

COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 08 de 2023
Priorizados**

SESIONES EXTRAORDINARIAS 26 y 27 DE JULIO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón

Página 1 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
María Teresa Triana Triana
William Saza Londoño
Erwin Guzmán Aurela
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Invitados:

José Luis Narváez Forero
Coordinador Grupo Legal DMPB

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

NA

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. QDENGAR[®] Vacuna tetravalente contra el dengue

Expediente : 20201965
Radicado : 20211085779 / 20211193466 / 20231126377
Fecha : 12/05/2023
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log 10$ UFP/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Qdenga® está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por cualquier serotipo del virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20mg/día o 2mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación, al igual que con otras vacunas vivas atenuadas.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.
- Mujeres embarazadas
- Mujeres en período de lactancia

Precauciones y advertencias:

Anafilaxia

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones de hipersensibilidad que se produzcan después de la vacunación).

Enfermedad concurrente

La vacunación con Qdenga® se pospondrá en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo. Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o señales de advertencia de dengue.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.

Mujeres en edad fértil

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

Otros

Qdenga® no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27%), malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11%). Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga® que después de la primera inyección.

Viremia vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con TDV en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción cutánea en algunos sujetos. La viremia de la vacuna se detectó raramente después de la segunda dosis.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga® obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis combinado que incluye a 14.627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que han sido vacunados con TDV. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq$ de 1/100 a $< 1/10$) Poco

frecuentes ($\geq 1/1000$ a 1/100)

Infrecuentes ($\geq$ de 1/10 000 a $< 1/1000$) Muy

infrecuentes ($< 1/10 000$)

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^a
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^b
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^c
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^c
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Nauseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^d Prurito ^e Urticaria
	Muy raros	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Moretones en el lugar de la inyección ^e Prurito en el lugar de la inyección ^e Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^e Fatiga Decoloración en el sitio de inyección ^e

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 24.0

^a Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

^b Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

^c Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

^d Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

^e Notificado en adultos en ensayos clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Los datos de seguridad agrupados de los ensayos clínicos están disponibles para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye datos de reactogenicidad recopilados en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 % frente a 3 %), infección del tracto respiratorio superior (11 % frente a 3 %), nasofaringitis (6 % frente a 0,6 %), faringoamigdalitis (2 % frente a 0,3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la inyección (2 % frente a 27 %), náuseas (0,03 % frente a 0,8 %) y artralgia (0,03 % frente a 1 %).

Las siguientes reacciones se recogieron en 357 niños menores de 6 años de edad vacunados con Qdenga®: disminución del apetito (17%), somnolencia (13%) e irritabilidad (12%).

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la edad de la indicación

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga®, de los cuales 13 sujetos recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones notificadas con una frecuencia muy común fueron irritabilidad (25 %), fiebre (17 %), dolor en el lugar de la inyección (17 %) y pérdida del apetito (15 %). Se informaron con frecuencia somnolencia (8 %) y eritema en el lugar de la inyección (3 %). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Interacciones:

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga®, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga® no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación.

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga® al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga® puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla.

En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga® de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga® y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Qdenga® en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen posteriormente, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Método de administración

Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente (diluyente), Qdenga® se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

Condición de venta: Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002403 emitido mediante Acta N.º 11 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2,1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20231126377
- IPP versión CCDS Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20231126377

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023002403 emitido mediante Acta No.11 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2.1 para la evaluación farmacológica para QDENGAR[®] Vacuna tetravalente contra el dengue cuya composición es:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log 10$ UFP/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, en la indicación "...para la prevención de la enfermedad del dengue causada por cualquier serotipo del virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad.". En relación con el requerimiento "...No hubo eficacia en pacientes seronegativos en el momento basal para prevenir infección por el serotipo III y por el contrario hubo un mayor riesgo de hospitalización con respecto con los que recibieron placebo. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado que presente información clínica adicional que permita despejar la incertidumbre sobre la eficacia frente a infecciones por el serotipo IV, así como ante la incertidumbre sobre eficacia frente a infecciones por serotipo III en pacientes seronegativos en los cuales se encontró un mayor riesgo de hospitalización...", el interesado presenta resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio DEN-301 (54 meses) en los que se evidencia resultados similares a los del primer informe (12 y 18 meses), que en resumen indican eficacia de la vacuna para prevenir fiebre por dengue confirmado virológicamente y hospitalización y dengue hemorrágico por serotipos 1 y 2 en pacientes seropositivos y seronegativos para dengue antes de la vacunación; sin embargo, persisten dudas sobre la eficacia para prevenir fiebre por dengue confirmado virológicamente y hospitalización y dengue hemorrágico por los serotipos 3 y 4. El interesado argumenta que esto es debido a los pocos casos presentados en este grupo de pacientes y a factores de confusión relacionados con diferencias en las costumbres de diagnóstico y tratamiento en dos de los países que participaron en el estudio y propone incluir en el plan de gestión de riesgos "...dengue grave y/u hospitalizado causado por el DENV-3 o DENV-4 después de la vacunación en personas que no habían sido previamente infectadas por el virus del dengue" como riesgos potenciales.

Página 10 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la información farmacológica con la siguiente información:

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log 10$ UFP/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Qdenga®® está indicado como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la transmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad del dengue causada por serotipos 1 y 2 del virus del dengue en individuos de entre 4 a 60 años de edad.

Limitaciones de uso:

En pacientes seronegativos para dengue la vacuna puede incrementar el riesgo de dengue grave u hospitalización por los serotipos 3 y 4.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20mg/día o 2mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación, al igual que con otras vacunas vivas atenuadas.

- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.
- Mujeres embarazadas
- Mujeres en período de lactancia

Precauciones y advertencias:

Anafilaxia

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones de hipersensibilidad que se produzcan después de la vacunación).

Enfermedad concurrente

La vacunación con Qdenga® se pospondrá en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo. Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o señales de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años de edad, y los datos de pacientes con enfermedades médicas crónicas son escasos.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.

Página 12 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mujeres en edad fértil

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

Otros

Qdenga® no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27%) malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11%). Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga® que después de la primera inyección.

Viremia vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con TDV en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción cutánea en algunos sujetos. La viremia de la vacuna se detectó raramente después de la segunda dosis.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga® obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis combinado que incluye a 14.627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que han sido vacunados con TDV. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq$ de 1/100 a $< 1/10$) Poco

frecuentes ($\geq 1/1000$ a 1/100)

Infrecuentes ($\geq$ de 1/10 000 a $< 1/1000$) Muy

infrecuentes ($< 1/10 000$)

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^a
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^b
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^c
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^c
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Nauseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^d Prurito ^e Urticaria
	Muy raros	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Moretones en el lugar de la inyección ^e Prurito en el lugar de la inyección ^e Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^e Fatiga Decoloración en el sitio de inyección ^e

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 24.0

^a Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

^b Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

^c Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

^d Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

^e Notificado en adultos en ensayos clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Los datos de seguridad agrupados de los ensayos clínicos están disponibles para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye datos de reactogenicidad recopilados en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 % frente a 3 %), infección del tracto respiratorio superior (11 % frente a 3 %), nasofaringitis (6 % frente a 0,6 %), faringoamigdalitis (2 % frente a 0,3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la inyección (2 % frente a 27 %), náuseas (0,03 % frente a 0,8 %) y artralgia (0,03 % frente a 1 %).

Las siguientes reacciones se recogieron en 357 niños menores de 6 años de edad vacunados con Qdenga®: disminución del apetito (17%), somnolencia (13%) e irritabilidad (12%).

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la edad de la indicación

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga®, de los cuales 13 sujetos recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones notificadas con una frecuencia muy común fueron irritabilidad (25 %), fiebre (17 %), dolor en el lugar de la inyección (17 %) y pérdida del apetito (15 %). Se informaron con frecuencia somnolencia (8 %) y eritema en el lugar de la inyección (3 %). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Interacciones:

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga®, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga® no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación.

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga® al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga® puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A.

La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla.

En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga® de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga® y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Página 16 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Qdenga® en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen posteriormente, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Método de administración

Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente (diluyente), Qdenga® se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

Condición de venta: Uso institucional

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Así mismo, la Sala considera que el Inserto e IPP deben estar ajustados al presente concepto

Aprobada versión 0.1 del PGR para el producto Qdenga®. De acuerdo con la información allegada se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En cuanto a los aspectos de calidad será especificado en el acto administrativo.

La Sala acusa recibo del correo dirigido al área de registros sanitarios de biológicos de fecha 19 de julio de 2023 donde el interesado informa del desistimiento del radicado 20221035294 del 24/03/2022.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211197239 / 20221215571
Fecha : 19/09/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer esofágico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Keytruda en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR).

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Contraindicaciones: (Del Registro)

Página 20 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006625 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 022022 fecha de revisión 13-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221215571

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba

Página 21 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en ad expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada recibido una línea de terapia sistémica previa.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Página 22 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

KEYTRUDA® como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS ≥ 10)] según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la do intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas

para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión

no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

Nuevas reacciones adversas:

Página 28 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

‡ En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7+ meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Página 30 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA[®] más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA[®] más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de ioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® Con Lenvatinib y con una incidencia Mayor que en pacientes que Recibieron Sunitinib (diferencia entre brazos $\geq 5\%$) Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4] (KEYNOTE-581)

	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben en KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

CONCEPTO: Dando cumplimiento al fallo de tutela emitido por el Tribunal administrativo de Cundinamarca sección cuarta - sub-sección “B”, el 5 de junio de 2023, Expediente: 11001-3342-048-2023-000120-01 que ordena dar respuesta al trámite radicado 20211197239, la Sala, respetuosa de la orden judicial, emite el siguiente concepto:

Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2022006625 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.1., sobre la modificación de indicación para KEYTRUDA® 100 MG cuyo principio activo es Pembrolizumab 100 mg solución inyectable “...como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas”. Con respecto a la primera pregunta de por qué no allegó un estudio con un comparador activo (sunitinib) en la indicación solicitada, el interesado argumenta que el estudio clínico KEYNOTE-564 no lo incluyó debido a que no existe hasta la fecha un medicamento que haya demostrado eficacia en la indicación solicitada.

Página 36 de 39

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con relación al segundo requerimiento, sobre la inmadurez de los datos, presenta una actualización de los resultados del estudio clínico en curso KEYNOTE-564 (NCT03142334), fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con mediana de seguimiento de 30,1 meses (corte de datos 14 de junio de 2021), en el que se reporta que la supervivencia libre de enfermedad fue mayor con pembrolizumab en comparación con placebo (HR 0,63 [IC 95% 0,50–0,80]). Ninguno de los grupos alcanzó la mediana de supervivencia libre de enfermedad.

Ocurrieron 66 muertes en la población por intención de tratar (23 [5 %] de 496 participantes en el grupo de pembrolizumab y 43 [9 %] de 498 participantes en el grupo de placebo). Los datos sugieren una supervivencia global mayor con pembrolizumab en comparación con placebo (HR 0,52 [IC del 95 % nominal 0,31–0,86]). La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. A los 30 meses, la proporción estimada de participantes que estaban vivos fue del 95,7 % (IC del 95 %: 93,3–97,2) en el grupo de pembrolizumab y del 91,4 % (88,3–93,7) en el grupo de placebo.

Con respecto a la seguridad, no se produjeron muertes por eventos adversos relacionados con el tratamiento en ninguno de los dos grupos de estudio. Los eventos adversos graves atribuidos al tratamiento ocurrieron en 59 (12 %) participantes del grupo de pembrolizumab y uno (<1 %) del grupo de placebo. Los eventos adversos graves más comunes en el grupo de pembrolizumab fueron insuficiencia suprarrenal (seis [1 %] participantes), colitis (seis [1 %]) y cetoacidosis diabética (cinco [1 %]), sin embargo, no se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.

El interesado argumenta que existe correlación entre la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con base en resultados de vida real del estudio epidemiológico publicado por Naomi B. Haas y col, el cual, si bien puede señalar una hipótesis, tiene las limitaciones de riesgo de sesgo inherentes a este tipo de estudios.

Analizada la información presentada, la Sala recomienda negar la solicitud de ampliación de indicación, por cuanto a la fecha, si bien la variable supervivencia libre de progresión muestra resultados favorables con respecto a placebo, permanece incertidumbre en relación con el efecto en sobrevida global por inmadurez de los datos (aunque el interesado aporta información con 6 meses adicionales de seguimiento respecto a la solicitud inicial); también llama la atención a la Sala, las frecuencias de eventos adversos y la tasa de abandono en el grupo que recibió pembrolizumab (39% de los participantes discontinuaron el tratamiento, 55.3% de ellos por eventos adversos y 26.8% por recaída de la enfermedad). La Sala considera prudente esperar datos más maduros del estudio KEYNOTE-564 (NCT03142334) que contribuyan a disminuir la incertidumbre en la valoración del balance beneficio/riesgo.

Siendo las 16:00 del 27 de Julio de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

MARÍA TERESA TRIANA TRIANA

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB