

Doctor
HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Secretario Técnico de la CNPMDM
Carrera 13 No. 32-76
Correos electrónico: hcastroj@minsalud.gov.co, circ_cnpmdm@minsalud.gov.co.

Bogotá, 28 de agosto de 2017

Asunto: Comentarios de Productos Roche S.A. al Proyecto de Circular 03 de 2017

Respetado Doctor Castro,

Atendiendo el proceso de consulta pública del proyecto de Circular 03 de 2017, "Por la cual se incorporan unos medicamentos al régimen de control directo con fundamento en la metodología de la Circular 03 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, se fija su Precio Máximo de Venta y se dictan otras disposiciones", el cual empleó como período de referenciación desde el 1 de abril de 2016 hasta el 31 de marzo de 2017; me permito allegar los siguientes comentarios una vez revisada la respuesta pública emitida por el Ministerio de Salud con fecha 17 de agosto de 2017 y la ficha técnica publicada el 18 de agosto:

1. Incorporación de medicamentos a control directo – Artículo 1

Se observó que en el borrador de la Circular 03/2017 publicada el 18 de agosto, se incluyó en el régimen de control directo, el medicamento Gazyva identificado por el mercado relevante número 156. No obstante, al revisar la ficha técnica soporte de la Circular se evidencia que el PRN (\$11.272.267,00) es menor al PRI (\$12.013.040,62), siendo por ende un medicamento que según la Circular 03 de 2013 en su artículo 18, no cumple con los criterios para ser incluido al régimen de control directo y debe por ende, excluirse. Adicionalmente, solicitamos la publicación de la información de precios que fue utilizada para calcular el precio de referencia nacional para este medicamento.

NO.	ID MERCADO	CUM	MEDICAMENTO	TITULAR	PRECIO DE REFERENCIA INTERNACIONAL	PRECIO PROMEDIO COLOMBIA	PARTICIPACION MAYOR AL 10	¿Es regulado?
1	156	20065694-1	Gazyva 1000 mg - polvo para reconstituir/solución/suspensión inyectable x 1	F. Hoffman - La Roche Ltd	\$12.013.040,62	\$11.272.267,00	SI	NO

2. Actualización de los precios máximos de venta de medicamentos incorporados al régimen de control directo en anteriores Circulares en aplicación de la metodología de la Circular 03 de 2013 – Artículo 2

- a. El borrador de Circular 03/2017 publicado el 18 de agosto actualizó el precio máximo de venta para el medicamento Cellcept 500 mg identificado por el mercado relevante número 111. No obstante, al revisar la ficha técnica soporte de la Circular se evidencia que el PRN es menor al PRI en todas las presentaciones referenciadas siendo por ende un medicamento que según la Circular 03 de 2013 en su artículo 18, no cumple con los criterios para ser incluido al régimen de control directo y debe por ende, excluirse.

NO.	ID MERCAD	CUM	MEDICAMENTO	TITULAR	PRECIO DE REFERENCIA INTERNACIONAL	PRECIO PROMEDIO COLOMBIA	PARTICIPACION MAYOR AL 10	¿Es regulado?
18	111	216049-3	Cellcept 500 mg - tabletas/cápsulas de liberación no modificada - x 50	F. Hoffman - La Roche Ltd	\$250.886,88	\$250.814,00	SI	NO

- b. El medicamento Valixa identificado con el ID 56 y mercado relevante 41 presenta las siguientes inconsistencias:
 - i. Debe corregirse la denominación del medicamento, ya que no es Valixa 5000 mg sino 50 mg.
 - ii. La referenciación de Valixa 50 mg - gránulos (ID 56) fue realizada con base en la referenciación internacional de Valixa 450 mg - tableta (ID 55), lo cual es un error técnico al ser formas farmacéuticas diferentes y afecta el precio final de mercado. Por lo tanto, solicitamos la revisión y corrección del mismo.

3. Diferenciación de mercados relevantes tocilizumab y trastuzumab

La respuesta pública a nuestra solicitud reiterada de diferenciar los mercados relevantes de tocilizumab y trastuzumab fue la siguiente: *"En el caso tocilizumab y trastuzumab por el contrario, una vez simuladas las condiciones habituales de administración en un paciente promedio, no se encontraron diferencias ostensibles en, cuanto a la dosificación relacionadas con las vía de administración antes descritas, razón por la cual se mantiene la conformación inicial del mercado relevante para efectos del análisis correspondiente"*. A lo cual, nos permitimos ratificar nuestra solicitud y realizar las siguientes observaciones:

- a. Herceptin S.C. y Herceptin I.V. farmacológicamente cuentan con el mismo ATC5 pero diferentes formas farmacéuticas dado que la formulación subcutánea es una solución, en tanto, la intravenosa es un polvo liofilizado para inyección. Por lo tanto, de acuerdo al artículo 22 de la Circular 03 de 2013: *"En el caso de los medicamentos que se venden bajo fórmula médica, conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC5 e igual forma farmacéutica (ATC5 FF)"*, este criterio no se cumple en el caso de Herceptin IV y Herceptin SC, por lo que sus mercados relevantes deben separarse. Sumado a lo anterior se adjunta evidencia del aporte terapéutico diferencial de Herceptin IV y Herceptin SC para el paciente en

términos de su bienestar, de la eficiencia en el uso de los recursos asignados a la atención y de la garantía de seguridad y eficacia sustentada en la evidencia adjunta (Anexo 1 y 3).

- b. El artículo 23, numeral c de la Circular 03 de 2013 señala que *“Podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF y sustitutos terapéuticos entre sí, tengan particulares formas farmacéuticas y/o sistemas de administración que representen un aporte terapéutico en términos e costo-efectividad y/o bienestar para el paciente, que ameriten diferenciarlos de los demás medicamentos sustitutos del mismo ATC5-FF”*. Vale la pena resaltar que el producto Actemra® IV (tocilizumab intravenoso) y Actemra® SC (tocilizumab subcutáneo), cumple con esta excepción y por lo tanto, las presentaciones IV y SC deben pertenecer a mercados relevantes distintos, dado que a pesar de tener igual ATC5-FF, sus sistemas de administración son diferentes y generan un aporte terapéutico diferencial al paciente en términos de su bienestar e impacto en calidad de vida, al igual que en la optimización de los costos directos de aplicación y tiempo requerido del personal en salud y del paciente (Anexos 2 y 4).
- c. El criterio para rechazar la diferenciación con base en que *“No se encontraron diferencias ostensibles, en cuanto a la dosificación relacionadas con las vías de administración”* es muy subjetivo, no sustentado en evidencia científica y desconoce las excepciones consagradas en la Circular 03/2013 en su artículo 23, numeral c, las cuales se fundamentan en la demostración diferencial de *“aporte terapéutico en términos e costo-efectividad y/o bienestar para el paciente, que ameriten diferenciarlos de los demás medicamentos sustitutos del mismo ATC5-FF”*.
- d. Solicitamos se publique el reporte del análisis técnico realizado simulando las condiciones habituales de administración en un paciente promedio para concluir que *“No se encontraron diferencias ostensibles, en cuanto a la dosificación relacionadas con las vías de administración”* de las moléculas en cuestión.
- e. La información para prescribir sustentada en los registros sanitarios vigentes de los productos: 1) Herceptin® IV (trastuzumab intravenoso) y Herceptin® SC (trastuzumab subcutáneo) y 2) Actemra® IV (tocilizumab intravenoso) y Actemra® SC (tocilizumab subcutáneo) refieren sólidas y claras diferencias que generan esquemas de dosificación diferentes y no intercambiables (Anexos 1 y 2):

Tabla 1. Diferencias entre Trastuzumab SC vs IV (Anexo 1)

Parámetro	Herceptin® SC	Herceptin® IV
Forma farmacéutica	Solución	Polvo liofilizado
Tecnología de dispersión y absorción	Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)*: se clasifica con un nuevo excipiente.	n/a

	<p>Halozyne Therapeutics Inc. desarrolló una forma humana de hialuronidasa PH20 (rHuPH20) que pasa por un proceso mejorado de manufactura para ser parte del producto Herceptin®.</p> <p>No tiene efecto terapéutico</p> <p>Efecto transitorio y reversible</p>	
Dosis de carga	No requiere	De acuerdo al peso: 8 mg/kg (régimen c/3 semanas); 4 mg/kg (régimen semanal)
Dosis de mantenimiento	Dosis fija: aplicación de vial de 600 mg cada 3 semanas para todos los pacientes	De acuerdo al peso: 6 mg/kg (régimen c/3 semanas); 2 mg/kg (régimen semanal)
Tiempo requerido para la administración	2- 5 minutos	30-90 minutos
Necesidad de línea IV	No	Si
Presentaciones Comerciales	Vial de 600mg/5mL lista para inyectar	<p>Vial de 150 mg Unidosis</p> <p>Vial de 440mg Multidosis</p> <p>Requieren ser reconstituidas</p>

*. La administración subcutánea de grandes volúmenes está restringida por la estructura fisiológica de la capa subcutánea que contiene una matriz de fibras de ácido hialurónico y fibras de colágeno que limitan la administración a cantidades menores de 1ml. El ácido hialurónico se rompe por un proceso enzimático con hialuronidasa en condiciones normales. La Hialuronidasa Humana Recombinante (rHuPH20) causa temporalmente, una degradación local del ácido hialurónico, lo cual resulta en un incremento temporal en el área de dispersión local subcutánea, permitiendo la administración de grandes volúmenes de fluidos y posibilitando que después de la administración SC, el tejido regrese a su estructura normal.

Tabla 2. Diferencias entre Tocilizumab SC vs IV (Anexo 2)

Parámetro	Actemra® SC	Actemra® IV
Forma farmacéutica	Solución	Solución
Tecnología de dispersión	Mezcla de proteínas para facilitar la absorción	n/a

Dosis	Dosis fija independiente del peso del paciente: 162 mg una vez por semana	8 mg/kg cada 4 semanas
Tiempo requerido para la administración	~ 5 minutos	60 minutos
Necesidad de línea IV	No	Si

f. Evidencia de farmacocinética de las moléculas en cuestión:

i. *Trastuzumab S.C. vs I.V (Anexo 1):*

En el estudio de fase III BO22227, se comparó la farmacocinética del trastuzumab administrado en una dosis fija de 600 mg de Herceptin S.C. en vial cada 3 semanas con la de Herceptin I.V. administrado en una dosis de carga de 8 mg/kg seguida por dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. Los resultados farmacocinéticos correspondientes a la covariable de valoración principal farmacocinética, la concentración valle de trastuzumab antes de administrar la dosis del ciclo 8, demostraron la ausencia de inferioridad en cuanto a la exposición al trastuzumab en el grupo de Herceptin S.C. tratado con una dosis fija de 600 mg cada 3 semanas, en comparación con el grupo de Herceptin I.V. tratado con una dosis ajustada en función del peso cada 3 semanas. El análisis de los valores de la concentración sérica valle de trastuzumab en el ciclo 1 confirmó que no es preciso administrar una dosis de carga cuando se utilice Herceptin S.C. en una dosis fija de 600 mg, a diferencia de lo que ocurre cuando se utiliza Herceptin I.V. en una dosis en función del peso.

La media de la concentración de trastuzumab observada durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de valoración previo a la dosis del ciclo 8, fue mayor en el grupo de Herceptin S.C. que en el grupo de Herceptin I.V., siendo la media de los valores observados de 78,7 µg/ml (desviación estándar [DE]: 43,9 µg/ml) en comparación con 57,8 µg/ml (DE: 30,3 µg/ml). Durante la fase de tratamiento adyuvante, en el momento de valoración previo a la dosis del ciclo 13, la media de los valores observados de la concentración valle de trastuzumab fue de 90,4 µg/ml (DE: 41,9 µg/ml) y 62,1 µg/ml (DE: 37,1 µg/ml) en los grupos de Herceptin S.C. y Herceptin I.V., respectivamente. Aunque se alcanzan casi concentraciones en equilibrio con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. aproximadamente en el ciclo 8, las concentraciones de trastuzumab observadas con Herceptin S.C. tendieron a aumentar ligeramente hasta el ciclo 13. La media de la concentración valle de trastuzumab observada antes de administrar la dosis del ciclo 18 fue de 90,7 µg/ml, similar a la del ciclo 13, lo que indica que no aumentó más después del ciclo 13.

La mediana del T_{máx} después de la administración de Herceptin S.C. del ciclo 7 fue de aproximadamente 3 días, con una gran variabilidad (intervalo: 1-14 días). Tal como se preveía, la media de la C_{máx} fue menor en el grupo de Herceptin S.C. (149 µg/ml) que en el grupo de Herceptin I.V. (valor al final de la infusión: 221 µg/ml).

La media del ABC₀₋₂₁ días observada después de administrar la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 10% mayor con Herceptin S.C. que con Herceptin I.V.; la media del

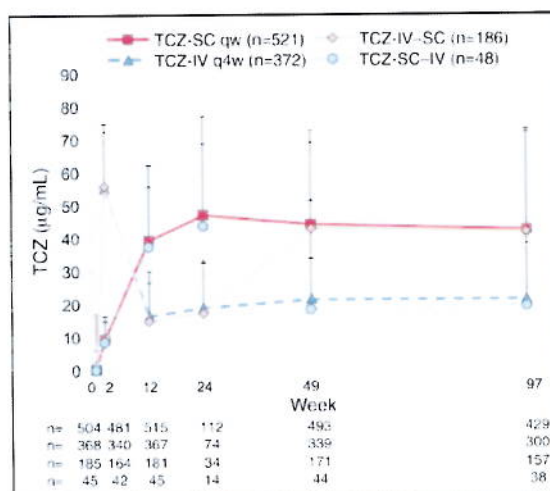
ABC fue de 2.268 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{día}$ y 2.056 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. Con Herceptin I.V. y Herceptin S.C., el peso influyó en la concentración valle y en el ABC0-21 días del trastuzumab antes de administrar la dosis. En pacientes con un peso inferior a 51 kg (percentil 10), la media del ABC del trastuzumab en el estado de equilibrio después de administrar la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 80% mayor con Herceptin S.C. que con Herceptin I.V., mientras que en el grupo de mayor peso, superior a 90 kg (percentil 90), la media del ABC en el estado de equilibrio fue un 20% inferior después del tratamiento con Herceptin S.C. que después del tratamiento con Herceptin I.V. En los distintos subgrupos de peso, los valores de la concentración y el ABC0-21 días del trastuzumab antes de administrar la dosis en las pacientes que recibieron Herceptin S.C. fueron comparables o superiores a los observados en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. Los análisis de regresión logística múltiple no evidenciaron ninguna correlación de la farmacocinética del trastuzumab con la eficacia (RCap) o la seguridad (reacciones adversas); no es preciso ajustar la dosis en función del peso.

ii. Tocilizumab S.C. vs I.V:

Los perfiles de farmacocinética de Tocilizumab varían de acuerdo a las vías de administración. En el estudio SUMMACTA se describe que los niveles en el suero aumentan más rápidamente en el grupo de Tocilizumab subcutáneo que en el grupo que lo recibe por vía Intravenosa. En la semana 12 se alcanza el máximo nivel, permaneciendo en un nivel estacionario en cada uno de los grupos. En el grupo que recibió la presentación subcutánea esta concentración es 5 veces mayor a los niveles basales y en la intravenosa 2 veces mayor. En la semana 24, la concentración estacionaria para el grupo que recibió 162 mg S.C. fue de 42 (± 27.4) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y para los que recibieron 8 mg/kg/cada 4 semanas de I.V. fue de 18 (± 14.2) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Figura 1). (Anexo 5).

Estas diferencias farmacocinéticas explicarían por qué es necesario mantener una dosis diferente para cada presentación, que permita garantizar la respuesta clínica similar en tiempo con las dos vías de administración, así como otros beneficios tales como la disminución rápida de la proteína C reactiva. (Anexo 5 y 6).

Figura 1. Farmacocinética: niveles de Tocilizumab en suero SC vs IV a las 24 y 97 semanas de seguimiento (Anexo 5).



- g. Debido a la evidencia científica y a la práctica clínica, combinar los datos de las formulaciones S.C. e I.V. por unidad mínima de concentración en cada mercado relevante para el cálculo del Precio de Referencia Nacional (PRN) y para el Precio de Referencia Internacional (PRI) es incorrecto, ya que clínicamente las dosis fijas de las formulaciones S.C. no son equiparables con las I.V. (formulación dependientes del peso). Lo anterior, acarrea un riesgo de sub o sobredosificación con el correspondiente riesgo en la respuesta clínica del paciente, y los consecuentes compromisos en términos de seguridad y eficacia como se puede evidenciar a continuación para Actemra® IV (tocilizumab intravenoso) y Actemra® SC (tocilizumab subcutáneo); y para Herceptin® IV (trastuzumab intravenoso) y Herceptin® SC (trastuzumab subcutáneo).

Actemra® (Tocilizumab)	Peso de paciente (Kg)			
	40 kg	60 Kg	80 Kg	100 Kg
Dosis requerida IV (mg totales) – Dosis dependiente del peso	320 mg	480 mg	640 mg	800 mg
Viales IV requeridos	4 x 80 mg	2 x 200 mg 1 x 80 mg	2 x 200 mg 3 x 80 mg	4 x 200 mg
Dosis requerida SC (mg totales) – Dosis independiente del peso	162 mg	162 mg	162 mg	162 mg
Viales SC requeridos	1 vial	1 vial	1 vial	1 vial

Herceptin® (Trastuzumab)	Peso de paciente (Kg)			
	40 kg	60 Kg	80 Kg	100 Kg
Dosis de Carga IV Ciclo 1 (mg totales) – Dosis dependiente del peso	320 mg	480 mg	640 mg	800 mg
Viales Herceptin IV requeridos	1 Vial de 440mg	1 vial de 440mg y 1 vial de 150mg	1 vial de 440mg y 2 viales de 150mg	2 viales de 440mg
Dosis de mantenimiento IV Ciclo 2 en adelante (mg totales) – Dosis dependiente del peso	240	360	480	600

Viales Herceptin IV requeridos	2 viales x 150 mg	1 vial x 440 mg	1 vial x 440 mg 1 vial x 150 mg	1 vial x 440 mg 2 vial x 150 mg
Dosis requerida SC (mg totales) Ciclo 1 en adelante – Dosis independiente del peso	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
Viales Herceptin SC requeridos	1 vial de 600mg	1 vial de 600mg	1 vial de 600mg	1 vial de 660mg

- h. Nuestra solicitud respetuosa es que no se comparen por miligramo los precios de las formulaciones intravenosas y subcutáneas, sino que se referencien independientemente por mercados relevantes diferentes, con base en los argumentos relacionados en los puntos anteriores, y así evitar que los precios referenciados se vean afectados a la baja o al alza sin un sustento adecuado.

Agradecemos su gentil atención y estaremos pendientes de su respuesta.

Atentamente,

Productos Roche S.A.



Carlos Eduardo Estrada Escobar
Gerente General

ANEXOS:

Anexo 1. Información para Prescribir (IPP) Herceptin (Trastuzumab).

Anexo 2. Información para Prescribir (IPP) Actemra (Tocilizumab).

Anexo 3. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, et al. Cancer Med. 2016 Mar;5(3):389-97.

Anexo 4. Organizational and Management Impact Analysis of Using the New Subcutaneous Formulation of Tocilizumab in Selected Italian Rheumatology Centers. S. Ravera, R. Tomic, S. Adami, O. Viapiana, D. Paolini, L. Bianchino, M. Canciani, M. Farina, G. Ciancio, M. Govoni. 2014. (Poster PMS62 presentado en ISPOR 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, 10 Noviembre 2014).

Anexo 5. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA) Ann Rheum Dis 2015;0:1-7.

Anexo 6. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). Ann Rheum Dis. 2014;73(1):69-74.