

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

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

Periodo de consulta: 24 de Junio - 24 de Julio de 2015

Fecha de elaboración: 2016-02-18

No	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTA MSPS
1	El proyecto equipara la evaluación de los cambios en el proceso de fabricación realizados por un mismo fabricante, con la evaluación de una proteína competidora.	AFIDRO	Se dividió el artículo 3 en dos artículos (quedando los artículos 3 y 4), para diferenciar las dos situaciones (evaluación de competidores y evaluación de cambios en la manufactura). En todo caso, vale la pena recordar que el texto fue traducido literalmente del aparte de la guía de la FDA denominado "Comparative Immunogenicity Studies", el cual pone como ejemplo puntual los cambios en el proceso de manufactura y no hace referencia o diferencia explícita con la evaluación de un competidor.
2	El proyecto deja abierta la posibilidad de que la inmunogenicidad se evalúe mediante el uso de opciones no clínicas. El perfil de inmunogenicidad es impredecible a partir de datos fisicoquímicos, biológicos, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> y/o <i>in silico</i> . El uso de modelos en animales no es predictivo de la inmunogenicidad en humanos.	AFIDRO	Se modificó la redacción del artículo 3 y del nuevo artículo 4 para aclarar que, de acuerdo con el estado actual de la ciencia, la inmunogenicidad debe medirse con estudios clínicos. En el aparte denominado " <i>Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones.</i> " se establece sin embargo que en un futuro, una vez haya más información científica, la inmunogenicidad podría ser deducida de otra clase de estudios y modelos predictivos. El estado del arte, en las guías de EMA y FDA, establece que la prueba mínima es un PK/PD si se deduce una alta similaridad del ejercicio comparativo de propiedades físico químicas y funcionales. Estas guías, y en especial la EMA, sugieren que en circunstancias específicas podrá exceptuarse el ensayo clínico confirmatorio. En un concept paper de la EMA que está en consulta pública se recomienda revisar la " <i>Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)</i> ". En el documento se establece que la prueba de inmunogenicidad clínica también podría exceptuarse. Así las cosas, se ajusta el texto de la guía propuesta de forma que la Sala pueda tomar en cuenta estas consideraciones.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			El mencionado concept paper puede consultarse en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190635.pdf (ver específicamente líneas 59 a 61):
3	El proyecto no establece estándares mínimos exigidos a todos los productos. Adopta un enfoque caso a caso, que es el mismo adoptado por la EMA, con la diferencia de que acá, al contrario de Europa, no hay guías específicas con requisitos puntuales para grupos de productos. Por lo tanto la evaluación está sujeta a la discrecionalidad del solicitante y de la agencia sanitaria.	AFIDRO	El lenguaje de la guía establece, en cada uno de los apartados, los "debe" que constituyen en su conjunto los requisitos mínimos que debe presentar cada producto.
4	El proyecto no especifica la necesidad de aplicar las mismas pruebas de laboratorio para el competidor y el innovador.	AFIDRO	La realización de "las mismas pruebas" supone la no existencia de avances en las técnicas analíticas utilizadas. La evaluación de unos "mismos atributos" es la condición claramente establecida tanto en la guía como en el Decreto 1782, la cual debe ser cumplida por el competidor en relación con la referencia (medicamento o estándar, según aplique)
5	En relación con la aceptación de una aproximación alternativa, se abre la posibilidad de usar técnicas no estandarizadas y además no resulta coherente con el requisito de realizar la evaluación clínica de la inmunogenicidad para los competidores. Tampoco es claro quién será el responsable de estandarizar y validar las pruebas de inmunogenicidad.	AFIDRO	Teniendo en cuenta tal como se describe en los nuevos artículos 3 y 4 que las pruebas de inmunogenicidad serán clínicas, por las condiciones técnico-científicas actuales el artículo al que se hace referencia se elimina para evitar confusiones. Sin embargo, se recalca que el recuadro de inicio de la Guía de FDA establece la posibilidad de una aproximación alternativa a la inmunogenicidad considerando el contexto del funcionamiento de la FDA que permite un diálogo abierto entre el solicitante y la agencia previa al sometimiento de la documentación a evaluar. Este esquema en la actualidad no aplica al INVIMA.
6	El proyecto establece un requerimiento estándar para todos los productos: la evaluación post-comercialización de ADA, mientras que la guía de la FDA sólo la exige en circunstancias específicas.	AFIDRO	Se ajustó el artículo 5 para aclarar que no se trata de un ensayo clínico post-comercialización obligatorio, sino que el requisito hace parte de los informes periódicos de seguridad y del cumplimiento de las Buenas Prácticas Farmacovigilancia. A su vez se incluyeron factores que deben tenerse en cuenta para solicitar datos post comercialización sin sobrepasar los requerimientos armonizados al respecto (esto fue tomado de la guía de la EMA). Dada la insuficiente evidencia sobre la correlación de la detección de ADAs y desenlace clínicos negativos (reducción de efecto o eventos adversos) es deseable contar con esta información, promover la investigación inmuno/epidemiológica e identificar factores o variables que permitan conocer con mayor profundidad esta potencial correlación.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

7	Es necesario aclarar en el proyecto que la evaluación de los eventos adversos, en el marco de la vigilancia post-comercialización, debe hacerse acorde al plan de gestión de riesgo, según la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo y farmacovigilancia que expida el Ministerio.	AFIDRO	Se acepta solicitud y se incluyó y párrafo al respecto en artículo 5
8	Se considera inadecuada la medición de los eventos adversos únicamente a través de pruebas de laboratorio. Se debería contar con un programa de farmacovigilancia post-comercialización completo.	AFIDRO	De la exigencia para los titulares, en el artículo 5, de entregar informes sobre pruebas de laboratorio de seguimiento, no puede deducirse que esa sea la única manera de medir los eventos adversos, pues la guía contiene una serie de recomendaciones que van mucho más allá de esa medida. No puede entenderse que la farmacovigilancia se reduce a eso. Sin embargo, y por eso se incluyó, la realización de las pruebas y la entrega del informe sí será un requisito mínimo exigido a todos. De todas maneras, se ajustó la redacción del artículo 5 para aclarar que debe hacerse vigilancia postcomercialización de acuerdo al plan de gestión de riesgos y buenas prácticas de farmacovigilancia. El Ministerio de Salud expedirá una guía para la elaboración de dichos planes y otra sobre las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
9	El proyecto no define claramente qué es un "modelo pertinente para la evaluación de ADA", quién lo evaluará y qué métodos se usan para validarlo, entre otros aspectos técnicos.	AFIDRO	Como bien lo establece la guía de la FDA la aproximación de la evaluación debe ser consistente con el tipo de producto, su complejidad, la indicación y características de los pacientes (patologías) en los que será usado. El requisito claro establecido en la guía es que cada una de las pruebas y análisis presentados deben ser consistentes con el modelo/aproximación sugerida. La evaluación de lo anterior la realizará la Sala Especializada de Medicamento del INVIMA.
10	No hay claridad sobre si en el país existe y cuáles son las técnicas para la valoración de ADA.	AFIDRO	No existe "una" única técnica de evaluación de ADA, existen técnicas como la técnica ELISA y otras disponibles, que debe ser validada en función de su especificidad y sensibilidad, de forma que se permita la correcta interpretación en el marco de la evaluación de la inmunogenicidad.
11	El diagrama de flujo del Anexo B (página 30) se copió mal de la guía de la EMA, lo cual le quita el sentido y da pie a una aplicación errónea.	FIFARMA	Se ajusta, para incluir el diagrama de la EMA tal cual aparece en la guía de 2006
12	Los estudios comparativos de inmunogenicidad para biosimilares son de diferente naturaleza a lo referente a los cambios pre y post manufactura. Se solicita incluir los requisitos mínimos para la realización de estudios comparativos de inmunogenicidad para biosimilares establecidos por FDA y EMA en otras guías (no en la adaptadas, las cuales no mencionan directamente el caso de desarrollo de productos competidores).	FIFARMA	Ver respuesta 1
13	El proyecto permite el uso exclusivo de evaluaciones no clínicas de inmunogenicidad para biológicos competidores. Dependiendo de análisis de inmunogenicidad no clínica, <i>in vitro</i> y/o <i>in silico</i> no está sustentado en el estado actual de la ciencia En guías adicionales de FDA y EMA (no en las adaptadas, las cuales no	FIFARMA	Ver respuesta 2

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	mencionan directamente el caso de desarrollo de productos competidores) requieren comparaciones clínicas cabeza a cabeza. Se recomienda la inclusión de esas guías adicionales.		
14	El análisis post-aprobación de ADA expone a los pacientes a procedimientos invasivos que no necesariamente conducen a resultados clínicamente significativos, ni aportan información en cantidad y calidad requeridos. Además crea un requisito de difícil cumplimiento y no está en línea con los esfuerzos de armonización en América Latina	FIFARMA	Ver respuesta 6
15	The meaning of the reference to “unnecessary [barriers to] competition and availability” is unclear.	Embajada de Estados Unidos	El concepto "barreras innecesarias" utilizado tanto en los considerando de la guía como en el decreto 1782 de 2014, tiene el mismo sentido que se emplea en el contexto del Tratado de Obstáculos Técnicos al Comercio de la OMC. Adicionalmente, vale la pena recordar que el artículo 23 del decreto 1782 se ordena la observación de ese principio, como parámetro general que debe tenerse en cuenta para la elaboración de las guías que desarrollan el decreto. Finalmente, la resolución WHA67.21 de la Asamblea Mundial de la Salud sobre acceso a medicamentos biterapéuticos, también hace referencia al concepto al instar a los Estados Miembro de la OMS a " <i>que se esfuercen por garantizar que la introducción, cuando proceda, de nuevas reglamentaciones nacionales no constituya un obstáculo al acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguros, eficaces y asequibles, incluidos los productos bioterapéuticos similares;</i> "
16	The United States requests that the Government of Colombia provide an opportunity to comment on a revised text. Our understanding and expectation is that Colombia will notify the proposed Guidelines to the World Trade Organization’s Committee on Technical Barriers to Trade. In addition to the comments set out above, the United States intends to submit additional comments on the proposed Guidelines through the TBT Committee process.	Embajada de Estados Unidos	Un nuevo borrador de la guía, ajustado según los comentarios recibidos en la primera ronda de consulta y en el Foro realizado en agosto en el Ministerio de salud, será enviado a al comité OTC de la OMC y será sometido a una segunda consulta pública mediante ese mecanismo. El Ministerio está abierto a recibir los comentarios por parte de los actores interesados, incluido del gobierno de los Estados Unidos
17	The United States observes that implementation of the Guidelines and Decree 1782 must be consistent with the obligations set forth under the U.S.-Colombia Trade Promotion Agreement, including those governing the treatment of test or other data relating to pharmaceutical products and agricultural chemicals.	Embajada de Estados Unidos	De acuerdo. El borrador de guía no viola ninguna disposición del TLC, mucho menos la relativa a exclusividad sobre los datos de prueba, pues en ninguna medida modifica la reglamentación vigente en la materia. El objeto de la guía es completamente distinto al de protección de los datos de prueba.
18	Las guías de la FDA de la EMA que se tomaron como referencia, adoptan un enfoque caso a caso para adoptar un programa de desarrollo individual consensuando entre el solicitante y la autoridad sanitaria. Sin embargo, en Colombia no existe un programa tal. Se propone la creación de dicho programa.	ASINFAR	Se estudiará la propuesta, en conjunto con el INVIMA con el fin de evaluar posibilidades para que en el mediano plazo se pueda mejorar el diálogo entre la agencia y el solicitante, en una fase previa al sometimiento sin que ello sesgue ni comprometa el proceso de evaluación y la decisión final sobre el registro sanitario.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

19	Para los productos que tienen un potencial de inmunogenicidad muy reducido (por ejemplo probióticos) debería hacerse énfasis en la vigilancia post-comercialización, eliminando las exigencias de pruebas previas al registro sanitario, con base en la propia trayectoria de los mismos en el mercado.	ASINFAR	El perfil de inmunogenicidad específico de cada producto determina el esquema, enfoque o modelo de evaluación, por lo tanto si existe evidencia suficiente de esta afirmación el solicitante deberá argumentar su solicitud basada en esta evidencia considerando que es posible realizar pruebas propias sencillas para demostrar que el perfil inmunogénico de su producto es de bajo riesgo.
20	La vigilancia post-comercialización de eventos adversos en los productos biológicos no se reduce al requerimiento de la valoración de anticuerpos antifármaco (ADA). Aunque en el proyecto de resolución se hace referencia a que estas pruebas deben realizarse en “el marco de un modelo pertinente y validado para dicha valoración”, debe dejarse perfectamente claro que este marco se refiere a las buenas prácticas de farmacovigilancia y a los planes de gestión de riesgo, que deben ser obligatorios para los productos nuevos y los competidores, reconociendo que los problemas de inmunogenicidad pueden presentarse en cualquiera de las dos situaciones, y que incluso, un competidor pudiera llegar a tener un mejor perfil de seguridad.	ASINFAR	Ver respuesta 8
21	El proyecto de norma reconoce la necesidad, extensión y tiempo de los estudios clínicos de inmunogenicidad en el contexto de la evaluación de los efectos de un cambio en la manufactura, dependerá del grado de similitud física y funcional de la proteína terapéutica antes y después de los cambios en los procesos de manufactura, incluyendo la fabricación de competidores. Este enfoque permite realizar estudios clínicos de inmunogenicidad de maneras diferentes a los contenidos en la guía incluyendo el uso de nuevas plataformas que han sido desarrolladas y que están siendo utilizadas para la evaluación, predicción y estudio de la inmunogenicidad, como los nuevos modelos con animales (por ejemplo la introducción de animales transgénicos, knockout, knockin) y los modelos computacionales, bioinformáticos e in silico u otros apropiados.	ASINFAR	Ver respuesta 2
22	The Guidelines do not stipulate detailed requirements for comparative immunogenicity studies. Such studies are vital to ensure the safety of any biological medicine. Furthermore, the absence of a requirement to conduct such studies for all biotechnology-derived drugs may lead to an uneven playing field on the Colombian market for medicines, as the conduct of clinical studies is a requirement in the market approval process for all innovative molecules.	Embajada Suiza	<p>La guía de la FDA, tomada como base para la propuesta colombiana, trae un aparte especial denominado "Comparative Immunogenicity Studies", el cual pone como ejemplo puntual los cambios en el proceso de manufactura y no hace referencia o diferencia explícita con la evaluación de un competidor. De ello se deduce que las recomendaciones que allí contenidas, aplican en todos los casos en los casos en los que se hacen comparaciones. De todas maneras, se dividió el artículo 3 en dos artículos (quedando los artículos 3 y 4), para diferenciar las dos situaciones (evaluación de competidores y evaluación de cambios en la manufactura)</p> <p>La guía no exige de la realización de ensayos clínicos de inmunogenicidad. Se establece que, de acuerdo con el estado actual de la ciencia, la inmunogenicidad debe medirse con estudios clínicos. En el aparte denominado "Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones." se</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			<p>establece sin embargo que en un futuro, una vez haya más información científica, la inmunogenicidad podrá ser deducida de otra clase de estudios y modelos predictivos.</p> <p>En relación con la afirmación según la cual <i>"the conduct of clinical studies is a requirement in the market approval process for all innovative molecules"</i> vale la pena recordar que el Decreto 1782 de 2015 establece el requerimiento de ensayos clínicos en las tres rutas de presentación de información: En la ruta del expediente completo, se requieren los ensayos clínicos que debe realizar cualquier innovador cuando va a introducir una molécula por primera vez al mercado. En la ruta de la comparabilidad, se requiere ensayos clínicos comparativos. Finalmente, en la ruta abreviada, se requieren como mínimo ensayos clínicos de inmunogenicidad. En este sentido, no se establece un <i>"uneven playing field on the Colombian market for medicines"</i></p>
23	The Swiss authorities assume that the adopted international guidelines including those of EU/FDA are applicable to the clinical development of drugs with potential immunogenicity problems, in addition to the tests described in Colombia's Guidelines, as are for example the product-specific guidelines of the European Medicines Agency regarding the development of biosimilar drugs.	Embajada Suiza	Los requisitos obligatorios para la evaluación de la inmunogenicidad serán los contenidos en la guía que se adopte como definitiva y solo esos.
24	También notamos la ausencia de disposiciones detalladas sobre el contenido de los planes de gestión de riesgos que deben ser presentados por los fabricantes de medicamentos que son objeto de las Directrices. Por lo tanto, no queda claro si las medidas de vigilancia posterior a la comercialización son apropiadas para detectar reacciones de inmunogenicidad potenciales sobre una base a tiempo real. En este caso, también se asume que las directrices de las autoridades reguladoras pertinentes se tienen en cuenta en relación con los requisitos y la recogida de datos sobre la inmunogenicidad.	Embajada Suiza	<p>Es importante recordar que el decreto 1782 de 2014 ordena, en su artículo 22 la expedición de una guía para la elaboración de planes de gestión de riesgos y en el 21, la adopción de la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Red PARF. Los puntos mencionados en el comentario, serán objeto central de las guías y sólo se mencionan de manera tangencial en la guía de inmunogenicidad, por no ser el objetivo central de la misma. De todas maneras se reconoce la conexión entre los tres temas y por ello decidió incluirse algo sobre la vigilancia post- mercado en la guía de inmunogenicidad.</p> <p>Ver también respuesta 8</p>
25	La verificación de la capacidad inmunogenica del medicamento requiere una robusta evidencia científica que necesariamente debe incluir estudios clínicos comparativos con el innovador donde se demuestre el perfil de seguridad particular del medicamento interesado en ser aprobado.	COLPSOR	Ver respuesta 2

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

26	Las modificaciones en los procesos de manufactura de un producto innovador no pueden ser equivalentes al proceso de manufactura por el cual una empresa farmacéutica fabrica desde sus propios procesos y sus propios recursos un medicamento biológico similar.	COLPSOR	Ver respuesta 1
27	La resolución no es clara en especificar, con suficiente exactitud, cuáles serán los mecanismos ni la frecuencia ni la capacidad con la cual será solicitada la evaluación, gestión y mitigación de la inmunogenicidad de los productos biológicos interesados en ser usados en pacientes colombianos.	COLPSOR	<p>El Decreto 1782 de 2014, en su artículo 6 establece como requerimiento para la solicitud de un registro sanitario, la realización y presentación de pruebas de inmunogenicidad, independientemente de si se trata de un medicamento que va a entrar por primera vez al mercado o de un bio-competidor. Estas pruebas también deben presentarse al momento de la renovación del registro sanitario (artículo 17) o cuando vaya a hacerse alguna modificación al registro sanitario relacionada con cambios en las características del producto (artículo 18). Esto es replicado por el artículo 2 del proyecto de resolución. Las pruebas de evaluación de la inmunogenicidad deben realizarse conforme a la guía que va expedirse y serán evaluadas por la Sala Especializada de Medicamentos, de la Comisión Revisora del INVIMA. La gestión y mitigación deberá hacerse conforme al plan de gestión de riesgos. Lo anterior responde a la pregunta sobre los mecanismos, la frecuencia y la capacidad de evaluación de la inmunogenicidad, así como su gestión y mitigación.</p> <p>Sin embargo, el comentario pareciera sugerir que las pruebas de inmunogenicidad deberían necesariamente realizarse con pacientes colombianos. Los artículos 2 y 5 exigen la entrega de información sobre la "población expuesta" incluida información sobre el desarrollo de ADAs. La "población expuesta" por supuesto incluye a los pacientes colombianos. Se ajustó la redacción del artículo 5 para aclarar que la información que debe entregarse al INVIMA hace parte de lo informe periódicos de seguridad.</p>
28	El concepto de aproximación alternativa a la evaluación de la inmunogenicidad por métodos distintos a los estudios clínicos cabeza a cabeza son inapropiadas y permitirían abordar la inmunogenicidad sin la suficiente profundidad.	COLPSOR	Ver respuesta 5
29	La guía de inmunogenicidad debiera obedecer a dos enfoques fundamentales. De una parte, la definición del tipo de pruebas, requisitos y procedimientos en cuanto a las potenciales reacciones inmunológicas que debe observar (y presentar para el registro sanitario) quien quiera desarrollar un producto biotecnológico nuevo en Colombia. Lo que en el Decreto 1782 se menciona como ruta del expediente	Misión Salud IFARMA	Las preocupaciones sobre inmunogenicidad son exactamente las mismas para todos los biológicos independientemente de si se trata de "productos nuevos" o de competidores. El Decreto 1782 exigió pruebas de inmunogenicidad en todos los casos en un artículo, el 6, denominado no fortuitamente "requisitos de

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	<p>completo y en la tradición regulatoria del Decreto 677 de 1995 se denominaba producto nuevo, es decir, el que requiere de una evaluación farmacológica. El segundo enfoque se refiere al tipo de pruebas que debe presentar quien desarrolla un producto competidor y utiliza la ruta de la comparabilidad o la ruta abreviada al solicitar un registro. Digamos inicialmente que la guía que se encuentra en consulta pública, está diseñada para productos nuevos, pero no para competidores. Las menciones a las pruebas para la ruta de comparabilidad o la ruta abreviada prácticamente están ausentes</p>		<p><i>información común a las tres rutas", es decir iguales en los tres caso. Por su parte el artículo 5 establece que "El estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos no dependerá de la ruta de presentación de la información. La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta."</i></p> <p>La guía está diseñada para todo tipo de productos y no sólo para "productos nuevos". Sin embargo, luego de las observaciones recibidas se dividió el artículo 3 en dos artículos (quedando los artículos 3 y 4), para diferenciar las dos situaciones (evaluación de competidores y evaluación de cambios en la manufactura). Esto imprime un enfoque diferenciado a la guía, pues se entiende que entre más caracterizado y más similar a la referencia, sea el producto competidor menos complejos y extensos tendrán que ser las pruebas de inmunogenicidad. Este enfoque diferenciado es una orden del Decreto 1782, que en su artículo 22.1 establece que las pruebas de inmunogenicidad deben diseñarse en función de la complejidad y caracterización del ingrediente farmacéutico activo.</p>
30	<p>La guía elige el camino de la evaluación caso a caso que deja a los potenciales "solicitantes" en la incertidumbre. Extrañamos en la guía al menos una mención explícita al presumible caso en el que, una proteína altamente similar a la de referencia, debiera prescindir de la evaluación de los factores específicos de los pacientes (por su carácter impredecible) y de la enfermedad (por haber sido evaluados previamente) y concentrarse en los referidos al producto mismo.</p>	Misión salud IFARMA	<p>Como bien lo establece la guía de la FDA la aproximación de la evaluación debe ser consistente con el tipo de producto, su complejidad, la indicación y características de los pacientes (patologías) en los que será usado. El requisito claro establecido en la guía es que cada una de las pruebas y análisis presentados deben ser consistentes con el modelo/aproximación sugerida.</p>
31	<p>La discusión de si esta gestión del riesgo debiera individualizarse para cada fabricante o ser por el contrario aplicada sin discriminación para todos los productos de un mismo principio activo, en el caso de productos altamente similares que se evalúan mediante la ruta abreviada, a nuestro juicio debiera tener el mismo tratamiento, mientras productos competidores que elijan la ruta del expediente completo probablemente deban manejarse de manera individual.</p>	Misión salud e IFARMA	Ver respuesta 2
32	<p>Una guía como la que se propone implica el riesgo de una exagerada discrecionalidad de la comisión asesora y del INVIMA mismo, y dado que el INVIMA tiende a escuchar mucho más los reclamos, solicitudes y exigencias de la industria (carece de mecanismos para escuchar a los pacientes y para comunicarse con los médicos) el riesgo que tememos desde la perspectiva de los pacientes es que la discrecionalidad tienda a moverse hacia los intereses de la industria con mayor capacidad de influencia, como sucede en el mundo entero con las autoridades regulatorias.</p>	Misión salud e IFARMA	<p>Los mecanismos de protección de los derechos fundamentales se encuentran en la normatividad nacional y no contemplan diferencias entre solicitantes y ciudadanos. La Política de Medicamentos establece a su vez que deberán adelantarse actividades que garanticen la transparencia y disponibilidad de información sobre las decisiones del INVIMA, el MSPS y otras entidades relacionadas con el asunto.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			En todo caso, es importante entender que, dado el enfoque caso a caso requerido para estos casos, y recomendado por las guías internacionales, la discrecionalidad corresponde a la aplicación del criterio de los expertos y dado que no es posible preestablecer de manera taxativa todos los requisitos ni prever todas las variables y situaciones que puedan presentarse. Precisamente por esto, la decisiones las toman expertos en la materia y la reducción de las posibles arbitrariedad debe darse más en el diseño institucional para la elección y la operación de las salas de expertos, que en establecimiento de listas taxativas de chequeo que, como el caso de la inmunogenicidad, simplemente no son funcionales para abordar la complejidad de un asunto específico.
33	El proyecto no especifica unos requisitos mínimos de obligatorio cumplimiento para evaluar la inmunogenicidad de todos los medicamentos de origen biológico	ROCHE	Ver respuesta 3
34	Se establece la posibilidad de justificar que no es necesaria la realización de pruebas de inmunogenicidad en todos los caso.	ROCHE	Ver respuesta 2
35	No es claro por qué se omite la traducción y se excluye el texto titulado “Estudios Comparativos de Inmunogenicidad” que se encuentra en el Anexo A de la Guía de Inmunogenicidad de la Guía FDA (en comentario origina se transcribe el texto en cuestión). Parecería que una adaptación de este texto fue incluido como artículo 3 del proyecto de Resolución. Sin embargo, se aprecia que esta inclusión no concuerda con el sentido de la versión inicial de la FDA, de tal manera, que descontextualiza la información que se menciona originalmente, e incluye información distinta. Se solicita muy respetuosamente que este texto sea transcrito dentro del proyecto de Guía como parte del Anexo A.	ROCHE	Los aspectos asociados a la solicitud de estudios cuando se realizan comparaciones fue dividido en dos así: <ul style="list-style-type: none"> - Artículo 3: Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones para evaluación de cambios en el proceso de manufactura. - Artículo 4: Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones para evaluación de competidores. <p>Adicionalmente en la guía se incluyo el aparte “Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones”</p>
36	Los cambios en los proceso de manufactura en un mismo producto no pueden equipararse a la situación de un medicamento competidor.	ROCHE	Ver respuesta 1

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

37	<p>El Decreto 1782 de 2014 señala en el artículo 22.1 que los estudios pre-clínicos y clínicos de inmunogenicidad se establecerán de acuerdo a la caracterización y complejidad de todo el producto, no solamente de su principio activo. Sin embargo, el proyecto de resolución solo menciona que el grado de similaridad de productos competidores e innovadores se hará con fundamento en el principio activo,</p>	ROCHE	<p>Parece ser un problema de traducción. En inglés se usa el término “therapeutic protein products”, el cual fue traducido como “proteína terapéutica”. Es cierto que el término en español puede entenderse como que se refiere sólo al ingrediente farmacéutico activo, por lo cual será modificado el texto para usar el término medicamento biológico, cuando en la guía se haga referencia al producto terminado. Lo cierto es que en la mayoría de los casos en el texto, cuando se usó el término “proteína terapéutica” se hacía referencia al medicamento biológico (producto terminado) y no al ingrediente farmacéutico activo.</p>
38	<p>La FDA en el documento "Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product" (FDA 2015) establece que el uso de estudios clínicos comparativos cabeza a cabeza en humanos son recomendados para establecer las posibles diferencias a nivel de inmunogenicidad. El comentario original transcribe el aparte relevante.</p>	ROCHE	<p>La guía de la FDA de inmunogenicidad establece con claridad que dichos requisitos serán exigidos en función de las características del medicamento, la complejidad del mismo y otros asuntos relacionados con los pacientes y la patología en la que se usará el producto en evaluación.</p> <p>La guía de la FDA de biosimilaridad, aplica para un ejercicio de comparabilidad clásico y completo, el cual está contemplado en el Decreto 1782 en la denominada “Ruta de la Comparabilidad”. Sin embargo, las consideraciones sobre inmunogenicidad aplican por igual para las tres rutas, por lo tanto las recomendaciones de la guía de inmunogenicidad de la FDA se ajustan satisfactoriamente a lo dispuesto en el Decreto 1782 para evaluar la inmunogenicidad en todas las rutas.</p>
39	<p>El proyecto, al permitir en el artículo 4 que se presenten aproximaciones alternativas a la inmunogenicidad, abre la posibilidad de que se evalúe a partir de estudios <i>in silico</i>, <i>in vitro</i> o en animales. Los estudios en animales no puede predecir la respuesta inmune en humanos.</p>	ROCHE	Ver respuesta 4
40	<p>En relación con el artículo 5, se solicita que se defina la metodología a seguir, el tipo de prueba requerida y la periodicidad de los informes.</p>	ROCHE	<p>Es potestad del INVIMA establecer estos detalles, los cuales dependerán del análisis de riesgo y el plan de gestión del mismo que se presente en el expediente del producto.</p>
41	<p>La valoración de anticuerpos ADA no es la única herramienta para la vigilancia post-comercialización. Sugerimos que el artículo 5 sea modificado de forma que quede sujeto a la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo.</p>	ROCHE	Ver respuesta 8
42	<p>La farmacovigilancia de productos biológicos debe incluir una nomenclatura diferencial para los innovadores y los competidores y se propone la revisión del documento de la OMS sobre calificador</p>	ROCHE	<p>La nomenclatura de los biológicos, desborda el objeto de la guía de inmunogenicidad. El Ministerio conoce la propuesta del calificador biológico para</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	biológico para la DCI.		la DCI de biológicos y no la comparte. Estima que no es funcional a las preocupaciones sobre seguridad pero sí lo es a objetivos comerciales, pues permite segmentaciones artificiales del mercado en detrimento de los competidores. Así mismo, contribuye a entorpecer la sustitución, que en nuestro país es una decisión del médico. Un principio fundamental de la farmacovigilancia es que cuando se presenta un evento adverso, se debe empezar estudiando el ingrediente farmacéutico activo y luego ir descartando, de ser el caso, hasta llegar a otros excipientes de la formulación específicos de un producto particular. El calificador biológico para la DCI permite descartar de entrada en farmacovigilancia, el examen de todos los medicamentos que contenga un ingrediente farmacéutico activo altamente similar, lo cual no es un objetivo deseable.
43	El ELISA directo no se utiliza en la actualidad como prueba de screening de inmunogenicidad. En su lugar, la guía debe hacer mención al ELISA-puente, que es una alternativa tan válida de screening como el empleo de otros métodos más complejos. El uso de métodos de radioinmunoensayo, resonancia de plasmón superficial, ensayos puente de electroquimioluminiscencia, ensayos celulares y ensayos cromatográficos como HMSA, es de limitada implementación durante estudios post-autorización o en la rutina clínica para monitorización de pacientes, debido a su complejidad, requerimiento de instalaciones, equipos o personal altamente especializado, y coste. En su lugar el ELISA-puente es un método sencillo, sensible y específico de fácil implementación en un contexto clínico, y ha demostrado que resulta en similares clasificaciones e intervenciones clínicas y en correlaciones con índices clínicos de actividad de enfermedad comparables a otros métodos.	PROGENICA BIOPHARMA/ GRIFOL	La enumeración de los métodos en el texto de la guía, tiene solamente un propósito ilustrativo y no implica la exigencia de una prueba en particular. El texto fue tomado la guía de la EMA, que a juicio de este Ministerio, contiene una buena ejemplificación de los métodos que están a disposición de los solicitantes.
44	El enfoque alternativo permitido en el artículo 4 es preocupante por estar vagamente definido y carecer de especificidad.	GAFPA	Ver respuesta 5
45	Additional recommendations for evaluating the immunogenicity of biosimilar products, may be found in FDA's Guidance for Industry: Scientific Consideration in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to consider referencing the latter FDA Guidance as well.	FDA	Ver respuesta 38
46	Regarding article 2, it is unclear to FDA how changes to specifications per se would change product characteristics. The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to consider either clarifying how a change in specifications could alter product characteristics or deleting the reference to	FDA	Se eliminó el término "especificaciones" del artículo 2.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	specifications.		
47	FDA recommends that the Colombian Ministry of Health consider providing separate recommendations for biosimilar/competing products and products that have undergone manufacturing changes.	FDA	Ver respuesta 1
48	The alternative approach to immunogenicity suggests that the use of predictive models may replace clinical studies in humans. This is not the state-of-the-art.	FDA	Ver respuesta 5
49	Regarding article 5, it is FDA's experience that post-marketing, it is extremely difficult to obtain systematic immunogenicity data in the absence of a controlled clinical study. Therefore, it is FDA's practice to obtain pre-market immunogenicity data to the extent possible. FDA agrees with the Colombia Ministry of Health and Social Protection that under some circumstances where benefit and risk to the patient warrant, it may be appropriate to approve a drug prior to obtaining all the desired immunogenicity data with immunogenicity data from controlled studies provided post-marketing.	FDA	El requisito de entrega de información post-mercado no se incluyó para reemplazar la información sobre inmunogenicidad requerida para obtener el registro sanitario por primera vez. Sí se requiere para la renovación del registro y para realizar algunas modificaciones. El propósito de la exigencia se enmarca en las actividades de farmacovigilancia y plan de gestión de riesgos. La redacción del artículo 5 se modificó para aclarar este punto. Ver también respuesta 6
50	Regarding Section III.B.5, FDA recommends that the Colombia Ministry of Health and Social Protection clarify the circumstances under which they expect the recommended pediatric studies to be performed	FDA	Se introduce una consideración ética en el apartado correspondiente. Sin embargo se genera una pregunta: ¿Qué recomendación hace la FDA sobre este asunto, considerando que el contenido específico de este apartado es tomado literalmente de la guía de la FDA?
51	In Section V.B.2 you state "Trials to evaluate reactivity to the whole molecule and its various components are recommended." For products with multiple functional domains, fusion products, and conjugated products FDA usually requests that sponsors perform in vitro studies using serum from treated subjects to evaluate what component of the drug ADA bind. FDA is unclear whether the Colombia Ministry of Health and Social Protection is expecting subjects to be treated with components of a drug to determine whether that component is immunogenic or is expecting in vitro studies as described above because the term "Trials" usually indicates clinical trials in humans. The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to clarify that point.	FDA	Claramente se trata de un problema de traducción. En la guía de la FDA en inglés se usa la palabra "assays", que fue traducida como "ensayos". Al traducir de nuevo al inglés la guía colombiana para revisión por parte de la FDA, se usó la palabra "trials", que en inglés por lo general hace referencia a ensayos clínicos en humanos. Claramente el aparte no hacer referencia a ensayos clínicos en humanos. Por lo tanto, para mayor claridad, se modifica usando la palabra "pruebas"

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

52	Regarding Section VIII Appendix B.2.1 and Section VIII Appendix B.3.1.2, it is FDA's experience that sponsors rarely use immunohistochemical, immunoblotting, radioimmunoprecipitation, and surface plasmon resonance methods to confirm the presence of antibodies and to determine antibody specificity. Further, there are many other approaches to confirming antibody specificity that can provide as good or better data than the methods referenced. FDA recommends that references to specific methods be removed from these sentences to allow sponsors to identify the best methods for confirming the specificity of the ADA response.	FDA	Ver respuesta 43
53	The Colombian Ministry of Health may wish to consider revising the figure in Section VIII of Appendix B.2.1	FDA	Se ajusta, para incluir el diagrama de la EMA tal cual aparece en la guía de 2006
54	In Section VIII. Appendix B.2.2.1 you discuss screening assays. The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to consider adding a statement that screening assays should be designed to be biased towards detecting false positive samples because those samples can later be eliminated using the confirmatory assay.	FDA	De acuerdo, se acepta la solicitud y se ajusta el texto.
55	In Section VIII. Appendix B.2.2.4 you discuss assay validation. FDA considers the establishment of the cut point/cut off for the assay to be a critical validation parameter. However, cut points are not mentioned until the last section of the Guidance "Interpretation of Results". The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to consider adding a statement about cut points in the assay validation section.	FDA	De acuerdo, se acepta la solicitud y se ajusta el texto. Se elimina la sección interpretación de resultados como una sección independiente y se fusiona con la sección sobre validación de ensayos.
56	Regarding Section VIII. Appendix B.3.4 FDA recommends that the statistical criteria used to calculate cut points/cut-offs for immunogenicity assays be established based on desired false positive rates. This helps manage the assay's false negative rate. For screening assays we ask for a 5% false positive rate, and for confirmatory and neutralizing assays a 1% false positive rate. The false positive rate for the confirmatory assay is lower than for the screening assay because this is a secondary assay. The false positive rate for the neutralizing assay is lower than for the screening assay because samples tested in the neutralizing assay have already been confirmed as having antigen specific ADA. The Colombia Ministry of Health and Social Protection may wish to consider adding criteria to their considerations for setting a cut point/cut-off.	FDA	De acuerdo. Se acepta solicitud y se ajusta el texto.
57	Las normas internacionales no requieren expresamente estudios clínicos directos de inmunogenicidad como parte de las comparaciones realizadas antes y después de la comercialización. La exigencia se desvía de las prácticas internacionales al requerir un ensayo rutinario de inmunogenicidad post-	BIO	Ver respuesta 1

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	<p>comercialización.</p> <p>El artículo 3 aborda la evaluación de cambios rutinarios de elaboración en el mismo contexto que la evaluación del riesgo para un producto biosimilar. Estos dos conceptos son totalmente distintos y no deben ser abordados en el mismo contexto. En el caso del biosimilar, un estudio clínico que compare la inmunogenicidad siempre será requerido. La comparabilidad de un producto antes y después de un cambio en la elaboración puede no exigir un estudio clínico.</p>		
58	<p>La inmunogenicidad debe ser estudiada en la clínica para todos los nuevos productos biológicos, incluyendo para las copias pretendidas de los productos ya existentes. El ensayo analítico más avanzado puede ser capaz de mostrar que dos productos proteicos complejos tienen una gran similitud en la estructura, pero dicho ensayo no puede siempre demostrar que esos productos producirán respuestas inmunogénicas similares en humanos, principalmente en situaciones donde los productos proteicos complejos sean derivados de nuevos procesos y líneas celulares. Por lo menos una evaluación directa de la inmunogenicidad clínica será requerida en estos escenarios que son más sensibles en detectar la diferencia en la inmunogenicidad, incluso si estadísticamente esta diferencia sea insuficiente. La inmunogenicidad debe ser evaluada en una población de pacientes sensibles usando un tratamiento clínicamente relevante sensible a la generación de respuestas inmunes (ADAs)</p> <p>El proyecto sugiere que el INVIMA puede renunciar al ensayo de la inmunogenicidad y el artículo 3 sugiere que los datos de comparabilidad físicoquímicos y funcionales pueden ser suficientes. El artículo 4 permite justificar planteamientos alternativos a la inmunogenicidad, apartándose de las directrices de la FDA y la EMA. Se advierte que los modelos alternativos de inmunogenicidad no-clínicos, in vitro y/o in silico no es apoyada por la ciencia actual. Los modelos no clínicos no son predictivos de la respuesta clínica humana.</p> <p>Pese a que las directrices adaptadas no abordan directamente el caso de los biosimilares, las directrices extras de FDA y EMA requieren específicamente comparaciones clínicas de inmunogenicidad para todos los biosimilares. La necesidad de un estudio clínico e inmunogenicidad no es algo opcional.</p>	BIO	Ver respuesta 2
59	<p>La creación de un ensayo de la inmunogenicidad para los productos biosimilares no debe basarse exclusivamente en las características y en la complejidad de la sustancia farmacológica (denominada "ingrediente farmacéutico activo" en el Decreto). Estudiar solamente la sustancia farmacológica, en lugar de también incluir el propio fármaco, es un problema. Muchos factores relacionados a la sustancia farmacológica así como al fármaco pueden influenciar su inmunogenicidad.</p>	BIO	Ver respuesta 37

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

60	<p>Las tasas de incidencia similares de inmunogenicidad con un biológico innovador y un posible biosimilar no necesariamente significan una inmunogenicidad similar. Dos productos complejos similares a base de proteínas pueden ser inmunogénicos en diferentes pacientes y/u obtener diferentes isotipos de anticuerpos para diferentes epítomos, con diferentes títulos o cinéticas (tiempo para inicio y transitorio/constancia), motivo por el cual los ensayos directos adecuados y la caracterización de la inmunogenicidad son siempre necesarios. Las directrices deben incluir requisitos que caractericen cualquier ADA confirmada con respecto al isotipo, cinéticas, etc. así como el establecimiento de posibles consecuencias clínicas.</p>	BIO	<p>Pareciera que hay un error en el principio del comentario pues palabras más, palabras menos, se afirma que la inmunogenicidad similar, no significa inmunogenicidad similar. Es una afirmación que no se entiende.</p> <p>Creemos que la afirmación se refiere más bien a que la similaridad en la caracterización, no necesariamente significa similar inmunogenicidad. Estamos de acuerdo y por ello se dividió el artículo 3 (en 3 y 4) y se aclaró que el estado del arte actual requiere una prueba clínica de inmunogenicidad.</p>
61	<p>El Decreto y las Directrices reconocen que el plan de gestión de riesgos es necesario en “todas las fases del desarrollo”; sin embargo, el ensayo clínico realizado antes de la comercialización generalmente es inadecuado para excluir diferencias singulares, pero clínicamente importantes en la inmunogenicidad, particularmente en situaciones donde los productos que tienen complejos proteicos sean derivados de nuevos procesos y líneas celulares. Para los biológicos crónicamente administrados puede ser recomendable evaluar hasta un año de datos comparativos sobre la inmunogenicidad antes de la obtención del permiso del mercado. Las medidas de vigilancia tomadas después de la comercialización también serán necesarias, pero no pueden sustituir la necesidad de medidas tomadas antes de la comercialización, ensayos directos de inmunogenicidad comparativos. Pese a que se recomiende generalmente un año, el período para el ensayo antes y después de la aprobación para agentes crónicamente administrados podría ser reducido para 6 meses, por ejemplo, si la menor duración pudiera ser científicamente justificada basada en el total de la evidencia para apoyar la biosimilaridad o si hubiera un compromiso acordado para presentar los datos extras obtenidos después de la aprobación.</p>	BIO	<p>Tanto la guía como el decreto requieren pruebas de inmunogenicidad antes de la comercialización, para obtener el registro sanitario. Después de la comercialización, se exige seguimiento de acuerdo con el plan de gestión de riesgo (cuya presentación es requisito para el registro sanitario) y la implementación de buenas prácticas de farmacovigilancia. Estos, sin embargo, no reemplazan las exigencias pre-comercialización y la guía, en ninguna parte, contempla esta posibilidad.</p> <p>El artículo 3 y el nuevo artículo 4 se ajustaron para aclarar que se requieren, por ahora, pruebas clínicas de inmunogenicidad antes de la comercialización. En relación con la duración de estas pruebas, se recuerda lo establecido en la guía (tomado literalmente de la de la FDA) la cual establece que su duración depende de la caracterización.</p>
62	<p>BIO recomienda la inclusión de otras tres guías: 2 sobre anticuerpos monoclonales de la EMA y una de la FDA sobre consideraciones científicas para demostrar la biosimilaridad con un producto de referencia</p>	BIO	<p>Son desarrollos posteriores que podrán ser considerados, sin embargo esta guía es suficientemente orientadora de su aplicación en este tipo de productos.</p> <p>Ver también respuesta 38</p>
63	<p>Los requisitos listados en los Artículos 2 y 5 para la vigilancia post-aprobación exigen una aclaración significativa en términos de cómo estas medidas serían aplicadas caso a caso. Por ejemplo, se necesita una elucidación sobre si ellos pueden ser limitados y vinculados al tiempo para nuevos productos biológicos, si se aplican a los productos biosimilares que ya mostraron una inmunogenicidad comparable en estudios realizados antes de la comercialización, y si ellos integran un plan de gestión de riesgo (RMP), por ejemplo.</p>	BIO	<p>Estos son asuntos que son objeto de las guías de Planes de Gestión de Riesgo y de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.</p> <p>Ver también respuesta 6</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

64	Es inapropiado medir los eventos adversos solamente por ensayos de laboratorio, los cuales no entregarán todos los elementos necesarios para un sistema eficiente de farmacovigilancia.	BIO	Ver respuesta 8
65	<p>Un requisito general para el ensayo clínico de inmunología realizado después de la comercialización apartaría a Colombia de los requisitos para una farmacovigilancia en otras jurisdicciones. En ensayo de las respuestas inmunes (ADA) después de la aprobación expones a los pacientes a procedimiento invasivos. Los requisitos de ensayos de inmunogenicidad post-marketing podrían ser muy difíciles de implementara y podrían perjudicar los esfuerzos de armonizar los estándares regulatorios en América Latina</p> <p>El proyecto de la directriz se presenta para basar la necesidad de estudios clínicos de inmunogenicidad realizados después de la comercialización en la presencia o ausencia de ADAs detectables en los estudios realizados antes de la comercialización. Sin embargo, la detección de ADAs durante el desarrollo clínico es común para muchos productos biológicos, mientras que su correlación con eventos adversos graves es relativamente in-común. Por lo tanto, las consideraciones para las posibles necesidades de una vigilancia activa y continua se deben basar en criterios más rigurosos relacionados a los riesgos definidos (ej.: potencial para una reacción cruzada para una proteína endógena no redundante como se describió en el proyecto de la directriz Inciso III.B-5 y Anexo A). Aún en estos casos la necesidad por una vigilancia ocurrida después de la comercialización debe estar vinculada al tiempo (por ejemplo, a través de un estudio o registro en Fase IV), asociada al RMP, y creada para evaluar un riesgo específico de seguridad que comunicaría las medidas subsecuentes de minimización de riesgos.</p>	BIO	Ver respuesta 6
66	De aún más importancia, el Artículo 2 se refiere a la evaluación de los riesgos que hay en la "población expuesta", pero no está claro si ese riesgo es específico para los pacientes colombianos o si está relacionado a la base de datos de seguridad global del patrocinador. Debido a los límites en el acceso de los registros de salud y solicitudes de reembolso del paciente, así como el número bajo de eventos adversos espontáneos reportados en Colombia, puede ser muy difícil para los patrocinadores realizar una evaluación específica en Colombia de la inmunogenicidad en la población expuesta. Además, hay un límite actual de ensayos comercialmente disponibles para la detección y medida de las ADAs en Colombia y en toda Latinoamérica, complicando aún más el modo en que este tipo de evaluación sería eficazmente conducido.	BIO	La "población expuesta" por supuesto que incluye a los pacientes colombianos. El requisito se incluyó precisamente para obtener información específica local. Se ajustó el artículo 5 para aclarar que no se trata de un ensayo clínico post-comercialización obligatorio, sino que el requisito hace parte de los informes periódicos de seguridad. De todas maneras, sí se trata de un requisito que deben cumplir todos los titulares por igual.
67	Propuesta de modificación a los artículos 2,3,4,5	BIO	El Ministerio agradece la sugerencia de texto. Recuerda que estos artículo fueron modificados de acuerdo a las observaciones enviadas por muchos de los participantes, y por lo tanto se estimó más apropiada la redacción hecha por el

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			ministerio que la sugerida por BIO
68	Propuesta de nueva redacción los apartes denominados “Consideraciones sobre las muestras para productos específicos” y, “Seguimiento Postcomercialización”	BIO	La propuesta sugiere que se aclare que las pruebas de inmunogenicidad postcomercialización sólo aplican para los casos en los que así se establezca en el plan de gestión de riesgo, es decir que no aplica en todos los casos. La modificación introducida en el artículo 5 limitó el alcance de las pruebas de inmunogenicidad post-comercialización. Se ajustó el artículo 5 para aclarar que no se trata de un ensayo clínico post-comercialización obligatorio, sino que el requisito hace parte de los informes periódicos de seguridad. De todas maneras, sí se trata de un requisito que deben cumplir todos los titulares por igual.
69	Propuesta de nueva redacción para el Inciso VII del anexo B	BIO	No es necesario incluir el inciso pues la resolución y la guía son claras en establecer que se requieren datos clínicos para la evaluación de la inmunogenicidad y que su extensión y duración dependen de diferentes factores ampliamente descritos. A su vez es claro que la evaluación del perfil completo de inmunogenicidad incluye la información completa del modelo de evaluación establecido y justificado por el solicitante.
70	Errores de traducción	BIO	El Ministerio agradece a BIO por el trabajo minucioso de revisión de la traducción de la guía, del inglés al español. Se examinaron con detenimiento todas las sugerencias. La mayoría fueron aceptadas.