 La información posterior a la comercialización en la población expuesta, relacionada con los eventos adversos que se han presentado y la evaluación de la inmunogenicidad deberá provenir del programa de Farmacovigilancia activa que defina el titular y a partir de los reportes espontáneos que realicen los prescriptores dentro del programa de farmacovigilancia.</p> <p>En lo relacionado con "¿Los datos del ensayo de inmunogenicidad deben recogerse para todos los pacientes expuestos a todas las proteínas terapéuticas después de la aprobación?", se debe hacer un seguimiento en la mayoría de las circunstancias teniendo en cuenta cada caso particular ya que la inmunogenicidad puede estar asociada al medicamento, a su mecanismo de acción o al paciente en particular. Para este seguimiento, se reitera la respuesta dada en la consulta pública nacional en el sentido de no se trata de un ensayo clínico postcomercialización obligatorio, sino que el requisito del cumplimiento de las Buenas Prácticas Farmacovigilancia, es decir se trata de informes de la vigilancia post-comercialización.</p> <p>De otra parte, se detecta que en el campo de aplicación del artículo 2° contiene incisos que si bien son importantes no hacen parte de dicho artículo, en tanto el campo de aplicación debe hacer alusión a las categorías de situaciones de hecho o de derecho y las personas o entidades a las que se aplica el acto administrativo de acuerdo al Decreto 1609 de 2015.</p> <p>Conforme a lo expuesto y para evitar confusión el campo de aplicación recae sobre registro nuevo y para las renovaciones, teniendo en cuenta que para el caso de registros de medicamentos biológicos que en la actualidad están siendo comercializados fueron otorgados con los requisitos del Decreto 677 de 1995, en este orden de ideas, se excluye el inciso segundo del artículo 2, teniendo en cuenta que lo contenido en él, se encuentra incluido en el anexo de la guía y en los artículos 3 y 4 (Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones para evaluación de cambios en el proceso de manufactura y Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad para evaluación de competidores respectivamente) del acto administrativo que contiene el proyecto de la guía para la evaluación de la inmunogenicidad. Así mismo, el inciso tercero del mencionado artículo, dada la</p>

Nota: no se recibieron comentarios de países.

<p><i>ADA Assessment in the Post-Marketing Context</i></p> <p>In particular, we are supportive of the Colombian Ministry of Health and Social Protection's requirement that post-approval immunogenicity assessments be conducted according to a risk-based management plan. (Article 5).</p> <p>There is, however, one area that needs clarification and possible revision. For example, <u>we are uncertain as to whether the Ministry seeks to have immunogenicity assessments, including the laboratory assessment of anti-drug antibodies (ADA), as part of normal pharmacovigilance.</u> We refer you to the use of the phrase "a periodic presentation" of ADA laboratory tests in the second paragraph of Article 5 and in the Guide of the Immunogenicity of the Biological Medicines (Therapeutic Proteins), section IV (Post-marketing surveillance). We do not know of any other regulatory agency that requires periodic or routine ADA assessment in the post-marketing time frame. Only in highly unique cases, extreme situations where due to the rarity and severity of a particular disease, are there circumstances in which ADA assessments may be recommended for patients in the post-marketing time frame. Notwithstanding, no health authority in the world mandates periodic or routine ADA assessment in the post-marketing time frame for all therapeutic proteins.</p> <p>Immunogenicity assessments are normally undertaken pre-approval because of their critical role in the safety and effectiveness of biological drugs. If there are specific reasons to continue those assessments in the post-marketing time frame, they need to be undertaken in the context of a clinical trial that has the usual standards (protocol, consent, specification of testing to be undertaken, specified number of patients, time frame, etc.). Otherwise, it is not possible for companies to obtain the needed information, patient consent, and blood samples upon which to do an ADA assessment. In addition, even if the company is fortunate enough to obtain the information and samples in a few cases, the ADA assessments will not be meaningful in relationship to the aggregate data about use of the biological drug in any exposed population.</p> <p>Therefore, ADA assessments as part of post-marketing surveillance will not obtain the information sought.</p> <p>We encourage a change in the Immunogenicity Guide to eliminate the periodic assessment of clinical laboratory tests and replace it with a statement that when warranted, additional clinical trials assessing immunogenicity may be required in the post-marketing time frame.</p>	<p>BIO</p>	<p>pertinencia se incluye dentro del artículo 5 (Vigilancia post-comercialización de eventos adversos), en este punto es importante aclarar que no se trata de un requisito nuevo.</p> <p>Respuesta 2</p> <p>En lo relacionado con "la Sala Especializada podrá modificar el paquete de pruebas de laboratorio y la periodicidad de su realización", se aclara que es el INVIMA quien a partir de los resultados de la vigilancia post-comercialización quien podría modificar la batería de ensayos y la periodicidad de su realización, dependiendo de la situación particular, como está definido en el contenido del proyecto de acto administrativo.</p> <p>En cuanto a la valoración rutinaria de ADA para la vigilancia postcomercialización de eventos adversos, se reitera la respuesta dada en la consulta pública nacional en el sentido de no se trata de un ensayo clínico postcomercialización obligatorio, sino que el requisito hace parte de los informes periódicos de seguridad y del cumplimiento de las Buenas Prácticas Farmacovigilancia. Para ello, se debe considerar como la relevancia biológica, y adicionalmente tal como lo establece la guía de la EMA "guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins" de 2007, tomada como referente para la construcción de la presente guía, tener en cuenta lo siguiente:</p> <p><i>"La inmunogenicidad siempre debe abordarse en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), teniendo en cuenta los riesgos identificados durante el desarrollo de productos, y los riesgos potenciales y las consecuencias de una respuesta inmune no deseada a los pacientes (...). La extensión de los datos de inmunogenicidad que se pueden obtener durante el programa de desarrollo clínico de un producto derivado de la biotecnología antes de la aprobación depende de la tasa de eventos, impulsado tanto por el potencial inmunogénico de la proteína y la rareza de la enfermedad.</i></p> <p><i>Por lo tanto, las pruebas de inmunogenicidad más sistemática podrían llegar a ser necesario después de la autorización de comercialización, y puede ser incluido en el Plan de Gestión de Riesgos.</i></p> <p><i>La amplitud de los datos de inmunogenicidad que debe recogerse en el entorno posterior a la comercialización dependerá de diversos factores, entre ellos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Factores relacionados con la enfermedad como su prevalencia, vulnerabilidad de los pacientes, disponibilidad de alternativas terapéuticas, duración de los tratamientos, etc.</i> • <i>Los hallazgos de inmunogenicidad pre-comercialización, incluyendo el impacto sobre la seguridad y eficacia.</i> • <i>La experiencia de inmunogenicidad con proteínas terapéuticas similares o de la misma clase terapéutica, incluyendo las proteínas producidas con procesos de producción semejantes."</i>
---	------------	--

Nota: no se recibieron comentarios de países.

		Finalmente, se aclara que la evaluación y caracterización de la inmunogenicidad la valoración de anticuerpos anti-fármaco (ADA), no es la única medida, sino que es una de las que se pueden aplicar, siendo la más conocida. La valoración que se aplique dependerá del tipo de producto.
<p>Llama la atención el punto 5 referente a la necesidad de incluir en el informe periódico de beneficios, evaluación de riesgo (PBRER)/ reportes periódicos de seguridad (PSUR) un análisis de los resultados de las pruebas de laboratorio clínico que incluya la valoración de anticuerpos antifármaco (Anti-Drugs Antibodies, ADA por sus siglas en ingles) en el marco de un modelo pertinente y validado, de los eventos adversos asociados a la inmunogenicidad y los 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. 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 (sic) de un análisis de anticuerpos antifármaco (Anti-Drugs Antibodies, ADA por sus siglas en ingles). 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.</p> <p>En general en los informes periódicos de seguridad se dan datos que reflejan el porcentaje de pacientes cuyos análisis anticuerpo antifármaco (Anti-Drugs Antibodies, ADA por sus siglas en ingles) fueron considerados como positivos para los medicamentos biológicos lo que depende altamente de la sensibilidad y especificidad de los análisis. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos antifármaco (Anti-Drugs Antibodies, ADA por sus siglas en ingles) 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 anticuerpos antifármaco (Anti-Drugs Antibodies, ADA por sus siglas en ingles) y la medición de eficacia y seguridad clínicas.</p>	AFIDRO	Ver Respuesta 2
<p><u>Clinical immunogenicity profile of biologic products is unpredictable from pre-clinical studies</u></p> <p>Furthermore, we would like to again address a concern with respect to the Guide of the</p>	BIO	<p>Respuesta 3</p> <p>Se reitera la respuesta dada en la consulta pública nacional en el sentido que de acuerdo con el estado actual de la ciencia, la inmunogenicidad debe medirse con estudios clínicos. En un futuro, una</p>

Nota: no se recibieron comentarios de países.

<p>Immunogenicity of the Biological Medicines, section IV (Scope of clinical immunogenicity studies when comparisons are made). The final paragraph of this section on page 12 of the Guideline (paragraph beginning with the word “however”) states that in certain circumstances clinical trials may not be necessary when the physiochemical, functional, bioactivity and potency comparisons clearly demonstrate a high degree of similarity of a competitor biologic (biosimilar) to the reference product standard. The last sentence of this paragraph states that this consideration, namely not requiring clinical trials for biosimilars, will only apply when the state of the art provides sufficient scientific support.</p> <p>BIO would like to remind the Ministry of Health that the clinical immunogenicity profile of biologic products is still largely unpredictable from pre-clinical studies. Immunogenicity should therefore be studied in the clinic for all new biologic products, including for intended copies of existing products. Differences in immunogenicity can result in differences in safety and efficacy in ways that cannot be predicted without clinical testing – even the most sophisticated analytical testing still has significant limitations particularly with respect to qualitative and quantitative comparisons of higher-order aggregates that may possibly be associated with some immunogenicity risks, for example. BIO, therefore, cautions the Ministry of Health and INVIMA that reliance on alternate non-clinical, in vitro, and/or in silico immunogenicity models is not supported by current science, and is in contradiction to the advice of the referenced FDA and EMA guidelines.</p>		<p>vez exista mayor información científica, la inmunogenicidad podría ser deducida de otra clase de estudios y modelos predictivos.</p>
<p>En el último párrafo sugiere que en circunstancias específicas no serán necesarios los ensayos clínicos de inmunogenicidad y que requerirá únicamente una prueba de inmunogenicidad solo cuando existan diferencias fisicoquímicas con la molécula de referencia, dejando esta decisión a 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 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 similitud clínica, ni e 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 en el paciente. Por ello, consideramos que el perfil de inmunogenicidad de los productos biológicos y biotecnológicos es en gran medida impredecible, y que impacta la seguridad y la 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</p>	<p style="text-align: center;">AFIDRO</p>	<p style="text-align: center;">Ver Respuesta 3</p>

Nota: no se recibieron comentarios de países.

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 daño potencial al mismo.

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