

Doctora
CAROLINA GÓMEZ MUÑOZ
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Secretaría Técnica de la CNPMDM
Carrera 13 No. 32-76
Correos electrónico: circ_cnpmdm@minsalud.gov.co

Bogotá, 20 de octubre de 2017

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

Respetada Doctora Carolina,

Atendiendo el proceso de consulta pública del proyecto de Circular 03 de 2017 publicado el 13 de octubre 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"*; me permito allegar los siguientes comentarios una vez revisada la respuesta pública emitida por el Ministerio de Salud, al igual que el concepto técnico sobre la solicitud de diferenciación de mercados relevantes.

El concepto técnico del 13 de octubre de 2017, a nuestra solicitud reiterada de diferenciar los mercados relevantes de tocilizumab y trastuzumab, concluyó lo siguiente: *"Es necesario separar el mercado relevante para el principio activo Rituximab, en dos grupos que reconozcan las diferencias encontradas entre las presentaciones para ser administradas por vía I.V. y S.C. Se debe mantener agrupadas las presentaciones para administración vía I.V. y S.C. del principio activo Trastuzumab, al no evidenciar diferencias demostrativas entre la sustituibilidad terapéutica o económica entre estas. Se debe mantener agrupadas las presentaciones para administración vía I.V. y S.C. del principio activo Tocilizumab, al no evidenciar diferencias demostrativas entre la sustituibilidad terapéutica o económica entre estas"*. A lo cual, nos permitimos disenter y ratificamos los argumentos científicos, económicos y de aporte diferencial para el paciente remitidos en la comunicación enviada a su despacho el pasado 28 de agosto (Anexo 1) y en consonancia, adicionamos las siguientes observaciones:

- Combinar los datos de las formulaciones S.C. e I.V. por unidad mínima de concentración en un mercado relevante para el cálculo del Precio de Referencia Nacional (PRN) y para el Precio de Referencia Internacional (PRI) es técnicamente incorrecto, debido a que se desconoce el artículo 22 y las excepciones planteadas en el artículo 23 numeral c de la Circular 03 de 2013; sumado a lo anterior, clínicamente las dosis fijas de las formulaciones S.C. no son equiparables con las I.V.

- Las formulaciones subcutáneas son producto de un proceso biotecnológico diferente a las formulaciones intravenosas que permite agregar calidad de vida al paciente al disponer de dosis fijas de aplicación independientes del peso, y en tiempos de aplicación sustancialmente reducidos en comparación con las formulaciones I.V. (Anexos 2, 4 y 11 para trastuzumab, y Anexos 3, 5 y 12 para tocilizumab). Por lo tanto, para los dos medicamentos (Actemra® IV (tocilizumab intravenoso) y Actemra® SC (tocilizumab subcutáneo); y para Herceptin® IV (trastuzumab intravenoso) y Herceptin® SC (trastuzumab subcutáneo) es crítico que su dosificación y administración se realicen de acuerdo a los parámetros diferenciales, independientes y no intercambiables definidos en los estudios clínicos que soportan científicamente su seguridad y eficacia (Anexos 2, 3, 6-10). De lo contrario, el considerar que con intercambiables o sustituibles por unidad mínima de concentración acarrea un riesgo inminente de sub o sobredosificación con el correspondiente riesgo en la respuesta clínica del paciente, como puede visualizarse en la comparación que se presenta a continuación donde para un mismo peso de paciente y con la dosis aprobada para el tratamiento, la relación de miligramos totales requeridos en formulación IV o SC puede llegar a diferir hasta en un 50%.

** Información para cálculo de costo de tratamiento:

a) Actemra®

ACTEMRA	Fuente	Precio	Canal
ACTEMRA SOLUCIÓN INYECTABLE 162MG/0.9ML x1 vial	SISMED Q2 - 2017	\$ 579.012	Comercial
ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSION 80 MG/4ML	Circular 01 de 2017	\$ 379.995	Institucional
ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSION 200 MG/10ML	Circular 01 de 2017	\$ 949.987	Institucional

Nota: El registro sanitario de Actemra 400 mg/20 mL no está vigente, por lo cual no se consideró en la estimación de costos de tratamiento.

Datos Generales del Producto

Expediente	20002628	Nombre producto	ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 400 MG/20ML				
Registro Sanitario	INVIMA 2009M-0009525	Vencimiento	2019/05/14	Modalidad	IMPORTAR Y VENDER	Estado Registro	Cancelado
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO.						

b) Herceptin®

HERCEPTIN	Fuente	Precio	Canal
HERCEPTIN SOLUCION INYECTABLE 600MG/5ML (SISMED) SC	SISMED Q2 - 2017	\$ 4.164.805	Comercial
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 MG IV (Regulado)	Circular 01 de 2017	\$ 4.693.285	Institucional
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 150MG IV (SISMED)	SISMED Q1 - 2017	\$ 1.404.170	Comercial



COMPARACIÓN MILIGRAMOS TOTALES, VIALES Y COSTO DEL TRATAMIENTO POR PACIENTE CON PARA ACTEMRA® IV (TOCILIZUMAB INTRAVENOSO) Y ACTEMRA® SC (TOCILIZUMAB SUBCUTÁNEO)

Duración de tratamiento	Variables	ACTEMRA® TOCILIZUMAB SC (Dosis: 1 vial 162 mg/semana)			ACTEMRA® TOCILIZUMAB IV (Dosis: 8 mg/ kg mensual)		
		40 kg	70 Kg	100 Kg	40 kg	70 Kg	100 Kg
Semanal	Mg totales	162	162	162			
	Viales	1	1	1	NA	NA	NA
	Costo por semana	\$ 579.012	\$ 579.012	\$ 579.012			
Mensual	Mg totales	648	648	648	320	560	800
	Viales	4	4	4	4 x 80 mg	2 x 200 mg 2 x 80 mg	4 x 200 mg
	Costo por mes	\$ 2.316.048	\$ 2.316.048	\$ 2.316.048	\$ 1.519.980	\$ 2.659.965	\$ 3.799.950
Dos meses	Mg totales	1296	1296	1296	640	1120	1600
	Viales	8	8	8	8 x 80 mg	4 x 200 mg 4 x 80 mg	8 x 200 mg
	Costo en 2 meses	\$ 4.632.096	\$ 4.632.096	\$ 4.632.096	\$ 3.039.960	\$ 5.319.930	\$ 7.599.900



COMPARACIÓN MILIGRAMOS TOTALES, VIALES Y COSTO DEL TRATAMIENTO POR PACIENTE CON PARA HERCEPTIN® IV (TRASTUZUMAB INTRAVENOSO) Y HERCEPTIN® SC (TRASTUZUMAB SUBCUTÁNEO)

Duración de tratamiento	Variables	HERCEPTIN® (Trastuzumab) SC (Dosis estándar: 600 mg/3 semanas, No tiene dosis carga)			HERCEPTIN® (Trastuzumab) IV (Dosis carga: 8 mg/Kg c/3 semanas - Dosis mantenimiento: 6 mg/Kg c/3 semanas)		
		40 kg	70 Kg	100 Kg	40 kg	70 Kg	100 Kg
Ciclo 1	Mg totales	600	600	600	320	560	800
	Viales	1	1	1	1 x 440 mg 1 x 150 mg	1 x 440 mg 1 x 150 mg	2 x 440 mg
	Costo por dosis carga	\$ 4.164.805	\$ 4.164.805	\$ 4.164.805	\$ 4.693.285	\$ 6.097.455	\$ 9.386.570
	Mg totales	600	600	600	240	420	600
Ciclo 2	Viales	1	1	1	2 x 150 mg	1 x 440 mg	4 x 150 mg
	Costo por ciclo	\$ 4.164.805	\$ 4.164.805	\$ 4.164.805	\$ 2.808.340	\$ 4.693.285	\$ 7.501.625
	Mg totales	10800	10800	10800	4400	7700	11000
	Viales	18	18	18	1 x 440 mg 34 x 150 mg	18 x 440 mg 1 x 150 mg	2 x 440 mg 68 x 150 mg
18 Ciclos	Costo en 18 ciclos	\$ 74.966.485	\$ 74.966.485	\$ 74.966.485	\$ 52.435.065	\$ 85.883.302	\$ 104.870.130

Productos Roche S.A.

Pharma Division
Carrera 44 No. 20-21

General Management

Tel. +57 1 417 8879
carlos.estrada@roche.com

- Por lo anterior, diferimos del concepto técnico remitido por el Ministerio de Salud el cual señala que *"De acuerdo a los esquemas de dosificación planteados por la casa productora, al realizar un análisis de los mismos, en relación a los mg que se debe usar por paciente promedio (70 Kg.) en esquemas de tiempo comparables, se obtienen relaciones cercanas a 1 (no hay diferencias sustanciales)"*. Como se puede apreciar en el análisis de los esquemas de dosificación simulados por el Ministerio de Salud en el concepto técnico, existen diferencias significativas no solo en relación a los mg que se requerirían para un paciente promedio de 70 kg, sino también en términos del costo de tratamiento. Por lo tanto, concluir que hay completa sustituibilidad no solo en la dosificación, sino también en términos económicos es una omisión a las diferencias significativas que presentan las formulaciones I.V. y S.C. tanto de tocilizumab como trastuzumab. A continuación compartimos el análisis puntual de relación de miligramos, viales y costos de tratamiento por paciente:

Duración de tratamiento	Variables	HERCEPTIN® (Trastuzumab) SC (Dosis estándar: 600 mg/3 semanas, No tiene dosis carga)	HERCEPTIN® (Trastuzumab) IV (Dosis carga: 8 mg/Kg c/3 semanas - Dosis mantenimiento: 6 mg/Kg c/3 semanas)	Diferencia y ahorros en costos de medicamento con el uso de HERCEPTIN® (Trastuzumab) SC vs HERCEPTIN® (Trastuzumab) IV	
		70 Kg	70 Kg	70 Kg	
Ciclo 1	Mg totales	600	560	N/A	
	Viales	1	1 x 440 mg 1 x 150 mg		
	Costo por dosis carga	\$ 4.164.805	\$ 6.097.455	46%	\$ 1.932.650
Ciclo 2	Mg totales	600	420	N/A	
	Viales	1	1 x 440 mg		
	Costo por ciclo	\$ 4.164.805	\$ 4.693.285	13%	\$ 528.480
Ciclo 18	Mg totales	10800	7700	N/A	
	Viales	18	18 x 440 mg 1 x 150 mg		
	Costo en 18 ciclos	\$ 74.966.485	\$ 85.883.302	15%	\$ 10.916.817

Duración de tratamiento	Variables	ACTEMRA® Tocilizumab SC (Dosis: 1 vial 162 mg/semana)	ACTEMRA® Tocilizumab IV (Dosis: 8 mg/ kg mensual)	Diferencia y ahorros en costos de medicamento con el uso de Actemra® (Tocilizumab) SC vs Actemra® (Tocilizumab) IV	
		70 Kg	70 Kg	70 Kg	
Semanal	Mg totales	162	NA	N/A	
	Viales	1			
	Costo por semana	\$ 579.012			
Mensual	Mg totales	648	560	N/A	
	Viales	4	2 x 200 mg 2 x 80 mg		
	Costo por mes	\$ 2.316.048	\$ 2.659.965	15%	\$ 343.917
Dos meses	Mg totales	1296	1120	N/A	
	Viales	8	4 x 200 mg 4 x 80 mg		
	Costo en 2 meses	\$ 4.632.096	\$ 5.319.930	15%	\$ 687.834

- Adicionalmente, la respuesta técnica a la no diferenciación de los mercados relevantes en cuestión frente a los beneficios para el paciente refiere que *“No se evidencian beneficios diferenciales para el paciente, relacionados con la vía de administración del medicamento, que impacten su uso”*, afirmación que consideramos no consideró la evidencia remitida que señalan aporte terapéutico diferencial para el paciente en términos de su bienestar y calidad de vida, al igual que la mayor eficiencia en el uso de los recursos asignados a la atención y de la garantía de seguridad y eficacia sustentada en la evidencia adjunta (Anexos 2, 4 y 11) para Herceptin® IV (trastuzumab intravenoso) y Herceptin® SC (trastuzumab subcutáneo), al igual que para Actemra® IV (tocilizumab intravenoso) y Actemra® SC (tocilizumab) (Anexos 3, 5 y 12) .

Tabla 1. Diferencias entre Trastuzumab SC vs IV (Anexo 2)

Parámetro	Herceptin® SC	Herceptin® IV
Tiempo requerido para la administración	2- 5 minutos	30-90 minutos
Necesidad de línea IV	No	Si

Tabla 2. Diferencias entre Tocilizumab SC vs IV (Anexo 3)

Parámetro	Actemra® SC	Actemra® IV
Tiempo requerido para la administración	~ 5 minutos	60 minutos
Necesidad de línea IV	No	Si

Aunado a lo anterior, no se puede olvidar que tratándose del producto Herceptin, no se cumplen las condiciones establecidas en el artículo 22 de la Circular 3 de 2013 para la conformación de mercados relevantes que señala que “En el caso de los medicamentos que se venden bajo fórmula médica, conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC-5 e igual forma farmacéutica (ATC-5 FF)...”, pues de acuerdo con el registro sanitario de los productos, su forma farmacéutica es diferente: IV es polvo liofilizado y SC es solución inyectable. Es importante resaltar que aunque el artículo 23 de la misma Circular establece unas excepciones al artículo antes mencionado, dichas excepciones no deben tratarse como reglas y deben encontrarse justificadas en evidencia científica objetivamente valorada mediante metodologías estandarizadas.

En este sentido, el Ministerio debería objetivamente demostrar la equivalencia farmacocinética de los productos Actemra IV y Actemra SC, al igual que Herceptin IV y Herceptin SC, así como aportar evidencia práctica de su sustitución económica. Sin embargo, las respuestas presentadas no tienen fundamento que contradiga nuestros sólidos argumentos técnicos y económicos, y no se han aportado las pruebas necesarias en las que se basan para no acoger nuestros comentarios que son objetivos y sustentados, incumpliendo así la Circular 3 de 2013. Lo anterior, claro está, al margen de que como hemos mencionado y probado en reiteradas ocasiones y en el presente documento, concluir que hay completa sustituibilidad no sólo en la dosificación sino también en términos económicos, es una omisión a las diferencias significativas que presentan las formulaciones IV y SC, tanto para el medicamento Herceptin (trastuzumab) como para Actemra (tocilizumab).

Finalmente, quisiera resaltar que es obligación de dicho Ministerio analizar de manera juiciosa y objetiva la información que hemos allegado en reiteradas ocasiones desde el mes de febrero de 2016 para justificar las diferencias de mercados relevantes, pues al no hacerlo y considerar que los productos son intercambiables por unidades mínimas de concentración, se pone a los pacientes ante un riesgo de sub o sobredosificación lo que puede afectar su respuesta clínica al tratamiento y por ende su bienestar, y se ignora que para un paciente emplear minutos para la administración de un medicamento no es lo mismo que hacerlo en horas como pretende dicho Ministerio.

Agradecemos su gentil atención y estaremos pendientes de su respuesta.

Atentamente,

Productos Roche S.A.



Carlos Eduardo Estrada Escobar
Gerente General

ANEXOS:

Anexo 1. Carta de comentarios de Productos Roche S.A. con fecha 28 de agosto de 2017 al proyecto de Circular 03 de 2017

Anexo 2. Información para Prescribir (IPP) Herceptin (Trastuzumab).

Anexo 3. Información para Prescribir (IPP) Actemra (Tocilizumab).

Anexo 4. 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 5. 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 6 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 7. 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

Anexo 8. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):869-78

Anexo 9. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, Kim SB, Lichinitser M, Starosławska E, Kunz G, Falcon S, Chen ST, Crepelle-Fléchais A, Heinzmann D, Shing M, Pivot X. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. European Journal of Cancer 62 (2016): 62e75

Anexo 10. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D, Lum BL, Elliott R, Weber HA, Ismael G. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):320-5.

Anexo 11. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L. PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):1979-87.

Anexo 12. Besada, E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. Patient Preference and Adherence 2014;8 1051-1059

CC: Dra. María Lorena Gutiérrez Botero, Ministra de Comercio, Industria y Turismo y Dra. María Leonisa Ortiz – Directora de Regulación, Ministra de Comercio, Industria y Turismo.