

Algunas implicaciones derivadas de la exclusividad de productos biológicos por 10 años en las medicinas, conforme al acuerdo EEUU–México.

Versión al español de A.Villamar/RMALC–MMSTLs del original en inglés **Some implications of 10 years of biologics exclusivity on medicines in the US-Mexico deal**. Sanya Reid Smith, asesora legal e investigadora principal de la Red del Tercer Mundo sanya@twnetwork.org

RESUMEN EJECUTIVO 1

INTRODUCCIÓN 1

AUMENTO DE LA IMPORTANCIA DE LOS BIOLÓGICOS 2

COSTO DE LOS BIOLÓGICOS: ALGUNOS EJEMPLOS 2

AHORROS DE LOS BIOLÓGICOS GENÉRICOS 3

CÓMO LA EXCLUSIVIDAD A BIOLÓGICOS EVITA EL SISTEMA DE PATENTES 4

CÓMO LA DISPOSICIÓN SOBRE BIOLÓGICOS ENTRE ESTADOS UNIDOS Y MÉXICO VA MÁS ALLÁ DEL TPP, CPTPP, EL NAFTA

ORIGINAL Y EL CETA 5

Resumen ejecutivo

El período de exclusividad de 10 años para productos biológicos acordado en el acuerdo entre los Estados Unidos y México en agosto de 2018:

- Mantendrá la medicina contra el cáncer y otros medicamentos a precios inasequibles (por cientos de miles de dólares por paciente por año) durante 10 años, presumiblemente incluso cuando no estén patentados.
- es más largo el plazo que la exclusividad biológica (BE por sus siglas en inglés) que estaba en el TPP y es más largo que en CETA (el CPTPP y el TLCAN original no tienen exclusividad de productos biológicos) y se bloquea en EE. UU. por lo que no puede volver a bajar a 7 años como deseaba la administración de Obama.
- Es una etapa final alrededor del sistema de patentes para obtener un monopolio que efectivamente puede ser tan largo (o más) que una patente, sin cumplir los criterios de patentabilidad.
- Es poco probable que tenga excepciones para la salud (según algunos TLC de EEUU pactados)

Introducción

Los productos biológicos (como las proteínas que se usan para tratar el cáncer, la artritis, etc.) son una parte cada vez mayor de los medicamentos y, a precios de monopolio, los productos biológicos son caros (ver más abajo). El acuerdo entre EE. UU. Y México anunciado en agosto de 2018 incluye 10 años de exclusividad de productos biológicos en su capítulo de propiedad intelectual^a, presumiblemente incluso cuando no están patentados.

La exclusividad biológica (BE) es un monopolio separado de una patente. BE se basa en el requisito de que los medicamentos obtengan la aprobación de comercialización antes de que se puedan proporcionar a los pacientes. Esta aprobación de comercialización la realiza la autoridad reguladora de medicamentos (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) Que verifica que el medicamento realmente funciona para tratar la enfermedad (eficacia), no tiene efectos secundarios peligrosos (seguridad) y es de buena calidad (por ejemplo, la fábrica está limpia). Los ensayos clínicos y las normas de la Organización Mundial del Comercio demuestran que la seguridad y eficacia son las mismas, las compañías de genéricos no tienen que repetir los ensayos clínicos, solo pueden demostrar que sus medicamentos son los mismos que los del originador y dependen de los datos de los ensayos clínicos del originador. Sin embargo, las disposiciones de exclusividad en los acuerdos de libre comercio (por ejemplo, el acuerdo entre Estados Unidos y México) evitan que las compañías genéricas utilicen los datos de ensayos clínicos para el período de exclusividad (10 años en el acuerdo México-Estados Unidos), por lo que las versiones genéricas el mercado

^a <https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2018/august/modernizing-nafta-be-21st-century>.

Aunque la hoja informativa dice 'protección de datos' no exclusividad, dado que las reglas de la Organización Mundial de Comercio (OMC) ya requieren protección de datos y la Asociación Transpacífica (TPP) usó la frase protección de datos para su exclusividad para medicamentos, este análisis asume que EE.UU. El trato con México significa exclusividad (es decir, un monopolio) por 10 años.

(a menos que la compañía genérica repita los ensayos clínicos que es costoso, lento y poco ético^b) durante 10 años, incluso cuando no hay patente.

Si un país tiene altos estándares de lo que obtiene una patente (como lo permiten las normas de la Organización Mundial del Comercio), muchos biológicos pueden no estar patentados, por lo que la exclusividad biológica ofrece un monopolio alternativo a través del sistema de patentes, ver más abajo.

Sin ver el texto del acuerdo entre los Estados Unidos y México, no es posible conocer todas las implicaciones de esta disposición, que incluye:

- Qué medicamentos estarían cubiertos (ya que esto depende de la definición de "biológico"^c y la hoja informativa dice "alcance ampliado de los productos elegibles para protección", por lo que esto puede significar una definición más amplia de productos biológicos que en el TPP).

- Exactamente cuánto dura el monopolio (es decir, si se trata de datos o exclusividad de mercado). P.ej:

- si son 10 años de exclusividad de **datos**, las compañías de genéricos ni siquiera pueden solicitar la aprobación de comercialización y procesarse hasta que expiren los 10 años. Entonces puede tomarle a la autoridad reguladora de medicamentos otros 1 a 2 años para aprobar la versión genérica / biosimilar, para que la versión genérica no ingrese al mercado y, por lo tanto, los precios no caerán debido a la competencia durante 11-12 años. Mientras que si son 10 años de exclusividad de mercado (la exclusividad de mercado estuvo en la Asociación Transpacífico (TPP)¹ por un período más corto, ver más abajo), el genérico / biosimilar puede solicitar la aprobación de comercialización y procesarse dentro del período de 10 años y luego obtener la aprobación y entrar en el mercado el día después de 10 años.
- Cuando comienza el período de exclusividad (por ejemplo, si es en la fecha en que el medicamento originador obtiene la aprobación de comercialización en el país en cuestión (como lo fue en el TPP², por un período más breve, ver más abajo).

- Si hay alguna excepción al respecto. Los tratados de libre comercio (TLC) anteriores no permitieron que la excepción de salud en el capítulo de excepciones generales se aplique al capítulo de propiedad intelectual (IP), por lo que es poco probable que se aplique una excepción de salud en el capítulo de IP. Además, incluso si alguna excepción de salud se aplicaba al capítulo de IP, la excepción de salud en los USFTA anteriores ha sido copiada de la excepción general en la Organización Mundial del Comercio (OMC) donde ha sido tan difícil de usar que los gobiernos solo han tenido éxito una vez (amianto) de 44 intentos.³

Con base en TLCs anteriores⁴ de EE. UU., Presumiblemente esta disposición y el resto del capítulo IP serán aplicados directamente por un gobierno que demanda a otro en un tribunal internacional por no cumplir con las obligaciones del capítulo. El gobierno ganador podría imponer aranceles sobre las exportaciones del gobierno perdedor hasta que cambie su ley para cumplir con el TLC.

Creciente importancia de los productos biológicos

Los productos biológicos son cada vez más importantes: "En 2008, el 28 por ciento de las ventas de los 100 principales productos de la industria farmacéutica provino de productos biológicos; para 2014, se espera que esa participación aumente al 50 por ciento".⁵

En 2010, los productos biológicos ya representaban el 25% de los nuevos productos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos del gobierno de EE.UU.⁶

Costo de productos biológicos: algunos ejemplos

^b De acuerdo con la Declaración Médica Mundial de la Asociación Médica de Helsinki, Principios Éticos para la Investigación Médica que Involucran Sujetos Humanos y la Guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos para la Industria: Aplicaciones cubiertas por Sección 505 (b) (2), en 3 (octubre de 1999) (Borrador), porque requeriría que un grupo de control reciba nuevamente un placebo cuando ya existe una cura conocida efectiva y segura (para el cáncer, etc.).

^c Véase <http://www.twn.my/title2/health.info/2015/hi150802.htm> para el análisis de algunas de las definiciones propuestas en el TPP (el texto final del TPP era diferente).

Cuando los productos biológicos tienen un monopolio debido a BE o una patente, sus precios son muy altos. Algunos ejemplos se proporcionan a continuación.

Incluso cuando los productos biológicos son todavía una parte relativamente pequeña de los medicamentos, dado su costo mucho más alto que otros medicamentos en los EE. UU. Debido a la exclusividad, etc., consumen una parte desproporcionada del presupuesto. Según la Casa Blanca, "a pesar de ser utilizado solo por el 2 por ciento de la población de EE. UU., Han llegado a representar entre 27 por ciento y 40 por ciento del gasto estadounidense en medicamentos (Morton y Boller 2017; Carroll 2013; Purvis y Kuntz 2016). . . Se cree que los biosimilares podrían ser más baratos que sus productos de referencia y ahorrar \$ 44 mil millones en 10 años.⁷

Según la Comisión Federal de Comercio del gobierno de los Estados Unidos en 2009, "el tratamiento anual para el cáncer de mama con el medicamento biológico Herceptin puede costar \$ 48,000. . . en 2007, los estadounidenses gastaron \$ 286.5 mil millones en medicamentos recetados, \$ 40.3 mil millones fueron para medicamentos biológicos".⁸

Según AARP (organización no gubernamental estadounidense para personas mayores de 50 años, que tiene una membresía de más de 37 millones de personas), los productos biológicos eventualmente representarán más del 50 por ciento del gasto en los próximos años. . . El costo promedio anual de un producto biológico de marca se estima en aproximadamente 35,000 dólares en este momento. Sin embargo, los costos anuales pueden oscilar entre 25,000 y 200,000 dólares o más, con muchos medicamentos entrando con precios en el extremo superior. Por ejemplo, 12 de los 13 nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados el año pasado tenían un precio de más de 100.000 dólares anuales. Y algunas drogas están llegando al mercado con precios más cercanos a los 400,000 dólares.⁹

"Las personas con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn gastan \$ 50,000 al año en Humira. Y aquellos que toman Cerezyme para tratar la enfermedad de Gaucher, una rara deficiencia hereditaria de la enzima, gastan asombrosamente \$ 200,000 por año.¹⁰

El medicamento más caro del mundo es un biológico¹¹, Soliris y cuesta alrededor de \$ 569,000/paciente/año, a menudo durante toda la vida.¹²

La Comisión Asesora de Pagos de Medicare descubrió que los seis principales productos biológicos, incluido Avastin, un medicamento de quimioterapia y Remicade, un tratamiento para la psoriasis en placas y la artritis reumatoide, ya consumen el 43 por ciento del presupuesto de medicamentos de la Parte B de Medicare, que cubre consultas médicas y servicios ambulatorios. Y la tasa de aumento en el gasto para productos biológicos en la Parte D de Medicare, el beneficio de medicamentos recetados, supera significativamente el de otras drogas "¹³.

"El costo diario promedio de un producto biológico de marca es aproximadamente 22 veces mayor que un medicamento tradicional. El crecimiento del gasto anual promedio de los Estados Unidos de 2002 a 2007 fue del 16% para los productos biológicos, en comparación con el 3,7% para los medicamentos. Esta tendencia de los precios será un importante factor de costo para los programas de atención médica pública, incluidos Medicare y Medicaid ".¹⁴

Incluso con US \$ 15,000 por paciente por año (de por vida)¹⁵, para Praluent, un biológico (que es un anticuerpo monoclonal¹⁶ que es una proteína¹⁷) para tratar el colesterol, las compañías de seguros estadounidenses dicen que "El precio exorbitante genera dudas sobre si los consumidores y el sistema de salud puede sostener el costo a largo plazo".¹⁸

Mientras que el ingreso nacional bruto per cápita de Canadá es de US \$ 42,870 y el de EE. UU. Es de US \$ 58,270, el de México es solo de US \$ 8,610¹⁹. Además, el 35% de los mexicanos vivía con menos de US \$ 5,50 / día en 2016, incluso a tasas de paridad de poder adquisitivo²⁰. Con tan bajos ingresos, la exclusividad de los productos biológicos en el trato entre los Estados Unidos y México hace que los medicamentos para el cáncer, etc., que no salvan vidas, sean inasequibles para los pacientes (o los gobiernos que los subsidien).

Ahorro de productos biológicos genéricos

En EE. UU., "Las estimaciones de varios estudios de impacto económico anotan los ahorros proyectados de \$ 42 mil millones en el extremo inferior a \$ 108 mil millones durante los primeros 10 años de la formación del mercado biosimilar".²¹

"Un estudio reciente de Express Scripts descubrió que solo en California, los pacientes y los pagadores podrían ahorrar 27.600 millones de dólares en los próximos 10 años desde la introducción de los biosimilares en 11 productos biológicos cuyas patentes vencen en el futuro cercano".²²

El presupuesto del gobierno de los EE. UU. Declaró que "El Presupuesto también propone acelerar el acceso a productos biológicos genéricos asequibles modificando la duración de la exclusividad en los productos biológicos de marca. A partir de 2014, esta propuesta otorgaría siete años de exclusividad a los fabricantes de biológicos de marca, en lugar de 12 años según la ley actual, y prohibiría períodos adicionales de exclusividad para los productos biológicos de marca debido a cambios menores en las formulaciones de los productos, una práctica que a menudo se conoce como "perenne". "La propuesta dará como resultado \$ 3 mil millones en ahorros en 10 años para los programas de salud federales, incluidos Medicare y Medicaid".²³

Consulte también los ahorros de costos australianos estimados si existen biosimilares disponibles: http://dfat.gov.au/trade/agreements/tpa/submissions/Documents/tpa_sub_gleeson_lopert_moir.pdf .

Cómo la exclusividad de los productos biológicos evita el sistema de patentes

Dado que es muy difícil crear una molécula biológica compleja desde el principio, por lo general se producen de forma natural / derivados de productos naturales / versiones sintéticas de productos naturales, por lo que a menudo no hay patente sobre ellos. Por lo tanto, sin la exclusividad de los productos biológicos (por ejemplo, durante 10 años, según lo requerido por el acuerdo entre los Estados Unidos y México), estaría disponible la versión genérica (un biosimilar) hecha por otra empresa y la competencia reduciría el precio.

Los biológicos a menudo no pueden ser patentados porque para obtener una patente, un medicamento (o cualquier invención) debe ser:

- Nuevo, es decir, no se produce de forma natural. Una cantidad de medicamentos biológicos son extractos de proteínas naturales, p. Ej., Insulina (de cerdos / vacas)²⁴ que todavía necesitan algunos pacientes diabéticos²⁵ y la alfa-1 antitripsina que se usa para tratar la deficiencia congénita de alfa-1 antitripsina²⁶ que se obtiene de la sangre humana.²⁷ Los países pueden optar por no otorgar patentes sobre los productos que se producen en la naturaleza.
- Y la medicina debe ser inventiva, es decir, algo que una persona capacitada, por ejemplo, con un doctorado en bioquímica, no pensaría en. Dado que muchos otros productos biológicos son simplemente versiones sintéticas de sustancias naturales (por ejemplo, insulina sintética²⁸) o cambios menores en las proteínas de origen natural, que son fáciles de hacer, no son inventivas y, por lo tanto, no deberían obtener una patente.

Si no hay patente, entonces el único obstáculo para acceder a versiones genéricas / biosimilares más baratas de estos medicamentos sería este BE^d.

Además, si el BE propuesto comienza desde la fecha en que recibe la aprobación de comercialización en el país que aprueba el biológico (como lo hizo en el TPP²⁹, durante un período más breve, ver más abajo), esta fecha de inicio tardía puede darle un monopolio efectivo que es de una duración similar a la de una patente (aunque las patentes duran 20 años, el período de patente de 20 años comienza desde la fecha anterior de presentación de una solicitud de patente).

^d Aunque EE.UU. tiene 12 años de exclusividad de productos biológicos en su legislación actual, la Administración de Obama propuso reducirla a 7 años para ahorrar dinero, ver más arriba. El acuerdo entre Estados Unidos y México bloquearía a los EE.UU. en 10 años de exclusividad biológica y evitaría que se redujera (por ejemplo, a 7 años) o se eliminen en el futuro, a menos que EE. UU. se retire del acuerdo EeUuMex, expire o se modifique.

Esto se debe a que tan pronto como un científico ve que un medicamento funciona en el tubo de ensayo (por ejemplo, para tratar el cáncer), ella presenta una solicitud de patente (ya que el primero en presentarla suele obtener el monopolio de la patente) y comienza el plazo de 20 años de la patente. desde la fecha en que solicita la patente. El medicamento aún tiene que someterse a ensayos clínicos y de animales antes de ser aprobado por la autoridad reguladora de medicamentos (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y se puede proporcionar a los pacientes, por lo que solo podrá recibir la aprobación de comercialización en el año 11 de la patente. Por lo tanto, un período BE de 10 años a partir de la fecha en que el medicamento obtiene la aprobación de comercialización en realidad duraría un año más que la patente del mismo medicamento. El TPP requirió explícitamente que la exclusividad de los medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas fuera capaz de sobresalir al final del período de la patente³⁰, pero se desconoce si el acuerdo entre México y EE. UU. tiene una disposición de excedente equivalente.

Dado que este BE se aplicaría a todos los productos biológicos que cumplan la definición biológica^e, sin tener que pasar los criterios de patentabilidad de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial, esto significa que un medicamento biológico que no sería nuevo o suficientemente inventivo como para merecer un año 20 el monopolio de patentes (por ejemplo, porque es simplemente una copia de una proteína natural), puede obtener un monopolio equivalente (por un período más corto, pero a partir de una fecha posterior) a través de BE.

La norma económica es la libre competencia, pero se ha desarrollado una excepción para la propiedad intelectual, como patentes en las que se permiten monopolios en ciertas circunstancias limitadas (que se basan en criterios cuidadosamente equilibrados desarrollados a lo largo de los siglos (véase más arriba), a cambio de divulgar la invención al público por lo que al final del período patentado, cualquiera puede hacerlo y hay excepciones a estos monopolios de patentes) para asegurarse de que los costos de permitir un monopolio no superen las ganancias. Aceptar este BE permitiría a los beneficiarios de BE anular este cuidadoso equilibrio que los gobiernos han elegido deliberadamente para monopolios de patentes, eludiendo los criterios de patentabilidad para obtener un monopolio equivalente que incluso puede no tener las excepciones disponibles para monopolios de patentes.

Algunos ejemplos de las excepciones a las patentes permitidas por la OMC incluyen:

- Licencias obligatorias u órdenes de uso del gobierno para anular la patente, de modo que puedan hacerse o importarse versiones genéricas / biosimilares del medicamento. El TPP pareció permitir licencias obligatorias / órdenes de uso gubernamental para anular cualquier exclusividad (ya sea de medicamentos biológicos o de moléculas pequeñas (por ejemplo, aspirina))³¹. No está claro si si el biológico es patentado y se emite una licencia obligatoria para hacer / importar el biosimilar, el acuerdo entre Estados Unidos y México permite que la orden obligatoria de uso de licencia / gobierno anule el BE como lo hizo el TPP.
- Excepciones de Art 30 TRIPS, por ejemplo, para uso experimental, trabajo Bolar, etc.³²

Cómo la provisión de productos biológicos México-Estados Unidos va más allá del TPP, CPTPP, el TLCAN original y el CETA

Canadá, México y los EE.UU. firmaron el TPP que tenía la exclusividad del mercado de productos biológicos para medicamentos humanos^f durante 5 años^g. Una vez que el presidente estadounidense Trump indicó que no ratificaría el

^eEl alcance de este monopolio depende de cómo se define "biológico". Por ejemplo, consulte <http://www.twn.my/title2/health.info/2015/hi150802.htm> para analizar algunas de las definiciones propuestas en el TPP (el texto final del TPP era diferente).

^f Por lo tanto, no se aplica a los medicamentos veterinarios, Art 18.51.2 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

^g Art 18.51 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>. El gobierno australiano dice que esta opción solo requiere 5 años de exclusividad, <https://dfat.gov.au/trade/agreements/tpp/documents/outcomes-biologics.docx> y el gobierno de Nueva Zelanda también parece creer que su ley de exclusividad existente de cinco años para productos biológicos satisface esta opción, por ejemplo, consulte

TPP, los 11 países restantes suspendieron algunas disposiciones (incluida la exclusividad de los productos biológicos³³), lo rebautizaron Acuerdo global y progresivo para TPP (CPTPP)³⁴ y lo firmaron en marzo de 2018³⁵. México, Japón y Singapur han ratificado el CPTPP y entra en vigor para los países afectados cuando 6 países lo ratifiquen³⁶. Por lo tanto, a pesar de que México ha ratificado el CPTPP (y Canadá lo ha firmado), el CPTPP no tiene exclusividad biológica, por lo que aceptar la exclusividad de 10 años de los productos biológicos en el trato entre Estados Unidos y México es mucho peor.

Si bien el texto original del TLCAN tenía exclusividad de datos para los medicamentos³⁷:

- a) Fue solo para nuevas entidades químicas que no incluye productos biológicos (ya que no son productos químicos)
- b) Podría ser por menos de 5 años.

Es decir, no hubo exclusividad de los productos biológicos en el TLCAN original.

Mientras que el Acuerdo Económico y Comercial Global (CETA) de Canadá-Unión Europea (UE) tiene exclusividad para medicamentos, es de 6 años de exclusividad de datos + 2 años de exclusividad de mercado³⁸, por lo tanto, si la oferta de México-EE. UU. Es de 10 años de datos o la exclusividad del mercado, sería por lo menos 2 años más larga que la exclusividad de los productos biológicos que Canadá debe proporcionar en virtud del CETA.

El texto del capítulo de propiedad intelectual del TLC UE-México revisado recientemente concluido no se ha publicado³⁹, por lo tanto, no está claro si incluye la exclusividad de los productos biológicos y, de ser así, durante cuánto tiempo.

En la práctica, para implementar los 10 años de exclusividad de los productos biológicos en el trato entre los Estados Unidos y México, México cambiaría su ley para otorgar los 10 años de exclusividad a los solicitantes de todos los países, incluida la UE.

Provisión Original NAFTA TPP CPTPP CETA EE. UU.-México

	Original en el TLCAN ⁴⁰	TPP ⁴¹	CPTPP ⁴²	CETA ⁴³	Acuerdo EEUU- México ⁴⁴
¿Exclusividad para los biológicos?	No	Si	No	SI	Si
Duración de la Exclusividad a biológicos	0	5 años de exclusividad de mercado	0	6 años de exclusividad mas 2 años de exclusividad de mercado	10 años

¹ Art 18.51 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

² Art 18.51 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

³ https://www.citizen.org/sites/default/files/general-exception_4.pdf

⁴ <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements>

⁵ http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html?_r=1&

⁶ http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html?_r=1&

⁷ <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2017/11/CEA-Rx-White-Paper-Final2.pdf>

⁸ <http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/emerging-health-care-issues-follow-biologic-drug-competition-federal-trade-commission-report/p083901biologicsreport.pdf>

⁹ from 2014 FTC workshop on biologics: <http://www.ftc.gov/news-events/events-calendar/2014/02/follow-biologics-workshop-impact-recent-legislative-regulatory> (has transcript)

¹⁰ http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html?_r=1&

¹¹

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/ucm051047.htm>.

¹² <http://www.fiercepharma.com/story/why-does-alexions-soliris-cost-500k-plus-uk-gatekeepers-want-know/2014-03-04>

¹³ http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html?_r=1&

¹⁴ http://www.gphaonline.org/media/cms/Ltr_to_FDA_on_biosimilars_INN_June_2014.FINAL.pdf

¹⁵ <http://www.reuters.com/article/2015/08/10/us-health-cholesterol-cvs-idUSKCN0QF1RY20150810>

¹⁶

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449865.pdf>

¹⁷ <http://www.bio.davidson.edu/molecular/MolStudents/01rakarnik/mab.html>

¹⁸ <http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-07-24/sanofi-wins-u-s-approval-for-cholesterol-drug-for-some-patients>

¹⁹ <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD>

²⁰ <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.UMIC?view=chart>

²¹ <http://www.gphaonline.org/issues/biosimilars>

²² http://www.gphaonline.org/media/cms/Ltr_to_FDA_on_biosimilars_INN_June_2014.FINAL.pdf

²³ <https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/budget/fy2014/assets/budget.pdf>

²⁴ http://www.ele.uri.edu/Courses/bme181/S13/1_TheresaK_2.pdf

²⁵ http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activiti/fs-fi/qa_gr_insulin-eng.php

²⁶

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM133802.pdf>

²⁷

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM133802.pdf>

²⁸ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/activities/fact-sheets/questions-answers-animal-sourced-insulin.html>

²⁹ Art 18.51.1 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

³⁰ Art 18.54 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

³¹ Art 18.41 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text> porque el Art 31 TRIPS permite las licencias obligatorias/órdenes de uso del gobierno, https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips_04c_e.htm#5

³² Por ejemplo véase http://unctad.org/en/Docs/iteip200612_en.pdf.

³³ Véase Art 2 y Anexo para 7f) del CPTPP <https://www.mfat.govt.nz/en/trade/free-trade-agreements/free-trade-agreements-concluded-but-not-in-force/cptpp/comprehensive-and-progressive-agreement-for-trans-pacific-partnership-text/>

³⁴ <https://www.mfat.govt.nz/en/trade/free-trade-agreements/free-trade-agreements-concluded-but-not-in-force/cptpp/comprehensive-and-progressive-agreement-for-trans-pacific-partnership-text/>

³⁵ <http://dfat.gov.au/trade/agreements/not-yet-in-force/tpp-11/news/Pages/news.aspx>

³⁶ Art 3 CPTPP, <https://www.mfat.govt.nz/en/trade/free-trade-agreements/free-trade-agreements-concluded-but-not-in-force/cptpp/comprehensive-and-progressive-agreement-for-trans-pacific-partnership-text/>

³⁷ Art 1711 <https://www.nafta-sec-alena.org/Home/Texts-of-the-Agreement/North-American-Free-Trade-Agreement?mvid=1&secid=b6e715c1-ec07-4c96-b18e-d762b2ebe511#A1711>

³⁸ Art 20.29 y definición en Art 20.6, http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2016/february/tradoc_154329.pdf. CETA se ha aplicado provisionalmente, <http://ec.europa.eu/trade/policy/in-focus/ceta/>

³⁹ <http://trade.ec.europa.eu/doclib/press/index.cfm?id=1833>

⁴⁰ Art 17.11 <https://www.nafta-sec-alena.org/Home/Texts-of-the-Agreement/North-American-Free-Trade-Agreement?mvid=1&secid=b6e715c1-ec07-4c96-b18e-d762b2ebe511#A1711>

⁴¹ Art 18.51 <https://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/trans-pacific-partnership/tpp-full-text>

⁴² <https://www.mfat.govt.nz/en/trade/free-trade-agreements/free-trade-agreements-concluded-but-not-in-force/cptpp/comprehensive-and-progressive-agreement-for-trans-pacific-partnership-text/>

⁴³ Art 20.29 y definición en Art 20.6, http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2016/february/tradoc_154329.pdf. CETA se ha aplicado provisionalmente, <http://ec.europa.eu/trade/policy/in-focus/ceta/>

⁴⁴ <https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2018/august/modernizing-nafta-be-21st-century>