

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 09 de 2023 Segunda Parte

**SESIONES ORDINARIAS 11 y 12 DE MAYO DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 5, 6, 7, 8 y 9 DE JUNIO DE 2023
SESIONES EXTRAORDINARIAS 22 y 23 DE JUNIO DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 1, 2, 3 y 4 DE AGOSTO DE 2023
SESIONES EXTRAORDINARIAS 17 y 25 DE AGOSTO 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**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
- 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICO**
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.9 UNIRS**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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
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
Andrey Forero Espinosa
María Teresa Triana Triana
Yenny Marcela Suarez Gonzalez
William Saza Londoño
Erwin Guzmán Aurela
Judy Hasleidy Martínez Martínez
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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. SIKLOS 100mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20209570
Radicado : 20211169913
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Visión Externa Profesional Consultores Ltda (VexPro Consultores Ltda)

Composición:

- Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
Intervalos tóxicos de mielosupresión .
Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática;

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas. Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macroцитosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hidroxicarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxicarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxicarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la hidroxicarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxicarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxicarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxicarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Interacciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad

La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).

La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos < 1.500/mm³

Plaquetas < 80.000/mm³

Hemoglobina < 4,5 g/dl

Reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es ≤ 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado 20211169913

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles e inserto fecha última revisión 26/08/2020 allegado mediante radicado 20211169913 para el producto Siklos®, principio activo Hidroxicarbamida 100mg

Acta No. 09 de 2023 SEMNNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comprimidos recubiertos con película, en la indicación: Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática. El interesado modifica la redacción de una de las indicaciones ya aprobadas para el principio activo hidroxycarbamida; adicionalmente, solicita una nueva forma farmacéutica y nuevas concentraciones (tabletas de 100 y 1000 mg) para lo cual presenta estudio de bioequivalencia. Para soportar el grupo etario a partir de los 2 años, presenta el estudio observacional en curso ESCORT-HU que compara pre y post tratamiento que evidencia en variables paraclínicas y clínicas en niños y adultos, adicionalmente un par de estudios clínicos controlados aleatorizados adicionales a los iniciales que permiten recomendar como posología en niños una dosis de 15 mg/kg/día.

Con base en lo anterior, la Sala no recomienda modificar la redacción de la indicación aprobada para el principio activo hidroxycarbamida: “Tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año”, pues no encuentra una justificación clara para ello y recomienda incluir el grupo etario desde los 2 años en esta indicación.

Así mismo, debe dar respuesta a los siguientes requerimientos de bioequivalencia:

1. Allegar diligenciado el **FORMATO DE EVALUACION Y PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA PARA NUEVA ASOCIACION, NUEVA FORMA FARMACEUTICA Y NUEVA CONCENTRACION PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS-SEM**. Código: ASS-RSA-FM080.
2. Allegar certificado de análisis de lotes de productos empleados en el estudio de Bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea.
3. Justificar el cumplimiento de los criterios la validación bioanalítica para el estudio de bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea, basado en guías internacionales de validación bioanalítica.
4. Allegar soportes cromatográficos de los pacientes que participaron en el estudio de Bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea
5. Allegar soportes que justifiquen la inclusión en normas para la concentración de 100 mg, solicitada con el radicado 20211169913, teniendo en cuenta que el estudio de bioequivalencia allegado corresponde a la concentración de 1000 mg para el producto Hidroxycarbamida y no se evidencian estudios de proporcionalidad de dosis. La justificación allegada en folios 309 y 310 es insuficiente.

En la IPP debe ajustarse al presente concepto y debe incluir la siguiente información:

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Posología

- **Menores de 2 años**

Datos limitados disponibles sugieren que 20 mg/kg/d reducen los episodios dolorosos y son seguros en niños menores de 2 años, pero la seguridad de un tratamiento a largo plazo aún no ha sido establecida. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

- **Insuficiencia renal**

Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

-Contraindicaciones

- **Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).**

-Fertilidad, embarazo y lactancia

- Los datos son limitados relativos al uso de hidroxycarbamida en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar Siklos durante el embarazo.
- Deberá aconsejarse a las pacientes que contacten a su médico de inmediato en caso de sospecha de embarazo

-Reacciones adversas

- **Población pediátrica**

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños es similar a la de los adultos. Datos posteriores a la comercialización de un estudio observacional con Siklos® (Escort HU) en un nutrido grupo de pacientes (n=1 906) con anemia drepanocítica mostró que los pacientes de edades entre 2 y 10 años tenían mayor riesgo de padecer neutropenia y menor riesgo de piel seca, alopecia, dolor de cabeza y anemia. Los pacientes con edades entre 10 y 18 años tenían menor riesgo de piel seca, úlcera cutánea, alopecia, incremento de peso y anemia en comparación con los adultos.

Con respecto a la solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala recomienda No incluir en el listado en mención ya que el

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medicamento No cumple con los criterios b) y c) del artículo 4. “*Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible*” del Decreto 481 de 2004.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.1.2. SIKLOS 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20209755
Radicado : 20211171474
Fecha : 26/08/2021
Interesado : Pharmaconsultores MVG S.AS.

Composición:

- Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
Intervalos tóxicos de mielosupresión .
Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Depresión de la médula ósea

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas. Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macrocitosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad
La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).
La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos < 1.500/mm³

Plaquetas < 80.000/mm³

Hemoglobina < 4,5 g/dl

Reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado 20211171474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con fines de registro sanitario, inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles e inserto fecha última revisión 26/08/2020 allegado mediante radicado 20211171474 para el producto Siklos®, principio activo Hidroxicarbamida 1000mg comprimidos recubiertos con película, en la indicación: Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática. El interesado modifica la redacción de una de las indicaciones ya aprobadas para el principio activo hidroxicarbamida; adicionalmente, solicita una nueva forma farmacéutica y nuevas concentraciones (tabletas de 100 y 1000 mg) para lo cual presenta estudio de bioequivalencia. Para soportar el grupo etario a partir de los 2 años, presenta el estudio observacional en curso ESCORT-HU que compara pre y post tratamiento que evidencia en variables paraclínicas y clínicas en niños y adultos, adicionalmente un par de estudios clínicos controlados aleatorizados adicionales a los iniciales que permiten recomendar como posología en niños una dosis de 15 mg/kg/día.

Con base en lo anterior, la Sala no recomienda modificar la redacción de la indicación aprobada para el principio activo hidroxicarbamida: “Tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año”, pues no encuentra una justificación clara para ello y recomienda incluir el grupo etario desde los 2 años en esta indicación.

Así mismo, debe dar respuesta a los siguientes requerimientos de bioequivalencia:

1. Allegar diligenciado el FORMATO DE EVALUACION Y PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA PARA NUEVA ASOCIACION, NUEVA FORMA FARMACEUTICA Y NUEVA CONCENTRACION PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS-SEM. Código: ASS-RSA-FM080.
2. Allegar certificado de análisis de lotes de productos empleados el estudio de Bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea.
3. Aclarar el cumplimiento de los criterios la validación bioanalítica para el estudio de bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea, basado en guías internacionales de validación bioanalítica.
4. Allegar soportes cromatográficos de los pacientes que participaron el estudio de Bioequivalencia código: OTL 001-01 Hydroxyurea

En la IPP debe ajustarse al presente concepto y debe incluir la siguiente información:

-Posología

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Menores de 2 años

Datos limitados disponibles sugieren que 20 mg/kg/d reducen los episodios dolorosos y son seguros en niños menores de 2 años, pero la seguridad de un tratamiento a largo plazo aún no ha sido establecida. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

- Insuficiencia renal

Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

-Contraindicaciones

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

-Fertilidad, embarazo y lactancia

- Los datos son limitados relativos al uso de hidroxycarbamida en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar Siklos durante el embarazo.
- Deberá aconsejarse a las pacientes que contacten a su médico de inmediato en caso de sospecha de embarazo

-Reacciones adversas

- Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños es similar a la de los adultos. Datos posteriores a la comercialización de un estudio observacional con Siklos® (Escort HU) en un nutrido grupo de pacientes (n=1 906) con anemia drepanocítica mostró que los pacientes de edades entre 2 y 10 años tenían mayor riesgo de padecer neutropenia y menor riesgo de piel seca, alopecia, dolor de cabeza y anemia. Los pacientes con edades entre 10 y 18 años tenían menor riesgo de piel seca, úlcera cutánea, alopecia, incremento de peso y anemia en comparación con los adultos.

Con respecto a la solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala recomienda No incluir en el listado en mención ya que el medicamento No cumple con los criterios b) y c) del artículo 4. “*Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible*” del Decreto 481 de 2004.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.1.3. SYBRAVA® 284 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20201339
Radicado : 20211078346/ 20211291829 / 20221054846 / 20221056266 / 20221088221
Fecha : 17/05/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa precargada contiene 1,5 ml de solución con 284 mg de Inclisirán (equivalentes a 300 mg de Inclisirán Sódico).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Sybrava está indicado como complemento de los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, para reducir aún más el nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en adultos con las siguientes afecciones que reciben la dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otros tratamientos reductores del C-LDL:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o
 - Hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular aterosclerótica
- No se ha determinado el efecto de Sybrava en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Ninguna

Reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Sybrava en tres ensayos de fase III comparativos con placebo en los que participaron 3655 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), equivalentes de riesgo de ECVA o hipercolesterolemia familiar (HF), tratados con estatinas en las dosis máximas toleradas y Sybrava o placebo; de ellos, 1833 pacientes recibieron inclisiran durante un plazo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento: 526 días).

Los datos de seguridad de los tres estudios pivotaes de fase III comparativos con placebo mostraron que la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (EAST) era similar entre los pacientes tratados con Sybrava y los que recibieron placebo. La mayoría fueron EAST leves y sin relación con Sybrava ni con el placebo. Las únicas reacciones adversas asociadas con Sybrava en los ensayos pivotaes fueron eventos adversos en la zona de inyección.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III):

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisiran

Reacciones adversas	Placebo (N=1822) %	Sybrava (N=1833) %	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Eventos adversos en la zona de inyección ¹	1,8	8,2	Frecuente

¹Los eventos adversos más frecuentes son: reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descripción de reacciones adversas específicas

Eventos adversos en la zona de inyección

En los ensayos pivotaes, se produjeron eventos adversos en la zona de inyección en el 8,2% de los pacientes tratados con Sybrava y el 1,8% de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido a eventos adversos en la zona de inyección fue del 0,2% entre los tratados con Sybrava y del 0,0% entre los que recibieron placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado y transitorias, y se resolvieron sin dejar secuelas. Los eventos adversos en la zona de inyección observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Sybrava fueron reacción en la zona de inyección (3,1%), dolor en la zona de inyección (2,2%), eritema en la zona de inyección (1,6%) y erupción en la zona de inyección (0,7%).

Inmunogenia

En los ensayos pivotaes, se realizaron pruebas de determinación de anticuerpos contra el fármaco en 1830 pacientes. Se confirmó la positividad de la prueba en el 1,8% de los pacientes (33/1830) antes de la administración y en el 4,9% (90/1830) durante los 18 meses de tratamiento con Sybrava. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia clínica, la seguridad o el perfil farmacodinámico de Sybrava entre los pacientes con anticuerpos contra el inclisiran.

Interacciones:

Sybrava no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de los transportadores habituales de fármacos, por lo que no se prevén interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. Las evaluaciones de las interacciones farmacológicas han mostrado que no se producen interacciones clínicamente trascendentes con la atorvastatina, la rosuvastatina u otras estatinas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Sybrava es de 284 mg administrados en una sola inyección subcutánea: al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Omisión de una dosis

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado menos de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse administrado, hay que inyectarla y seguir respetando el calendario de administración original.
- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado más de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse inyectado, hay que comenzar un nuevo calendario de administración: Sybrava deberá administrarse al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

Transición terapéutica a partir de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9

Se puede administrar Sybrava inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proproteína convertasasubtilisina/ kexina de tipo 9 (PCSK9). Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar Sybrava en un plazo máximo de 2 semanas desde la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (leve, moderada o severa) o insuficiencia renal terminal. En los pacientes en hemodiálisis no se debe realizar esta hasta que hayan pasado al menos 72 horas desde la administración de Sybrava.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Sybrava en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modo de administración

Sybrava debe ser administrado por un profesional sanitario.

Sybrava debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen. Las inyecciones no deben administrarse en zonas en las que haya afecciones o lesiones cutáneas activas, como quemaduras solares, erupciones, inflamación o infecciones de la piel.

Antes de administrar Sybrava hay que inspeccionar visualmente la solución por si contiene partículas visibles, en cuyo caso no debe utilizarse.

Cada dosis de 284 mg se administra mediante una única jeringa precargada. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014455 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.10 SEMNNIMB, con el objetivo de continuar con la 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 NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221
- Información para prescribir versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221
- Declaración Sucinta Versión NSS NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221

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. 2021014455 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.10 SEMNNIMB para la solicitud de evaluación farmacológica para SYBRAVA® 284 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN cuyo principio activo es inclisiran solución inyectable en la indicación “..como complemento de los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, para reducir aún más el nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en adultos con las siguientes afecciones que reciben la dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otros tratamientos reductores del C-LDL:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o
- Hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular aterosclerótica

No se ha determinado el efecto de Sybrava en la morbilidad y mortalidad cardiovascular”, el interesado en su respuesta auto acepta que están en desarrollo estudios que evalúan desenlaces cardiovasculares: el Orion 4 y Victorion 2; aún no se tienen resultados de dichos estudios; en el momento el interesado tiene estudios en curso para evaluar la seguridad a largo plazo, Orion 8 y 3, con casi 4 mil pacientes y 4 y 3 años de seguimiento respectivamente, sin que hasta el momento hayan surgido nuevas señales de seguridad importantes. La Sala considera prudente esperar los resultados de los estudios en curso que aporten a disminuir la incertidumbre en el balance beneficio/riesgo, por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica para el medicamento de la referencia en la indicación solicitada.

Respecto a la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala ratifica que la protección no procede a luz de la normativa vigente, dado que se trata de un análogo de una molécula natural.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la declaración sucinta no es un documento que se encuentra definido en los lineamientos establecidos en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044

3.1.1.4. PROVOCHOLINE®

Expediente : 20205710
Radicado : 20211130294 / 20211166432 / 20221068719 /20221177137
/20221177462
Fecha : 09/08/2022
Interesado : Masters Pharmaceuticals Limited

Composición: Cloruro de metacolina: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para inhalación por nebulizador

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

PROVOCHOLINE® está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.

Contraindicaciones:

- Provocholine® (cloruro de metacolina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o a otros agentes parasimpaticomiméticos.
- FEV1 inicial de menos de 1,5 litros o menos del 70 % del valor esperado
- Está contraindicado repetir la prueba de provocación el mismo día.
- Los β -agonistas, los anticolinérgicos y la teofilina pueden estar contraindicados

Precauciones y advertencias:

- Provocholine® debe administrarse únicamente por inhalación.
- Provocholine® es un agente broncoconstrictor solo con fines de diagnóstico y no debe usarse como agente terapéutico.
- Los pacientes con hiperreactividad severa de las vías respiratorias pueden experimentar broncoconstricción con las dosis más bajas o con el diluyente solo.
- Cuando se administra por vía oral o por inyección, Provocholine® se asocia con náuseas, vómitos, dolor o presión retroesternal, hipotensión, desmayos y bloqueo cardíaco completo transitorio.
- Cuando se administra por vía oral o por inyección, la sobredosis puede provocar una reacción sincopal, con paro cardíaco y pérdida del conocimiento. Ver SOBREDOSIS
- La espirometría de referencia debe ser exacta. De lo contrario, el FEV1 inicial puede estar subestimado y es posible que no se detecten las caídas posteriores después de inhalar las soluciones de Provocholine®, lo que resulta en una dosis demasiado alta y una broncoconstricción excesiva.

General

Provocholine® (cloruro de metacolina) debe administrarse únicamente por inhalación. Provocholine® (cloruro de metacolina) es un agente broncoconstrictor solo con fines de diagnóstico y no debe usarse como agente terapéutico.

La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, enfermedad cardiovascular acompañada de bradicardia, vagotonía, úlcera péptica, enfermedad tiroidea, obstrucción del tracto urinario u otra condición que pueda verse afectada de manera adversa por un agente colinérgico debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Es esencial que la espirometría de referencia sea exacta. Si la espirometría de referencia no se realiza o mide con exactitud y se subestima el FEV1 inicial, es posible

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que no se detecten las caídas posteriores después de inhalar las soluciones de Provocholine®, lo que resulta en una dosis demasiado alta y una broncoconstricción excesiva.

La prueba de provocación con metacolina con Provocholine® debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un médico capacitado y completamente familiarizado con todos los aspectos de la técnica de la prueba de provocación con metacolina, todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones, y el manejo de la dificultad respiratoria. Un médico responsable de las pruebas debe estar presente en las instalaciones cuando se realicen las pruebas y disponible para ser contactado rápidamente si es necesario. Si el médico está realizando la prueba, debe haber otra persona disponible en las instalaciones para brindar asistencia si es necesario. Nunca se debe dejar al paciente desatendido durante la prueba.

La medicación y el equipo de emergencia deben estar disponibles de inmediato para tratar la dificultad respiratoria aguda.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios con cloruro de metacolina que permitan evaluar su potencial carcinogénico o mutagénico o su efecto sobre la fertilidad.

Cardiovascular

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad cardiovascular acompañada de bradicardia, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Endocrino y metabolismo

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad de la tiroides, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Gastrointestinal

La administración de Provocholine® a pacientes con úlcera péptica, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Genitourinario

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de Provocholine® a pacientes con obstrucción del tracto urinario, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Neurológico

La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe realizarse solo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Respiratorio

La administración de Provocholine® puede producir una broncoconstricción severa, si no se siguen las pautas para una administración cuidadosa. Los pacientes con hiperreactividad severa de las vías respiratorias pueden experimentar broncoconstricción con las dosis más bajas de Provocholine® o con el diluyente solo. Si se produce una broncoconstricción grave, debe revertirse inmediatamente mediante la administración de un β -agonista inhalado de acción rápida. Debido al potencial de broncoconstricción grave, la prueba de provocación con Provocholine® no debe realizarse en ningún paciente con un FEV1 inicial bajo de menos de 1,5 litros o menos del 70 % del valor esperado. Consulte los nomogramas estándar para conocer los valores teóricos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con las pruebas de provocación con metacolina inhalada son raras e incluyen incidencias de dolor de cabeza, irritación de garganta, mareos y prurito.

Una reacción positiva a la provocación con metacolina puede producir síntomas de broncoespasmo, como opresión en el pecho, tos o sibilancias.

Las incidencias de broncoconstricción severa pueden evitarse limitando la prueba de provocación a los casos de asma potencialmente leve, en aquellos pacientes con FEV1 normal o casi normal, y aumentando con precaución la dosis.

Provocholine® (cloruro de metacolina) debe administrarse únicamente por inhalación. Se ha reportado que cuando se administra por vía oral o por inyección, Provocholine® se asocia con náuseas y vómitos, dolor o presión retroesternal, hipotensión, desmayos y bloqueo cardíaco completo transitorio.

Interacciones:

Descripción general

Provocholine® (cloruro de metacolina) es un agente broncoconstrictor parasimpaticomimético (colinérgico) que se administra únicamente en solución por inhalación. El cloruro de metacolina es el homólogo β -metil de la acetilcolina, se hidroliza lentamente por la acetilcolinesterasa y es casi totalmente resistente a la inactivación por la colinesterasa no específica o la pseudocolinesterasa.

Interacciones fármaco-fármaco

Se debe tener precaución cuando se realiza la provocación por inhalación en pacientes que reciben cualquier agente bloqueador β -adrenérgico, ya que es posible que la broncoconstricción no se revierta tan fácilmente.

Los siguientes medicamentos para el asma y la fiebre del heno inhiben la respuesta de las vías respiratorias a Provocholine®, y deben suspenderse antes de la prueba, el tiempo que dure su acción: β -agonistas, anticolinérgicos y teofilina. Los corticosteroides, el cromoglicato y el nedocromil, después del uso regular, pueden alterar la respuesta a Provocholine® pero no lo hacen de manera aguda; por lo tanto, pueden continuarse en su dosis regular antes de cualquier prueba. No se han investigado los efectos de otros medicamentos más nuevos.

Interacciones entre fármacos y alimentos

El cloruro de metacolina se puede administrar sin importar el horario de las comidas.

Interacciones entre fármacos y hierbas

No se han establecido las interacciones del cloruro de metacolina con medicamentos o suplementos a base de hierbas.

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio

No se han establecido las interacciones del cloruro de metacolina con las pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Inhalación

Dosificación y Grupo etario:

Ajustes de dosis y dosis recomendadas

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP), los adultos y los niños (5 años o más) se exponen a las siguientes concentraciones crecientes: 0.03, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 16 mg/mL. (Ver Tablas 1A, 1B, 1C, 1D y 1E).

Preparación de las diluciones:

Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP) requiere dilución antes de su uso. Todas las diluciones que utilicen Provocholine® en polvo deben hacerse con una solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección (solución salina) o una solución de cloruro de sodio al 0,9 % con 0,4 % de fenol (solución salina con 0,4 % de fenol) o una solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección con alcohol bencílico al 0,9 % (solución salina con 0,9% de bencilo), como se sugiere en la Tabla 1A para Provocholine® 100 mg/vial, Tabla 1B para Provocholine® 160 mg/vial, Tabla 1C para Provocholine® 320 mg/vial, Tabla 1D para Provocholine® 1280 mg/vial y Tabla 1E para Provocholine® 1600 mg/vial en viales de vidrio USP Tipo I estériles. Después de agregar la solución salina al 0,9 % o la solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o la solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %, agite cada vial para obtener una solución transparente. Verifique la fecha de preparación o caducidad antes de usar diluciones que no estén recién preparadas. (Nota: Cuando prepare diluciones, use solo el mismo tipo de diluyente para preparar todas las concentraciones).

Las soluciones de Provocholine® preparadas a partir de polvo y usando una técnica aséptica se pueden almacenar en un refrigerador (2° a 8°C) por hasta 2 semanas. Pasado este tiempo, desechar los viales y preparar nuevas diluciones. La congelación no afecta a la estabilidad de las diluciones. Dado que la temperatura de la solución afecta la salida del nebulizador, las soluciones deben sacarse del refrigerador y dejar que alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) antes de usarlas.

Las tablas 1A, 1B, 1C, 1D y 1E describen métodos para producir diluciones apropiadas, usando un solo vial de Provocholine® en polvo.

NOTA: Las diluciones iniciales de los viales de 320 mg, 1280 mg y 1600 mg para obtener soluciones de 32 mg/mL (320 mg y 1600 mg) o 128 mg/mL (1280 mg) NO deben administrarse al paciente durante la prueba de provocación con Provocholine®. Solo se utilizan en la preparación de las diluciones de 16 mg/mL y 8 mg/mL.

Al preparar diluciones con Provocholine® en polvo, se debe usar un filtro de retención bacteriana estéril (porosidad de 0,22 µm) al transferir una solución de cada vial (al menos 2 ml) a un nebulizador.

Tabla 1A: Preparación de diluciones en serie con un solo vial de 100 mg de Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP) (para viales de 20 ml y 50 ml).

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

TOMAR	AGREGAR solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %.	DILUCIÓN OBTENIDA
100 mg de Provocholine®	6,25 mL	16 mg/mL (A)
3 mL de la dilución A	3 mL	8 mg/mL (B)
3 mL de la dilución B	3 mL	4 mg/mL (C)
3 mL de la dilución C	3 mL	2 mg/mL (D)
3 mL de la dilución D	3 mL	1 mg/mL (E)
3 mL de la dilución E	3 mL	0.5 mg/mL (F)
3 mL de la dilución F	3 mL	0.25 mg/mL (G)
3 mL de la dilución G	3 mL	0.125 mg/mL (H)
3 mL de la dilución H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
3 mL de la dilución I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

Tabla 1B: Preparación de diluciones en serie utilizando un solo vial de 160 mg de Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP).

TOMAR	AGREGAR solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %.	DILUCIÓN OBTENIDA
160 mg de Provocholine®	10 mL	16 mg/mL (A)
3 mL de la dilución A	3 mL	8 mg/mL (B)
3 mL de la dilución B	3 mL	4 mg/mL (C)
3 mL de la dilución C	3 mL	2 mg/mL (D)
3 mL de la dilución D	3 mL	1 mg/mL (E)
3 mL de la dilución E	3 mL	0.5 mg/mL (F)
3 mL de la dilución F	3 mL	0.25 mg/mL (G)
3 mL de la dilución G	3 mL	0.125 mg/mL (H)
3 mL de la dilución H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
3 mL de la dilución I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

Tabla 1C: Preparación de diluciones en serie utilizando un solo vial de 320 mg de Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP)

TOMAR	AGREGAR solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %.	DILUCIÓN OBTENIDA
320 mg de Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL de la dilución A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL de la dilución B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL de la dilución C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL de la dilución D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL de la dilución E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL de la dilución F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL de la dilución G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL de la dilución H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL de la dilución I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL de la dilución J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Tabla 1D: Preparación de diluciones en serie utilizando un solo vial de 1280 mg de Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

TOMAR	AGREGAR solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %.	DILUCIÓN OBTENIDA
1280 mg de Provocholine®	10 mL	128 mg/mL (A)
1 mL de la dilución A	7 mL	16 mg/mL (B)
1 mL de la dilución A	15 mL	8 mg/mL (C)
4 mL de la dilución C	4 mL	4 mg/mL (D)
2 mL de la dilución C	6 mL	2 mg/mL (E)
1 mL de la dilución C	7 mL	1 mg/mL (F)
1 mL de la dilución C	15 mL	0.5 mg/mL (G)
4 mL de la dilución G	4 mL	0.25 mg/mL (H)
2 mL de la dilución G	6 mL	0.125 mg/mL (I)
1 mL de la dilución G	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
1 mL de la dilución G	15 mL	0.03 mg/mL (K)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1E: Preparación de diluciones en serie usando un solo vial de 1600 mg de Provocholine® en polvo (cloruro de metacolina USP)

TOMAR	AGREGAR solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %.	DILUCIÓN OBTENIDA
1600 mg de Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL de la dilución A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL de la dilución B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL de la dilución C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL de la dilución D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL de la dilución E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL de la dilución F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL de la dilución G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL de la dilución H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL de la dilución I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL de la dilución J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Administración

Procedimientos generales:

La prueba de provocación debe llevarse a cabo en un laboratorio o clínica de función pulmonar, por personal debidamente capacitado, por motivos de seguridad y exactitud.

El valor FEV1 debe establecerse antes y después de la inhalación del diluyente. Después de la determinación de la función pulmonar basal posterior al diluyente, el valor esperado de una respuesta positiva se calcula a partir de la media antes de la inhalación del diluyente.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La provocación con metacolina se realiza administrando a un sujeto concentraciones en serie crecientes de Provocholine®, después de determinar el FEV1 inicial. Cuando se utiliza Provocholine®, el FEV1 inicial se determina con el control de solución salina normal inhalada o el control de solución salina normal que contiene fenol al 0,4 % o el control de solución salina normal que contiene bencilo al 0,9 % (Nota: utilice el mismo diluyente con el que se ha reconstituido Provocholine® en polvo). Un sujeto para ser parte de la prueba de provocación debe tener un FEV1 de al menos el 70% del valor teórico. Un error común que da resultados inexactos es causado por no hacer una inspiración completa antes de la determinación del FEV1 inicial. Consulte a un médico si el FEV1 cae por debajo de 1,5 litros. No deje al paciente desatendido en ningún momento.

Se debe administrar un β -agonista inhalado después de una prueba de provocación con metacolina con Provocholine® para acelerar el regreso del FEV1 al valor inicial y aliviar cualquier molestia del sujeto. La mayoría de los pacientes recuperan la función pulmonar normal dentro de los 10 a 20 minutos posteriores a la administración de un β -agonista.

Para producir resultados interpretables, es importante calibrar los nebulizadores para producir una salida estándar y validar la reproducibilidad del sistema de administración. Los nebulizadores adecuados y los ajustes estándar se analizan en fuentes publicadas.

Dos métodos de administración de la prueba de provocación con Provocholine® han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica actual: el método de respiración a volumen corriente y el método del dosímetro. La técnica de respiración a volumen corriente requiere que el paciente respire normalmente, durante un período de dos minutos, un aerosol de Provocholine® generado constantemente. En contraste, el método del dosímetro requiere que el paciente tome cinco respiraciones completas del aerosol de Provocholine® generado por un dosímetro apropiado para producir una dosis específica por respiración. Además, en la literatura se han descrito los dispositivos y métodos de administración. Se deben seguir las instrucciones aprobadas del fabricante al usar estos dispositivos. Con todas las técnicas, la prueba se detiene si el FEV1 cae un 20 % o más desde el FEV1 medio inicial. La concentración de la dosis y el porcentaje de caída en el FEV1 se usan luego para calcular la concentración de provocación para causar una caída en el FEV1 del 20 % (PC20) o la dosis de provocación (PD20).

Método de respiración a volumen corriente:

El siguiente método se basa en el uso del nebulizador Wright. Si utiliza otros modelos de nebulizadores, consulte las fuentes publicadas sobre las pruebas de provocación con metacolina para conocer el funcionamiento adecuado de los nebulizadores alternativos.

1. Con una jeringa y una aguja de 3 ml, extraiga 2-3 ml del diluyente (solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

al 0,9 %) y colóquelo en el vial del nebulizador. Conecte el nebulizador y los tubos necesarios a una fuente de gas comprimido adecuada.

2. En este momento, se debe informar al sujeto que los aerosoles subsiguientes pueden producir tos leve, opresión en el pecho o dificultad para respirar. Dígale al sujeto que, si estos síntomas se vuelven incómodos, se quite la máscara facial o la boquilla y que deje de inhalar el aerosol inmediatamente. Trate de evitar sugerir que estos síntomas definitivamente se desarrollarán, ya que la sugestión por sí sola puede reducir el FEV1. Recuerde que la percepción del estrechamiento de las vías respiratorias puede variar considerablemente entre sujetos, por lo que es aconsejable observar y escuchar otros signos, como sibilancias y alteración del patrón de respiración. Las instrucciones para dejar de inhalar el aerosol si los síntomas se vuelven molestos deben repetirse antes de cada dosis.

3. Indique al paciente que se relaje y respire el aerosol tranquilamente (respiración corriente) durante 2 minutos.

4. Manteniendo el nebulizador bien alejado del paciente, ajuste el medidor de flujo para que el nebulizador funcione a la salida calibrada (0,13 ml/min para el nebulizador Wright).

5. Aplique una pinza nasal y coloque la mascarilla sin apretar sobre la nariz y la boca (o la boquilla en la boca). Inicie el cronómetro inmediatamente. El nebulizador debe mantenerse vertical. El paciente debe sostener el nebulizador para evitar calentar la solución y, posteriormente, alterar la salida.

6. Después de exactamente dos minutos, retire el nebulizador de la boca del paciente, apague el medidor de flujo y deseche la solución.

7. Mida el FEV1 30 y 90 segundos después del final de la inhalación. Estos valores pueden dejarse en condiciones ATPS (temperatura ambiente y presión saturada con vapor de agua). Si el FEV1 a los 90 segundos es igual o inferior al de los 30 segundos, la medición debe repetirse a los 3 minutos y, si es necesario, a intervalos de 2 minutos hasta que el FEV1 comience a aumentar. Para evitar cansar al paciente, el FEV1 solo debe medirse una vez en cada ocasión. Si no es técnicamente satisfactoria, debe repetirse a los 10 segundos.

8. Si el FEV1 desciende un 20 % o más desde el FEV1 basal medio (ATPS) o a menos de 1,0 litro, no se deben administrar más inhalaciones. (Se debe consultar a un médico si el FEV1 cae por debajo de 1,5 litros). Si el FEV1 ha disminuido un 16 % o más desde el valor inicial, no es aconsejable administrar dosis adicionales. El PC20 puede extrapolarse a partir de los dos últimos puntos de la curva dosis – respuesta

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9. Para Provocholine® en polvo, la concentración del primer aerosol de Provocholine® es de 0,03 mg/mL. Las dosis subsiguientes se administran a intervalos de aproximadamente 5 minutos en concentraciones al doble (0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 y 16.0 mg/mL).

10. Repita los pasos 1 a 8 con cada concentración creciente de Provocholine® hasta que el FEV1 haya disminuido un 20 % o más desde el valor inicial, o el FEV1 sea de 1,5 litros o menos, o se haya administrado la concentración más alta. No administre más aerosoles de Provocholine®.

11. Una vez completada la prueba, administre al paciente 2 inhalaciones de un β -agonista. Espere 10 minutos y mida el FEV1 y el VC. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV1 haya vuelto a estar dentro del 90 % del valor inicial.

12. Después de la prueba, los nebulizadores reutilizables deben esterilizarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los nebulizadores desechables deben desecharse adecuadamente.

Método con dosímetro:

El siguiente método se basa en el uso de un nebulizador de chorro DeVilbiss conectado a un dosímetro Rosenthal- French que funciona a 20 psi y un período de 0,6 segundos por activación. Si usa otros nebulizadores o dosímetros, consulte las instrucciones del fabricante y las fuentes publicadas sobre la provocación por inhalación con metacolina para la operación adecuada de los nebulizadores y dosímetros alternativos. El dosímetro debe calibrarse para garantizar la administración exacta de la dosis y recalibrarse siempre que se cambie la longitud del tubo.

Todas las soluciones se entregan desde la capacidad residual funcional (FRC) hasta la capacidad pulmonar total (TLC). Los factores que influyen en la respuesta a la provocación por inhalación, y que deben ser consistentes, son la salida del nebulizador y el tiempo inspiratorio.

El valor FEV1 debe establecerse antes y después de la inhalación del diluyente. Después de la determinación de la función pulmonar basal posterior al diluyente, el valor esperado de una respuesta positiva se calcula a partir de la media antes de la inhalación del diluyente.

1. La solución se coloca en el nebulizador y los tubos necesarios se conectan al dosímetro. El aerosol es generado por el aire comprimido entregado a 20 psi a través del nebulizador. La salida está controlada por una válvula solenoide que se activa con

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la inspiración y se mantiene abierta durante 0,6 segundos. Se utiliza una pinza nasal. Se instruye a los sujetos para que inhalen lentamente desde la capacidad residual funcional (FRC) hasta la capacidad pulmonar total (TLC). Durante la inhalación, la ventilación del nebulizador debe mantenerse abierta.

2. La función pulmonar inicial se establece con cinco inhalaciones del diluyente para Provocholine® en polvo (solución salina al 0,9 % o solución salina al 0,9 % con fenol al 0,4 % o solución salina al 0,9 % con bencilo al 0,9 %) y el FEV1 inicial observado. Un sujeto al que se le va a realizar la prueba de provocación debe tener un FEV1 de al menos el 70% del valor esperado, cuando se prueba con el diluyente. La espirometría se mide dentro de los 5 minutos de la quinta inspiración del diluyente.

3. En este momento, se debe informar al sujeto que los aerosoles subsiguientes pueden producir tos leve, opresión en el pecho o dificultad para respirar. Dígale al sujeto que si estos síntomas se vuelven incómodos, retire la boquilla inmediatamente. Trate de evitar sugerir que estos síntomas definitivamente se desarrollarán, ya que la sugestión por sí sola puede reducir el FEV1. Recuerde que la percepción del estrechamiento de las vías respiratorias puede variar considerablemente entre sujetos, por lo que es aconsejable observar y escuchar otros signos, como sibilancias y alteración del patrón de respiración. Las instrucciones para dejar de inhalar el aerosol si los síntomas se vuelven molestos deben repetirse antes de cada aumento en la concentración.

4. Al igual que con la técnica de respiración de volumen corriente, se administran concentraciones seriadas de Provocholine®. Se toman cinco inhalaciones de cada concentración, seguidas de la medición de FEV1 dentro de los 5 minutos posteriores a la última inhalación en cada dosis. Una unidad de inhalación se define como una inhalación de una solución de Provocholine® que contiene 1 mg/mL. Debido a que las dosis se toman en sucesión rápida, las unidades se expresan como unidades acumulativas, como se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Unidades de inhalación acumuladas

Concentración en serie	Número de respiraciones	Unidades Acumuladas por Concentración	Unidades Acumuladas Totales
0.03 mg/mL	5	0.15	0.15
0.0625 mg/mL	5	0.3	0.45
0.125 mg/mL	5	0.625	1.08
0.25 mg/mL	5	1.25	2.33
0.5 mg/mL	5	2.5	4.83
1 mg/mL	5	5	9.83
2 mg/mL	5	10	19.83
4 mg/mL	5	20	39.83
8 mg/mL	5	40	79.83
16 mg/mL	5	80	159.83

5. Si el FEV1 desciende un 20 % o más desde el FEV1 basal medio (ATPS) o a menos de 1,0 litro, no se administran más inhalaciones. (Se debe consultar a un médico si el FEV1 cae por debajo de 1,5 litros). Se pueden administrar dosis parciales (menos de 5 inhalaciones) si el FEV1 está entre 15 % y 20 % menos que el control inicial, para proteger contra una caída excesiva de la función pulmonar.

6. Una vez completada la prueba, administre al paciente 2 inhalaciones de un β -agonista. Espere 10 minutos y mida el FEV1. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV1 haya vuelto a estar dentro del 90 % del valor inicial.

7. Después de la prueba, los nebulizadores reutilizables deben esterilizarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los nebulizadores desechables deben desecharse adecuadamente.

Acortar el procedimiento de prueba:

Los técnicos deben conocer bien el procedimiento más largo antes de intentar una versión más corta. Acortar la prueba corre el riesgo de administrar inadvertidamente al paciente una dosis demasiado alta; siempre errar por el lado de la seguridad y dar una dosis más baja en caso de duda. Si la historia clínica sugiere que el paciente puede no

tener asma o que su asma es muy leve, se puede omitir la concentración más baja, como se describe a continuación:

1. Concentraciones iniciales en adultos

Como una guía, la primera concentración de Provocholine® puede basarse en los siguientes criterios:

a) Si FEV1/VC >80 % Y FEV1 >70 % del esperado Y FEV1 cae <10 % después de la inhalación del diluyente Y los síntomas del paciente están bien controlados con los siguientes medicamentos, use estas concentraciones iniciales:

Medicamento	Concentración inicial
Corticoides inhalados u orales	0.125 mg/mL
Broncodilatadores diarios	0.25 mg/mL
Broncodilatadores ocasionales (< una vez/día)	1.0 mg/mL
Ningún medicamento	2.0 mg/mL

b) Si FEV1/VC <80% O FEV1 <70% del esperado Y FEV1 cae <10% después de la inhalación del diluyente Y los síntomas del paciente están bien controlados con los siguientes medicamentos, use estas concentraciones iniciales:

Medicamento	Concentración inicial
Corticoides inhalados u orales	0.03 mg/mL
Otros o ningún medicamento	0.125 mg/mL

c) Si el FEV1 de un paciente cae un 10 % o más después de la inhalación del diluyente, o si los síntomas del asma no parecen estar bien controlados, NO omita ninguna concentración e inicie al paciente con 0,03 mg/mL*.

2. Concentraciones iniciales en niños

a) Si el FEV1/VC >80% Y los síntomas del niño están bien controlados con los siguientes medicamentos, use estas concentraciones iniciales:

Medicamento	Concentración inicial
Corticoides inhalados u orales	0.03 mg/mL
Broncodilatadores diarios u ocasionales	0,0625 mg/ml
Ningún medicamento	0.25 mg/mL

b) Si FEV1/VC <80 % O si los síntomas del asma no parecen estar bien controlados, NO omita ninguna concentración y comience al paciente con 0,03 mg/mL.

3. Omisión de Concentraciones

Si, después de la primera concentración de Provocholine®, no ha habido evidencia de una caída significativa en el FEV1 (menos del 5 % desde el nivel basal medio) y NO hay evidencia clínica de broncoconstricción (opresión en el pecho, tos o sibilancias), se puede omitir la siguiente dosis. Tan pronto como haya evidencia de síntomas o una caída superior al 5 % del FEV1 basal medio, NO omita ninguna concentración adicional. Si se omite una concentración, es importante recalcar antes de cada inhalación subsiguiente que el sujeto debe quitarse la máscara facial/boquilla tan pronto como experimente alguna molestia respiratoria o en el pecho.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005450 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica sin fines de obtención de registro sanitario
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221177137
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221177137

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. 2022005450 emitido mediante Acta No. 19 de 2021, numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB para la evaluación farmacológica para PROVOCHOLINE® cuyo principio activo es Cloruro de metacolina 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg forma farmacéutica polvo para solución para inhalación por nebulizador en la indicación “...Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

PROVOCHOLINE® está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.”, teniendo en cuenta que el interesado da respuesta satisfactoria al auto la Sala recomienda aprobar información para el profesional de la salud (IPP) allegado mediante radicado 20221177137.

Con respecto a la solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala recomienda No incluir en el listado en mención ya que el medicamento No cumple con los criterios b) y c) del artículo 4. “*Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible*” del Decreto 481 de 2004.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Una vez revisada la versión 3 del PGR para el producto Provocholine, Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ZOLGENSMA

Expediente : 20223380
Radicado : 20221032212
Fecha : 17/03/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada mililitro contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv).

Forma farmacéutica: Suspensión para infusión

Indicaciones:

Zolgensma está indicado para el tratamiento de: - pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o - pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

AME avanzada

Puesto que la AME daña de manera progresiva e irreversible las motoneuronas, el beneficio de Zolgensma en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de morbilidad en el momento del tratamiento: cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será el posible beneficio.

La pérdida progresiva de motoneuronas es irreversible. El médico responsable debe tener en cuenta que este beneficio es considerablemente menor en los pacientes con

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los que precisan respiración asistida permanente y los que no pueden tragar.

No se ha establecido la relación beneficio-riesgo de Zolgensma en los pacientes con AME avanzada que siguen con vida gracias a la respiración asistida permanente y que no tienen capacidad de medro.

Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Se han observado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda.
- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal) $>2 \times$ LSN.
- Antes de la infusión, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT y bilirrubina total).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de Zolgensma.
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión.
- En pacientes con disfunción hepática preexistente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de la infusión de Zolgensma frente a los riesgos de no tratar al paciente.

Con el uso de Zolgensma se han notificado casos de respuesta inmunitaria sistémica, incluida hepatotoxicidad inmunitaria, que normalmente se manifiesta con concentraciones elevadas de ALT o AST y a veces con lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides.

Las cifras de AST, ALT y bilirrubina total deben evaluarse antes de la infusión de Zolgensma, y controlarse de forma semanal durante 30 días después de la administración de Zolgensma y cada dos semanas durante otros 60 días hasta el final del período de disminución gradual de la dosis del corticoesteroide, o durante más tiempo de ser necesario. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de

corticoesteroides sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores al doble del límite superior de la normalidad ($<2 \times \text{LSN}$)

Respuesta inmunitaria sistémica

Una infección simultánea (por ejemplo, respiratoria) podría aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave. Se recomienda una mayor vigilancia en el diagnóstico y el tratamiento activo de la infección. La administración de Zolgensma debe posponerse en pacientes con infecciones simultáneas hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

El médico responsable del tratamiento debe tener presente la posibilidad de que aparezca una insuficiencia suprarrenal al prolongar la duración del tratamiento con corticoesteroides o aumentar su dosis.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma fue necesario confirmar la existencia de títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes de la infusión. No se ha determinado si la infusión de Zolgensma puede representar un riesgo de respuesta inmunitaria en los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-AAV9 preexistentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 al inicio superiores a 1:50. Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la infusión de Zolgensma. El análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50. Después de la infusión de Zolgensma se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9. Trombocitopenia En los ensayos clínicos con Zolgensma, se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de los cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia AAV9.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma, se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de los cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia. En la mayoría de los casos, se observó una cifra más baja de plaquetas en la primera semana posterior a la infusión de Zolgensma.

Se debe determinar la cifra de plaquetas antes de la infusión de Zolgensma y, posteriormente, deben vigilarse estos valores de forma periódica, semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que la cifra de plaquetas regrese a los valores iniciales.

Microangiopatía trombótica

Se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) con el uso de Zolgensma después de la comercialización (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La MAT se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. Se han descrito casos al cabo de aproximadamente una semana después de la infusión de Zolgensma. En algunos casos se identificó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., infecciones, vacunaciones) es un factor que contribuye a la manifestación de este trastorno.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario controlar la cifra de plaquetas, así como los signos y síntomas de MAT, tales como hipertensión arterial, aumento de la equimosis, convulsiones o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe realizarse una evaluación diagnóstica adicional de la anemia hemolítica y la disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o signos analíticos compatibles con la MAT, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

Cifras elevadas de troponina I

Se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca tras la infusión de Zolgensma. Las cifras elevadas de troponina I en algunos pacientes pueden ser indicativas de una posible lesión del tejido miocárdico. No se han observado hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma. En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca. Se deben determinar las cifras de troponina I antes de la infusión de Zolgensma y vigilarse tras la infusión de Zolgensma durante al menos 3 meses o más, a criterio del profesional sanitario. Es necesario considerar la posibilidad de consultar a un cardiólogo según sea necesario.

Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la infusión de Zolgensma.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Zolgensma en 99 pacientes que recibieron Zolgensma en la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL303, CL-302, CL-304, CL-306). En el momento de la administración, la edad de los pacientes era de entre 0,3 y 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) tras la administración de Zolgensma fueron aspartato-transaminasa elevada, alanina-transaminasa elevada, transaminasas elevadas, vómitos, trombocitopenia, troponina elevada, γ -glutamilttransferasa elevada y pirexia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 7-1 se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma en todos los pacientes tratados por infusión intravenosa en la dosis recomendada.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica su categoría de frecuencia según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma

Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^{a)}	6,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	8,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Aspartato-transaminasa elevada	20,2	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	16,2	Muy frecuente
Transaminasas elevadas ^{b)}	13,1	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	5,1	Frecuente
Troponina elevada ^{c)}	5,1	Frecuente
^{a)} Trombocitopenia incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido. ^{b)} Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas e hipertransaminasemia. ^{c)} Troponina elevada incluye troponina elevada y troponina T elevada.		

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Zolgensma, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia que, por ello, se considera desconocida. Las reacciones adversas se detallan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática aguda
Lesión hepática aguda

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos hepatobiliares

Algunos pacientes han presentado elevaciones de AST y ALT $>20 \times$ LSN sintomáticas (p. ej., vómitos, ictericia) que se resolvieron con el uso de prednisolona; en ocasiones fue necesario prolongar la duración del tratamiento o aumentar la dosis (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Fuera de los ensayos clínicos, incluido el período desde la comercialización, se han notificado casos de niños que desarrollan signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía, encefalopatía) en los dos meses posteriores al tratamiento con Zolgensma, a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la infusión. De acuerdo con los informes presentados, tras el diagnóstico se administró tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides. Los niños se recuperaron.

Trombocitopenia transitoria

Se observaron reducciones transitorias con respecto al valor inicial en la cifra media de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia, en varios momentos posteriores a la administración que, normalmente, se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas clínicos asociados a la reducción de la cifra de plaquetas.

Aumento de las cifras de troponina I

Tras la infusión de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta 0,2 $\mu\text{g/l}$. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Inmunogenia

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica.

En los ensayos clínicos con Zolgensma, todos los pacientes que recibieron este medicamento tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 al inicio. Se registraron aumentos medios con respecto al valor inicial en el título de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno, lo cual refleja una respuesta normal al antígeno vírico exógeno. Algunos pacientes tuvieron

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

títulos de anticuerpos anti-AAV9 que superaron el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaron reacciones adversas potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Por ende, no se ha establecido ninguna relación entre los títulos elevados de anticuerpos anti-AAV9 y las posibles reacciones adversas o los parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se analizaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en 16 pacientes: 13 tuvieron títulos inferiores a 1:50 y se incluyeron en el estudio; tres pacientes tuvieron títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar tras la suspensión definitiva de la lactancia y tuvieron valores de títulos inferiores a 1:50, por lo que ambas se incluyeron en el estudio. No se dispone de ninguna información sobre si debe limitarse la lactancia en las madres que puedan ser seropositivas para anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento con Zolgensma y, posteriormente, presentaron un incremento previsto en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 a niveles de por lo menos 1:102 400 y hasta niveles superiores a 1:819 200. Ningún paciente tratado con Zolgensma presentó una respuesta inmunitaria al transgén.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción con medicamentos antivíricos. No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos, como la triple vírica y la vacuna contra la varicela, en pacientes que reciben una dosis inmunosupresora de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente), ya que las dosis elevadas de corticoesteroides pueden reducir la respuesta inmunitaria a estas vacunas. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante de corticoesteroides antes y después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración). No se excluye la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Solamente un profesional sanitario debe infundir Zolgensma. A fin de mejorar la trazabilidad del medicamento biológico, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. Después de la infusión de Zolgensma, se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9), por lo que los pacientes no deben volver a recibir ninguna dosis de Zolgensma. Zolgensma está destinado para un único tratamiento.

Posología

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de Zolgensma es de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

El kit de Zolgensma viene en dos tamaños de viales (5,5 u 8,3 ml). Cada vial contiene una concentración nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml. El kit y la dosis adecuados de Zolgensma dependen del peso corporal del paciente (Tabla 4-1).

Tabla 4-1 Posología recomendada en función del peso corporal del paciente

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^a (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6-9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1-9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6-10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1-10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6-11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1-11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6-12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1-12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6-14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1-14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8

14,6-15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1-15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6-16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1-16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6-17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1-17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6-18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1-18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6-19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1-19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6-20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^a (ml)
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^aNOTA: El volumen de dosis se calcula con el límite superior del intervalo de peso del paciente.

Debido al mayor riesgo de presentar una respuesta inmunitaria sistémica grave, la administración de Zolgensma se debe posponer en pacientes con infecciones simultáneas, hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. En el momento de administrar Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección.

Análisis y controles de laboratorio para evaluar la seguridad

Antes de la infusión de Zolgensma deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales:

- Ensayo de anticuerpos contra el AAV9 (el análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50)
- Función hepática: alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina total
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)
- Troponina I Después de la infusión de Zolgensma, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):
- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas
- Troponina I

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la infusión de Zolgensma

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma. Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma.

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la infusión de Zolgensma

Un día antes de la infusión de Zolgensma, debe administrarse prednisolona por vía oral en una dosis de 1 mg/kg/d (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide).

Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos tras la infusión de Zolgensma

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la infusión de Zolgensma.
- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST y bilirrubina total.
- En pacientes con resultados irrelevantes (exploración clínica normal, concentraciones de bilirrubina total, y ALT y AST inferiores a 2 veces el LSN): No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente. La dosis de corticoesteroides se reducirá gradualmente a lo largo de los siguientes 28 días.
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente..
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión de Zolgensma.
- Considere la posibilidad de consultar a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico.

Las variaciones respecto de estas recomendaciones quedan a criterio del médico responsable. Si el médico utiliza otro corticoesteroide en lugar de la prednisolona, deben tenerse en cuenta los mismos aspectos y enfoques, según corresponda, para reducir gradualmente la dosis de corticoesteroide luego de 30 días después de la infusión de Zolgensma. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la infusión de Zolgensma.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Hay pocos datos acerca del tratamiento en pacientes de al menos 2 años de edad o con peso superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Modo de administración

Zolgensma debe administrarse solamente mediante infusión intravenosa única.

Preparación de Zolgensma

- Zolgensma debe prepararse de manera aséptica.
- Descongele Zolgensma:
 - Kit de 9 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 12 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 4 horas.
 - Kit de 14 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 16 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 6 horas.
- No use Zolgensma a menos que esté descongelado.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si se descongela en el refrigerador, retire el medicamento del refrigerador el día de la administración.
- Cuando se descongela, Zolgensma es un líquido límpido o ligeramente opaco, de incoloro a blancuzco y sin partículas. Antes de la infusión, inspeccione visualmente los viales para cerciorarse de que no haya partículas sólidas ni un cambio de coloración. No use los viales si observa partículas o un cambio de color.
- NO AGITE EL MEDICAMENTO.
- Inmediatamente antes de la administración, extraiga el volumen de dosis correspondiente de todos los viales con la jeringa, quite el aire de la jeringa, tápela y llévela al lugar donde se aplicará la infusión al paciente.
- Una vez extraída la dosis con la jeringa, debe usarse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se infunde dentro del plazo de 8 horas.
- NO VUELVA A CONGELARLO.

Instrucciones para la infusión intravenosa

- Coloque un catéter primario en una vena periférica (extremidad superior o inferior).
- Se recomienda insertar un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de la jeringa para el cebado con solución salina, o cebe la tubuladura manualmente con solución salina.
- Administre Zolgensma en infusión lenta de 60 minutos. No lo administre en inyección intravenosa rápida o en embolada.
- Una vez finalizada la infusión, enjuague la vía con solución salina.
- Selle los viales usados de Zolgensma en una bolsa para residuos con riesgo biológico y deséchela en un recipiente para este tipo de residuos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la 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 e IPP Versión NPI 2021-PSB/GLC-1249-s del 2 de diciembre de 2021 allegados mediante radicado 20221032212
- Declaración sucinta versión NSS 2021-PSB/GLC-1249-s v1.3 del 2 de diciembre de 2021 allegada mediante radicado 20221032212

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 solicita evaluación farmacológica para ZOLGENSMA cuya composición es cada mililitro contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv) suspensión para infusión en la indicación "...para el tratamiento de: - pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o - pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2", para lo cual presenta estudios preclínicos farmacológicos de onasemnogene abeparvovec-xioi en modelos animales que evidenciaron respuesta en los niveles de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas del sistema nervioso central, el grado de transducción en la neurona fue más robusta en los especímenes de menor edad. También se observó actividad en células esquelética, hígado, pulmón y riñón, con menor función en corazón. La farmacocinética fue evaluada midiendo la excreción del virus OAV101, la farmacodinamia fue evaluada midiendo potenciales de acción muscular; en los estudios de toxicología se encontró presencia de inflamación miocárdica, edema, fibrosis y trombosis auricular, todos relacionados con la dosis, con alta incidencia a la semana 12. También se detectó inflamación de las raíces nerviosas dorsales en algunos especímenes. No se realizaron estudios de carcinogenicidad, de toxicidad reproductiva ni de tolerancia local; no se encontró mortalidad en los modelos animales expuestos.

En cuanto a estudios clínicos el interesado relaciona en la solicitud formal el estudio pivotal fase 3 - CL-303. Sin embargo, en el dossier se relacionan 8 estudios clínicos, dos de ellos finalizados (CL-101 y CL-303) y seis en curso sin resultados, a continuación se encuentra:

Estudio finalizado fase 1 AVXS-101-CL-101, abierto, de seguridad y eficacia de onasemnogene abeparvovec-xioi en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de SMA tipo 1 confirmado por mutación del gen SMN1 bialélica y dos copias de SM2 con mutación genética desconocida, participaron 15 pacientes con mediana de edad de 3.15 meses, divididos en cohorte 1 de tres (3) pacientes con dosis intravenosa baja ($6.7E13$ vg/kg) y cohorte 2 con doce (12) pacientes con dosis intravenosa terapéutica ($2.0E14$ vg/kg). Después de la aplicación de las dosis, el desenlace primario de "seguridad" a los 24 meses evidenció que el 100% de los pacientes experimentó eventos adversos emergentes, el 73.3% correspondió a infección del tracto respiratorio superior, pirexia 53.3%, 53.3% vómito, 46.7% constipación, 46.7% neumonía, 40% reflujo gastroesofágico, 40% congestión nasal, 26.7% elevación de enzimas hepáticas, siendo éste último de especial interés resuelta con tratamiento con prednisolona. El 86.7% presentó eventos adversos serios, entre ellos neumonía y bronquiolitis por virus sincitial

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respiratorio, infecciones por virus parainfluenza. No hubo discontinuación de tratamiento ni muertes. El desenlace secundario de eficacia “sobrevida” (desde el nacimiento hasta muerte o ventilación permanente) a los 13.6 meses de edad en todos los pacientes tratados fue de 100% vs 25% historia natural; a los 20 meses de edad la supervida continuó siendo del 100% en todos los pacientes vs 8% historia natural, un paciente en la cohorte de baja dosis requirió ventilación permanente, hallazgo similar se encontró a los 24 meses después de la infusión. El desenlace exploratorio de eficacia de “mejoramiento de la función motora” medida con el instrumento CHOP-INTEND mostró tendencias en la mejoría de los puntajes con respecto a la línea de base, en mayor proporción con la dosis terapéutica.

El otro estudio finalizado, corresponde al NCT03306277 (AVXS-101-CL-303), fase 3, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, dosis única del medicamento onasemnogene abeparvovec-xioi como terapia de reemplazo génica en pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1 que cumplieron los criterios de inscripción y están genéticamente definidos por gen de neurona motora de supervivencia 1 (SMN1) no funcional con 1 o 2 copias del gen de neurona motora de supervivencia 2 (SMN2). Participaron 22 pacientes, con edad media de 3.7 meses y peso medio de 5.82 kg, todos los pacientes tenían menos de 6 meses de edad al momento de la infusión y estaban sintomáticos. Durante el estudio un paciente falleció con 7.8 meses de edad, otro se retiró por necesidad de ventilación invasiva y un tercero retiró el consentimiento por evento adverso, completando el estudio un total de 19 pacientes. El objetivo primario de “sentarse de forma independiente con el tronco y cabeza erguida durante 30 segundos” a los 18 meses de edad fue del 59.1% (n=13). Un segundo objetivo primario “supervivencia libre de evento” a los 13.6 meses o más de edad fue de 90.9% (n=20). Dentro de objetivos secundarios “la capacidad para prosperar” a los 18 meses de edad se encontró en 40.9% de los pacientes (n=9), el 81.8% (n=18) de pacientes eran independientes de la asistencia ventilatoria a los 18 meses de edad según en el uso de BiPAP. A modo de comparación, indica que el número de pacientes que mantuvieron la capacidad de crecimiento y/o eran independientes de la asistencia ventilatoria a los 18 meses de edad en la base de datos Pediatric Neuromuscular Clinical Research (base de datos de investigación clínica neuromuscular pediátrica) PNCR fue esencialmente cero, por lo que existe beneficio terapéutico del medicamento de prueba. Como objetivo exploratorio se evaluó la variación del puntaje de la escala CHOP-INTEND, cuya puntuación basal media fue de 32.0. A los 18 meses de edad la puntuación media total fue 51.2 puntos con un cambio medio con respecto a la puntuación basal de 19.3. Todos los pacientes incrementaron la puntuación, el 95.5% la puntuación fue ≥ 40 ; 63.6% ≥ 50 ; 22.7% ≥ 60 . Con respecto a seguridad el 100% presentó eventos adversos emergentes, 18.2% grado 1, 36.4% grado 2, 27.3% grado 3, 13.6% grado 4 y un caso equivalente al 4.5% fue de grado 5 (muerte) por paro respiratorio no

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionado con el medicamento. El 18% de los eventos adversos fueron considerados estar relacionados con el medicamento, incluyó un paciente con hidrocefalia (posiblemente relacionada), un paciente con aumento de enzimas hepáticas (probablemente relacionada) y otro definitivamente relacionada. Los eventos adversos más frecuentes fueron pirexia 54.5%, infección del tracto respiratorio superior 50%, constipación 40.9% y escoliosis 40.9%, elevación de enzimas hepáticas 31.8%, trombocitopenia categoría IV 36%. En la mayoría de los pacientes se encontró un descenso de las plaquetas alrededor del día 7 con recuperación al día 14. Se observaron alteraciones hematológicas con potencial clínicamente significativo dado por neutropenia muy baja en el 63.6% de pacientes y eosinófilos muy altos en el 22.7% de los pacientes tratados. La elevación de creatinina MB (CK-MB) se presentó en todos los pacientes, signos de hepatotoxicidad dado por AST y ALT muy elevadas, así como mayor riesgo de microangiopatía trombótica. También se observaron alteraciones de signos vitales con potencial clínico significativo, presión arterial diastólica (muy baja [16 de 22] y muy alta [19 de 22]), la presión arterial sistólica (muy baja [3 de 22] y muy alta [9 de 22]), la temperatura (muy baja [4 de 22]) y el peso (muy bajo [10 de 22]).

No presenta resultados de los estudios AVXS-101-LT-001, AVXS-101-LT-002, AVXS-101-CL-102, AVXS-101-CL-302, AVXS-101-CL-304, AVXS-101-CL-306, algunos de ellos destinados a evaluar la seguridad a largo plazo y el mantenimiento de la eficacia.

La Sala considera que la limitada casuística de pacientes con atrofia espinal muscular tipo 1 reclutados en los estudios, un seguimiento insuficiente de los pacientes dado el carácter crónico e incurable de la enfermedad, las claras tendencias de eventos adversos serios en la función hepática, cardíaca, mayor riesgo de infecciones respiratoria, neutropenia, trombocitopenia, alteración de la presión diastólica y sistólica, microangiopatía trombótica y dolor por compromiso de raíces nerviosas, hacen que no se vislumbre un balance beneficio/riesgo favorable. Adicionalmente, no hay datos que permitan evaluar los componentes cognitivos, comportamentales y de desarrollo psíquico en el menor que indiquen un beneficio en su vida de relación independiente de hitos motores.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que:

1. Allegue estudios adicionales con mayor casuística y mayor plazo de seguimiento que permitan determinar el comportamiento del medicamento en cuanto a su eficacia y seguridad.
2. Allegue estudios de mundo real
3. De acuerdo con los criterios de inclusión de los pacientes, precisar el grupo etario al que va dirigido la indicación.

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. Conforme al estudio fase 3 AVXS-101-CL-303, presentar resultados estratificados de eficacia de acuerdo con el número de copias del gen SMN2.
5. Explicar cuál es el beneficio clínico del medicamento en lo relacionado con los aspectos cognitivos, comportamentales y desarrollo psíquico.
6. Adjuntar datos de calidad de vida de los menores expuestos al medicamento, teniendo en cuenta las altas tasas de eventos adversos de todas las magnitudes.
7. Explicar cuál es la relevancia clínica de sentarse de forma independiente con el tronco y cabeza erguida durante 30 segundos
8. Se tiene conocimiento que a la fecha hay reportes de muertes relacionadas con problemas de hepatotoxicidad, por lo que se solicita que explique cómo ha sido el comportamiento en vida real del uso del medicamento,
9. Adjuntar PSUR actualizado
10. La Sala tiene conocimiento que AveXis Inc informó a la FDA sobre la posible manipulación de datos en los estudios preclínicos; se solicita aclarar la situación que dio lugar a esa investigación y las conclusiones oficiales de esta investigación.

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, no procede dado que la molécula que ejerce la actividad terapéutica es un análogo natural.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Una vez revisada la versión 1.0 del PGR para el producto Zolgensma, se solicita: Allegar la guía para cuidadores mencionada como medida de minimización de riesgo adicional para abordar el riesgo identificado importante de hepatotoxicidad. Allegar PSUR vigente.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la declaración sucinta no es un documento que se encuentra definido en los lineamientos establecidos en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044

3.1.2.2. REBLOZYL®

Expediente : 20204201
Radicado : 20211112072 / 20221129495
Fecha : 29/06/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 50 mg de Luspatercept.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina.

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (β -talasemia).

Contraindicaciones:

REBLOZYL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No utilice REBLOZYL® durante el embarazo ni durante al menos los 3 meses anteriores a la concepción.

Precauciones y advertencias:

Acontecimientos tromboembólicos

Entre los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos tromboembólicos (ATE) en el 3,6 % (8/223) de los tratados con luspatercept en un ensayo clínico controlado. Los acontecimientos tromboembólicos reportados incluyeron trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico. Todos los pacientes con ATE se habían sometido a una esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo de ATE (p. ej., antecedentes de trombocitosis o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal). No se detectó una correlación entre la incidencia de ATE y una concentración de Hb elevada. En los pacientes con β -talasemia, una esplenectomía y otros factores de riesgo de ATE, se deben sopesar las posibles ventajas del tratamiento con luspatercept frente al riesgo de

ATE. En los pacientes de mayor riesgo con β -talasemia se debe considerar la tromboprolifaxis conforme a las guías clínicas vigentes.

Aumento de la tensión arterial

En los ensayos clínicos controlados en pacientes con SMD y β -talasemia, aquellos tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg con respecto al valor inicial. Se debe monitorizar la tensión arterial antes de cada administración de luspatercept. En caso de hipertensión arterial persistente o exacerbaciones de una hipertensión preexistente, los pacientes deben recibir tratamiento para la hipertensión conforme a las guías clínicas vigentes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Síndromes mielodisplásicos

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cansancio, diarrea, astenia, náuseas, mareos, dolor de espalda y cefalea. Las reacciones adversas al medicamento de grado 3 o superior notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Las reacciones adversas graves al medicamento notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron infección del tracto urinario, dolor de espalda y síncope.

Los casos de astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,0 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo con luspatercept fueron cansancio y cefalea.

β -talasemia

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cefalea, dolor óseo y artralgia. La reacción adversa al medicamento de grado 3 o superior notificada con mayor frecuencia fue hiperuricemia. Las reacciones adversas más graves notificadas fueron acontecimientos tromboembólicos: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico trombosis de la vena porta y embolia pulmonar.

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,6 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo de luspatercept fueron artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se muestra la mayor frecuencia de cada reacción adversa observada y notificada en los dos estudios pivotaes en SMD y β -talasemia. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y término preferente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en pacientes tratados con Reblozyl para SMD y β -talasemia

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
Infecciones e infestaciones	bronquitis	Muy frecuente	Frecuente
	infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
	infección de las vías respiratorias altas	Frecuente	Muy frecuente
	gripe	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
	cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
	síncope/presíncope	Frecuente	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo/vértigo postural	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares	hipertensión*	Frecuente	Frecuente
	acontecimientos tromboembólicos [§]	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
	náuseas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	Muy frecuente	Muy frecuente
	artralgia	Frecuente	Muy frecuente
	dolor óseo	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
	astenia	Muy frecuente	Frecuente
	reacciones en el lugar de la inyección [#]	Frecuente	Frecuente

* La hipersensibilidad incluye edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso.

~ Las reacciones de hipertensión incluyen hipertensión idiopática, hipertensión y crisis hipertensiva.

[#] Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, prurito, inflamación y exantema en el lugar de la inyección.

[‡] Los acontecimientos tromboembólicos incluyen trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dolor óseo

Se notificaron casos de dolor óseo en el 19,7 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 8,3 %) y el 2,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 3,9 %). En los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept, el dolor óseo fue más frecuente en los 3 primeros meses (16,6 %) que en los meses 4-6 (3,7 %). La mayoría de los acontecimientos (41/44 acontecimientos) fueron de grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de grado 3. Uno de los 44 acontecimientos fue grave y otro provocó la interrupción del tratamiento.

Artralgia

Se notificaron casos de artralgia en el 19,3 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 11,9 %) y el 5,2 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 11,8 %). La artralgia provocó la interrupción del tratamiento en 2 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (0,9 %).

Hipertensión

Los pacientes tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg, con respecto al valor inicial, que no se observó en los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron casos de hipertensión

en el 8,5 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 9,2 %) y en el 8,1 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 2,8 %).

En los pacientes con SMD, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 5 pacientes (3,3 %) tratados con luspatercept y en 3 pacientes (3,9 %) del grupo de placebo. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

En los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 4 pacientes (1,8 %) tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

Hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (incluyendo edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso) en el 4,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 2,6 %) y el 4,5 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1/2. La hipersensibilidad provocó la interrupción del tratamiento en 1 paciente con β -talasemia tratado con luspatercept (0,4 %).

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, inflamación y exantema) en el 3,9 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %) y en el 2,2 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1 y ninguno provocó la interrupción del tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos

Se produjeron acontecimientos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar) en el 3,6 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 0,9 %). Todos los acontecimientos tuvieron lugar en pacientes que se habían sometido a una esplenectomía y que presentaban, al menos, un factor de riesgo. En los pacientes con SMD no se observaron diferencias en cuanto a los acontecimientos tromboembólicos entre los grupos de placebo y luspatercept.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos con pacientes con SMD, un análisis de 260 pacientes con SMD tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antiluspatercept mostró que 23 (8,8 %) pacientes con SMD tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 9 (3,5 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

En los ensayos clínicos con pacientes con β -talasemia, un análisis de 284 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 4 (1,4 %) pacientes con β -talasemia tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 2 (0,7 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves en los pacientes con anticuerpos antiluspatercept. No hubo asociación alguna entre las reacciones de hipersensibilidad o las reacciones en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos antiluspatercept.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones formales. El uso concomitante de quelantes del hierro no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de luspatercept.

Vía de administración: Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,33 mg/kg. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/kg, se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/kg. La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis. En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

β -talasemia

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas. Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

SMD y β -talasemia

Reducción de la dosis y retraso de la administración

En caso de aumento de la Hb > 2 g/dl en un plazo de 3 semanas de tratamiento con luspatercept sin transfusiones, la dosis de Reblozyl se debe reducir en un nivel de dosis. Si la concentración de Hb $\geq 11,5$ g/dl sin transfusiones durante al menos 3 semanas, se debe posponer la dosis hasta que Hb $\leq 11,0$ g/dl. Si tiene lugar también un aumento rápido y simultáneo de la Hb (>2 g/dl en un plazo de 3 semanas sin transfusiones), se debe considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (dosis mínima 0,8 mg/kg) después del retraso de la administración.

La dosis no puede ser inferior a 0,8 mg/kg.

A continuación, se muestran las reducciones de dosis durante el tratamiento con luspatercept.

Tabla 1: Reducciones de dosis para SMD

Dosis actual	Reducción de dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabla 2: Reducciones de dosis para β -talasemia

Dosis actual	Reducción de la dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si los pacientes experimentan reacciones adversas persistentes de grado 3 o superior, relacionadas con el tratamiento, se debe posponer la administración del tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado o haya alcanzado nuevamente los valores basales.

Tras un retraso de la administración, los pacientes deben volver a iniciar el tratamiento con la misma dosis que recibían anteriormente o con una dosis inferior, de acuerdo con las instrucciones sobre la reducción de la dosis.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación.

Interrupción

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisibles.

Poblaciones especiales

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total > límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $< 3 \times \text{LSN}$. No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ o lesión hepática CTCAE de grado ≥ 3 debido a la falta de datos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFG_e] < 90 y ≥ 30 ml/min/1,73 m²). No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) debido a la falta de datos clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio del tratamiento deberán someterse a una vigilancia estrecha de la función renal de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con β -talasemia, no es apropiado. Para consultar los datos preclínicos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 meses y 18 años de edad para la indicación de β -talasemia. Para consultar los datos preclínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003144 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB, con el objetivo de continuar con la 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 Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211112072

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Información para prescribir versión Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211112072

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. 2022003144 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB para evaluación farmacológica para REBLOZYL® cuyo principio activo es Luspatercept Polvo para solución inyectable en la indicación “...Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina.

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (β -talasemia)”, para lo cual presenta el reporte final del estudio clínico pivotal BELIEVE de β -talasemia (ACE-536-B-THAL-001), en estos análisis finales, la mediana de la duración del tratamiento en el grupo de luspatercept + BSC aumentó a 153.57 semanas, en comparación con 74.71 semanas en el grupo de tratamiento con placebo + BSC.

En relación a la solicitud de la información con datos desagregados en pacientes con y sin la mutación SF3B1 en el estudio MEDALIST. El número medio de mutaciones fue similar entre respondedores y no respondedores utilizando el criterio RBC-TI ≥ 8 semanas (R = 1,98, NR = 2.00; p = 0.194) o el criterio mHI-E (R = 2.03, NR = 1.96; p = 0.645). No se observaron diferencias entre la frecuencia de mutaciones en varias categorías funcionales de genes entre los grupos de tratamiento. La distribución de mutación fue similar entre los respondedores y los no respondedores durante las primeras 24 semanas de tratamiento.

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 50 mg de Luspatercept.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina.

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (β -talasemia).

Contraindicaciones:

REBLOZYL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No utilice **REBLOZYL®** durante el embarazo ni durante al menos los 3 meses anteriores a la concepción.

Precauciones y advertencias:

Acontecimientos tromboembólicos

Entre los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos tromboembólicos (ATE) en el 3,6 % (8/223) de los tratados con luspatercept en un ensayo clínico controlado. Los acontecimientos tromboembólicos reportados incluyeron trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico. Todos los pacientes con ATE se habían sometido a una esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo de ATE (p. ej., antecedentes de trombocitosis o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal). No se detectó una correlación entre la incidencia de ATE y una concentración de Hb elevada. En los pacientes con β -talasemia, una esplenectomía y otros factores de riesgo de ATE, se deben sopesar las posibles ventajas del tratamiento con luspatercept frente al riesgo de ATE. En los pacientes de mayor riesgo con β -talasemia se debe considerar la tromboprolifaxis conforme a las guías clínicas vigentes.

Aumento de la tensión arterial

En los ensayos clínicos controlados en pacientes con SMD y β -talasemia, aquellos tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg con respecto al valor inicial. Se debe monitorizar la tensión arterial antes de cada administración de luspatercept. En caso de hipertensión arterial persistente o exacerbaciones de una hipertensión preexistente, los pacientes deben recibir tratamiento para la hipertensión conforme a las guías clínicas vigentes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Síndromes mielodisplásicos

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cansancio, diarrea, astenia, náuseas, mareos, dolor de espalda y cefalea. Las reacciones adversas al medicamento de grado 3 o superior notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Las reacciones adversas graves al medicamento notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron infección del tracto urinario, dolor de espalda y síncope.

Los casos de astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,0 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo con luspatercept fueron cansancio y cefalea.

β -talasemia

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cefalea, dolor óseo y artralgia. La reacción adversa al medicamento de grado 3 o superior notificada con mayor frecuencia fue hiperuricemia. Las reacciones adversas más graves notificadas fueron acontecimientos tromboembólicos: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico trombosis de la vena porta y embolia pulmonar.

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,6 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo de luspatercept fueron artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la tabla 3 se muestra la mayor frecuencia de cada reacción adversa observada y notificada en los dos estudios pivotales en SMD y β -talasemia. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y término preferente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en pacientes tratados con Reblozyl para SMD y β -talasemia

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
Infecciones e infestaciones	bronquitis	Muy frecuente	Frecuente
	infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
	infección de las vías respiratorias altas	Frecuente	Muy frecuente
	gripe	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
	cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
	síncope/presíncope	Frecuente	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo/vértigo postural	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares	hipertensión*	Frecuente	Frecuente
	acontecimientos tromboembólicos [§]	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
	náuseas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	Muy frecuente	Muy frecuente
	artralgia	Frecuente	Muy frecuente
	dolor óseo	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
	astenia	Muy frecuente	Frecuente
	reacciones en el lugar de la inyección [#]	Frecuente	Frecuente

* La hipersensibilidad incluye edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso.

~ Las reacciones de hipertensión incluyen hipertensión idiopática, hipertensión y crisis hipotensiva.

[#] Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, prurito, inflamación y exantema en el lugar de la inyección.

[‡] Los acontecimientos tromboembólicos incluyen trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dolor óseo

Se notificaron casos de dolor óseo en el 19,7 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 8,3 %) y el 2,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 3,9 %). En los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept, el dolor óseo fue más frecuente en los 3 primeros meses (16,6 %) que en los meses 4-6 (3,7 %). La mayoría de los acontecimientos (41/44 acontecimientos) fueron de grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de grado 3. Uno de los 44 acontecimientos fue grave y otro provocó la interrupción del tratamiento.

Artralgia

Se notificaron casos de artralgia en el 19,3 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 11,9 %) y el 5,2 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 11,8 %). La artralgia provocó la interrupción del tratamiento en 2 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (0,9 %).

Hipertensión

Los pacientes tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg, con respecto al valor inicial, que no se observó en los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron casos

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de hipertensión en el 8,5 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 9,2 %) y en el 8,1 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 2,8 %).

En los pacientes con SMD, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 5 pacientes (3,3 %) tratados con luspatercept y en 3 pacientes (3,9 %) del grupo de placebo. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

En los pacientes con β -talasemia, se notificaron acontecimientos de grado 3 en 4 pacientes (1,8 %) tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión.

Hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (incluyendo edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso) en el 4,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 2,6 %) y el 4,5 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1/2. La hipersensibilidad provocó la interrupción del tratamiento en 1 paciente con β -talasemia tratado con luspatercept (0,4 %).

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, inflamación y exantema) en el 3,9 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo, 0,0 %) y en el 2,2 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de grado 1 y ninguno provocó la interrupción del tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos

Se produjeron acontecimientos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar) en el 3,6 % de los pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept (placebo, 0,9 %). Todos los acontecimientos tuvieron lugar en pacientes que se habían sometido a una esplenectomía y que presentaban, al menos, un factor de riesgo. En los pacientes con SMD no se observaron diferencias en cuanto a los acontecimientos tromboembólicos entre los grupos de placebo y luspatercept.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos con pacientes con SMD, un análisis de 260 pacientes con SMD tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 23 (8,8 %) pacientes con SMD tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 9 (3,5 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

En los ensayos clínicos con pacientes con β -talasemia, un análisis de 284 pacientes con β -talasemia tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 4 (1,4 %) pacientes con β -talasemia tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 2 (0,7 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves en los pacientes con anticuerpos antiluspatercept. No hubo asociación alguna entre las reacciones de hipersensibilidad o las reacciones en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos antiluspatercept.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones formales. El uso concomitante de quelantes del hierro no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de luspatercept.

Vía de administración: Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,33 mg/kg. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/kg, se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/kg. La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis. En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

β -talasemia

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

SMD y β -talasemia

Reducción de la dosis y retraso de la administración

En caso de aumento de la Hb > 2 g/dl en un plazo de 3 semanas de tratamiento con luspatercept sin transfusiones, la dosis de Reblozyl se debe reducir en un nivel de dosis.

Si la concentración de Hb $\geq 11,5$ g/dl sin transfusiones durante al menos 3 semanas, se debe posponer la dosis hasta que Hb $\leq 11,0$ g/dl. Si tiene lugar también un aumento rápido y simultáneo de la Hb (>2 g/dl en un plazo de 3

semanas sin transfusiones), se debe considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (dosis mínima 0,8 mg/kg) después del retraso de la administración.

La dosis no puede ser inferior a 0,8 mg/kg.

A continuación, se muestran las reducciones de dosis durante el tratamiento con luspatercept.

Tabla 1: Reducciones de dosis para SMD

Dosis actual	Reducción de dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabla 2: Reducciones de dosis para β -talasemia

Dosis actual	Reducción de la dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si los pacientes experimentan reacciones adversas persistentes de grado 3 o superior, relacionadas con el tratamiento, se debe posponer la administración del tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado o haya alcanzado nuevamente los valores basales.

Tras un retraso de la administración, los pacientes deben volver a iniciar el tratamiento con la misma dosis que recibían anteriormente o con una dosis inferior, de acuerdo con las instrucciones sobre la reducción de la dosis.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación.

Interrupción

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisibile.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total > límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $<3 \times \text{LSN}$. No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ o lesión hepática CTCAE de grado ≥ 3 debido a la falta de datos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] <90 y ≥ 30 ml/min/1,73 m²). No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min/1,73 m²) debido a la falta de datos clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio del tratamiento deberán someterse a una vigilancia estrecha de la función renal de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con β -talasemia, no es apropiado. ~~Para consultar los datos preclínicos.~~

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 meses y 18 años de edad para la indicación de β -talasemia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10 grupo b

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado en radicado 20211112072, IPP allegado en radicado 20211112072.

Respecto a los aspectos de calidad se especificará en el acto administrativo.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala recomienda declarar como nueva entidad química.

Aprobado PGR versión 1.0 del producto Reblozyl. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.3. TRODELVY®

Expediente : 20235052
Radicado : 20221176916
Fecha : 9/08/2022
Interesado : Gilead Sciences Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml contiene 10 mg de Sacituzum govitecan

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para reconstituir a solución para infusión Intravenosa

Indicaciones:

Trodelvy está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico inoperable que hayan recibido como mínimo dos terapias anteriores, entre ellas una terapia anterior para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Neutropenia

Sacituzumab govitecán puede causar neutropenia grave o potencialmente mortal. No debe administrarse sacituzumab govitecán si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ el día 1 de cualquier ciclo o si el recuento de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$ el día 8 de cualquier ciclo. Por lo tanto, se recomienda controlar los recuentos sanguíneos del paciente según indicación clínica durante el tratamiento. No debe administrarse sacituzumab govitecán en caso de fiebre neutropénica. Puede que sea necesario iniciar un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos e introducir modificaciones de la dosis debido a neutropenia grave.

Diarrea

Sacituzumab govitecán puede causar diarrea grave. No debe administrarse sacituzumab govitecán en caso de diarrea de grado 3 o 4 al momento del tratamiento programado, y únicamente debe continuarse el tratamiento si la diarrea se resuelve a grado ≤ 1 . Ante la aparición de la diarrea y, si no se pueden identificar causas relacionadas con una infección, debe iniciarse el tratamiento con loperamida. Pueden introducirse medidas suplementarias adicionales, como fluidos y sustitución de electrolitos, según indicación clínica. Los pacientes que presenten una respuesta colinérgica excesiva al tratamiento con sacituzumab govitecan (p. ej., dolor abdominal, diarrea, salivación, etc.)

Pueden recibir el tratamiento correspondiente (p. ej., atropina) en tratamientos subsiguientes con sacituzumab govitecan.

Hipersensibilidad

Sacituzumab govitecan puede causar hipersensibilidad grave y potencialmente mortal. Se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con sacituzumab govitecan, y el uso de sacituzumab govitecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sacituzumab govitecan. Se recomienda un tratamiento previo a la infusión que incluya antipiréticos, bloqueadores de H1 y H2 o corticosteroides (p. ej., 50 mg de hidrocortisona o equivalente, por vía oral o intravenosa) en pacientes que reciban sacituzumab govitecan.

Durante la infusión con sacituzumab govitecan y durante los 30 minutos posteriores, como mínimo, debe observarse rigurosamente a los pacientes en busca de reacciones relacionadas con la infusión. Se debe reducir la velocidad de infusión de sacituzumab

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

govitecan o bien interrumpir la infusión si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión. Sacituzumab govitecan se debe interrumpir en forma permanente si se producen reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales.

Náuseas y vómitos

Sacituzumab govitecan es emetógeno. Se recomienda introducir un tratamiento antiemético preventivo con dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina 3 [5-HT₃] o bien un antagonista del receptor neuroquinina-1 [NK-1], así como otros medicamentos que se indiquen) a fin de prevenir las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ). No debe administrarse sacituzumab govitecan en caso de diarrea de grado 3 o vómitos de grado 3 o 4 al momento del tratamiento programado, y únicamente debe continuarse la administración y el tratamiento si la diarrea se resuelve a grado ≤ 1 con la introducción de medidas suplementarias adicionales.

Pueden introducirse antieméticos adicionales, así como otras medidas suplementarias según indicación clínica. Debe darse a todos los pacientes medicamentos para que se lleven a casa, junto con instrucciones claras para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos.

Administración en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

SN-38 (la fracción de molécula pequeña de sacituzumab govitecan) se metaboliza mediante la uridina difosfato glucoronosiltransferasa (UGT1A1). Las variantes genéticas del gen UGT1A1, entre ellas el alelo UGT1A1*28, provocan una reducción en la actividad enzimática de UGT1A1. Los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 tienen un mayor riesgo potencial de desarrollar neutropenia, neutropenia febril y anemia, y pueden tener un mayor riesgo de experimentar otras reacciones adversas tras iniciar el tratamiento con sacituzumab govitecán.

Aproximadamente el 20% de la población de raza negra, el 10% de la población de raza blanca y el 2% de la población asiática oriental son homocigotos para el alelo UGT1A1*28. Otros alelos de función disminuida, distintos de UGT1A1*28, pueden estar presentes en determinadas poblaciones. Debe observarse rigurosamente a los pacientes con actividad reducida de UGT1A1 conocida, en busca de reacciones adversas. Si se desconoce este factor, no es necesario realizar análisis del estado de UGT1A1, ya que el manejo de las reacciones adversas, lo que incluye las recomendaciones de modificación de dosis, es igual para todos los pacientes.

Toxicidad embriofetal

En función de su mecanismo de acción, sacituzumab govitecan puede causar teratogenicidad y/o letalidad del desarrollo embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. Sacituzumab govitecan contiene un componente genotóxico, SN-38,

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dirigido a las células que se dividen con rapidez. Las mujeres embarazadas y con capacidad reproductiva deben ser informadas del riesgo potencial para el feto. Debe verificarse la ausencia de un embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con sacituzumab govitecan.

Sodio

Este medicamento se prepara para su administración con una solución que contiene sodio, lo cual debe tenerse en cuenta en relación con el consumo total de sodio diario del paciente, de todas las fuentes.

Mujeres con capacidad reproductiva/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Los pacientes varones con parejas mujeres de capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con sacituzumab govitecan y durante los 3 meses posteriores a la última dosis.

Embarazo

No existen datos sobre la administración de sacituzumab govitecan en mujeres embarazadas. No obstante, en función de su mecanismo de acción, sacituzumab govitecan puede causar teratogenicidad y/o letalidad del desarrollo embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Sacituzumab govitecan contiene un componente genotóxico, SN-38, dirigido a las células que se dividen con rapidez. No debe administrarse sacituzumab govitecan durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera del tratamiento con sacituzumab govitecan. Debe verificarse la ausencia de un embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con sacituzumab govitecan. Las mujeres que queden embarazadas debe comunicarlo de inmediato a su médico.

Lactancia

No se sabe si sacituzumab govitecan o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/lactante a quien se amamanta. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con sacituzumab govitecan y durante 1 mes luego de la última dosis.

Fertilidad

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En función de los hallazgos en animales, sacituzumab govitecán puede interferir con la fertilidad en mujeres con capacidad reproductiva. No existen datos disponibles sobre el efecto de sacituzumab govitecán en la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Sacituzumab govitecán tiene una influencia leve sobre la capacidad de conducir y operar máquinas, ya que provoca mareos, fatiga.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con sacituzumab govitecán fueron: diarrea (64,5%), náuseas (64,2%), neutropenia (64,2%), fatiga (52,5%), alopecia (44,3%), anemia (43,2%), vómitos (38,0%), estreñimiento (36,3%), disminución del apetito (28,1%), tos (22,7%) y dolor abdominal (20,8%).

Las reacciones adversas graves informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con sacituzumab govitecán fueron neutropenia febril (4,5%) y diarrea (3,6%).

Las reacciones adversas de grado 3 más comunes fueron neutropenia (49,5%), leucopenia (12,0%), diarrea (10,7%), anemia (10,1%), neutropenia febril (6,6%), fatiga (5,2%), hipofosfatemia (5,2%), náuseas (4,1%) y vómitos (3,0%).

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y de otro género

No se realizaron estudios de interacciones farmacológicas. Se espera que los inhibidores o inductores de UGT1A1 aumenten o reduzcan la exposición a SN-38, respectivamente.

Inhibidores de UGT1A1

La administración simultánea de sacituzumab govitecán con inhibidores de UGT1A1 puede aumentar o reducir la incidencia de reacciones adversas, debido al aumento potencial en la exposición sistémica a SN-38. Sacituzumab govitecán debe administrarse con precaución en pacientes que tomen inhibidores de UGT1A1 (p. ej., propofol, ketoconazol, inhibidores de la tirosina cinasa del receptor EGFR).

Inductores de UGT1A1

Es posible que la exposición a SN-38 se vea sustancialmente reducida en pacientes que tomen inductores de la enzima UGT1A1. Sacituzumab govitecán debe administrarse con precaución en pacientes que tomen inductores de UGT1 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, ritonavir, tipranavir).

Vía de administración: infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de sacituzumab govitecan, para pacientes adultos mayores de 18 años es de 10 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa una vez por semana el día 1 y el día 8 de ciclos de 21 días de tratamiento. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Condición de venta: venta con fórmula médica, uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la 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 Co-ene22-ue-oct21 allegado mediante radicado No. 20221176916
- IPP Versión Co-ene22-ue-oct21 allegado mediante radicado No. 20221176916
- Declaración sucinta MSDS-548.00 allegada mediante radicado No. 20221176916

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto Versión Co-ene22-ue-oct21 e IPP Versión Co-ene22-ue-oct21 allegados mediante radicado No. 20221176916, para el producto Trodelvy®, principio activo sacituzumab govitecán 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, en la indicación: Trodelvy está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mama triple negativo localmente avanzado o metastásico inoperable que hayan recibido como mínimo dos terapias anteriores, entre ellas una terapia anterior para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Como soportes clínicos de eficacia y seguridad allega:

Estudio IMMU-132-01 (NTC01631552) fase I-II abierto en pacientes con cáncer epitelial en diferentes tumores sólidos. El objetivo primario de la fase I fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de sacituzumab govitecan-hziy (SG) como agente único administrado en ciclos de tratamiento de 21 días en participantes con cáncer epitelial avanzado previamente tratados. En la fase II, el objetivo primario es evaluar la seguridad y eficacia de sacituzumab govitecan-hziy administrado en ciclos de tratamiento de 21 días a una dosis seleccionada en la fase I.

Los tipos tumorales del estudio incluyeron adenocarcinoma cervical, colorrectal, de endometrio, de ovario, de esófago, gástrico, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, hepatocelular, de próstata, de pulmón no microcítico, de páncreas, de células renales, de pulmón microcítico, cáncer de mama no triple negativo (no CMNT), cáncer de mama triple negativo (CMNT) y cáncer urotelial metastásico (CUM). Participaron 515 pacientes, la fase I encontró que la dosis de 8 y 10 mg/kg dieron los mejores resultados de seguridad, siendo seleccionadas para el subsecuente estudio fase II. En la cohorte de pacientes con cáncer de mama triple negativo (mTNBC) con la dosis de 10 mg/kg, la tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité independiente fue de 34.3% a las 74 meses, la mediana de duración de la respuesta evaluada por el comité independiente fue de 9.1 meses, sobrevida libre de progresión mediana 5.6 meses, sobrevida global mediana de 13 meses. La mortalidad por todas las causas fue de 85.25%: eventos adversos serios 38.79%, en los que se destaca neutropenia febril 4.04%, neutropenia 1.41%, anemia 0.81%.

Como soporte clínico principal presenta el estudio IMMU-132-05 - ASCENT (NCT02574455), fase 3, abierto, aleatorizado, que evaluó la eficacia y seguridad de sacituzumab govitecan en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico triple negativo en pacientes que recibieron al menos dos regímenes de quimioterapia sistémica para enfermedad no resecable, localmente avanzado o metastásico, con o sin metástasis cerebral comparado con la terapia de elección. Participaron en total 529 pacientes, dividido en subgrupos con 267 pacientes en el medicamento de prueba y 262 pacientes en grupo de terapia escogida por el médico tratante. Dentro de las terapias comparativas se encontraron regímenes con eribulin, capecitabina, gemcitabina y venorelbine. El objetivo primario, sobrevida libre de progresión en pacientes con metástasis cerebral negativa evaluada por el comité independiente a los 29.6 meses fue de

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

5.6 meses vs 1.7 meses en el grupo comparador (HR 0.38; IC 95% 0.305-0.492, $p < 0.0001$). El objetivo secundario, la sobrevida libre de progresión en la población por intención de tratar a los 29.6 meses fue de 4.8 meses vs 1.7 meses en el grupo control (HR 0.413; IC 95% 0.330-0.517, $p < 0.0001$). El objetivo secundario de sobrevida global fue 12.1 meses vs 6.7 meses a favor del medicamento de prueba (HR 0.48; IC 95% 0.390-0.592, $p < 0.0001$). En la población por intención de tratar, la sobrevida global fue de 11.8 meses vs 6.9 meses a favor de sacituzumab govitecan (HR 0.514; IC 95% 0.422-0.625, $p < 0.0001$). Otros objetivos secundarios como tasa de respuesta objetiva, tiempo de la respuesta objetiva, duración de la respuesta, entre otros, también evidenciaron resultados favorables al medicamento sacituzumab govitecan. La calidad de vida fue evaluada con la escala EORTC QLQ-C30 sin encontrar diferencias mayores a las considerada como mínima de importancia clínica (5 puntos) con respecto al grupo de pacientes tratados con otras terapias. En cuanto a la seguridad, a los 30.8 meses el 75.28% ($n=201$) de pacientes que recibieron sacituzumab govitecan presentó mortalidad por todas las causas vs 84.73% ($n=222$) en la terapia comparadora. Los eventos adversos más frecuentes de sacituzumab govitecan fueron neutropenia 63% vs 43%, diarrea 59% vs 12%, náuseas 57% vs 26%, alopecia 46% vs 16%, fatiga 45% vs 30% y anemia 34% vs 24%.

Con base en lo anterior, la Sala considera que las indicaciones son:

Indicaciones:

Trodelvy está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico inoperable que hayan recibido como mínimo dos terapias anteriores, entre ellas una terapia anterior para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Así mismo, debe ajustar la IPP y el inserto al presente concepto.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la declaración sucinta no es un documento que se encuentra definido en los lineamientos establecidos en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICO

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. Stelara® Solución Inyectable 90 mg/mL

Expediente : 20225642
Radicado : 20221067074
Fecha : 22/04/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene 90 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

Artritis psoriásica

- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Enfermedad de Crohn

STELARA® está indicado para:

- inducir y mantener la respuesta clínica
 - inducir y mantener la remisión clínica
 - eliminar el uso de corticosteroides
 - inducir la curación endoscópica
 - mejorar la calidad de vida relacionada con la salud
- en adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, quienes:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- han fallado o fueron intolerantes a los inmunomoduladores o corticosteroides o
- dependían de corticosteroides o
- han fallado o fueron intolerantes a uno o más tratamientos anti-TNF

Colitis ulcerosa

STELARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección por tuberculosis latente

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de acudir al médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe

monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA® (ver sección *Reacciones adversas*).

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso post-autorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. En los estudios de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), MTX] o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o la eficacia de STELARA cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones Adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1749 pacientes con Enfermedad de Crohn y 825 con colitis ulcerosa en los estudios clínicos UC-1 y UC-2), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la Tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en los períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general de STELARA® fue similar para los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios

clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100) Rara (≥ 1/10000, <1/1000)

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes con psoriasis, pacientes con artritis psoriásica, pacientes con Enfermedad de Crohn y pacientes con colitis ulcerosa, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11581 paciente-años de

exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; con 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica, 0.6 años para estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, y artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; con 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0.6 años para los estudios de Enfermedad de Crohn y 1.0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes- años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Interacciones

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®.
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450.
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Discontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Discontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el régimen de tratamiento recomendado es una sola dosis intravenosa (IV) escalonada de STELARA® basada en el peso corporal (Consulte STELARA® 130mg Concentrado para solución para perfusión), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Los pacientes que no han mostrado respuesta adecuada a las 8 semanas después de la primera dosis subcutánea pueden recibir una segunda dosis subcutánea en este momento.

Los pacientes que pierden la respuesta con la dosificación cada 12 semanas pueden beneficiarse de un incremento en la frecuencia de la dosificación de cada 8 semanas.

A los pacientes posteriormente se les puede administrar cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo al análisis clínico.

Se puede continuar con los inmunomoduladores y/o corticosteroides durante el tratamiento con STELARA®. En los pacientes que han respondido al tratamiento con STELARA®, los corticosteroides se pueden reducir o discontinuar de acuerdo con el estándar de atención.

Si se interrumpe la terapia para la Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, reanudar el tratamiento con la dosificación subcutánea cada 8 semanas es segura y efectiva.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: <i>peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg)</i> . El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en la sección Instrucciones para el uso, manejo y eliminación. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (183 pacientes con psoriasis, 69 pacientes con artritis psoriásica, 58 pacientes con enfermedad de Crohn y 43 pacientes con colitis ulcerosa). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad en los estudios clínicos de las indicaciones aprobadas, el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para prescribir e inserto versión CCDS Jun-2020 allegado mediante radicado No. 20221067074

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que mediante 20231147137 del 02/06/2023 el interesado presento desistimiento de la solicitud de radicado 20221067074.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos Biológicos

3.4.2.1. ERBITUX® 5 mg/mL

Expediente : 19953428
Radicado : 20211196568
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Merck SA

Composición: Cada mL contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen ras de tipo nativo en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5- fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino. como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; instituto nacional de cáncer de E.U.A - criterios comunes de terminología para eventos adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab. La combinación del producto con medicamentos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (MCRC) con ras mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión Basado en (MDS V 16.0) (G4) Revisión 05-Aug-2021
- Información para Prescribir versión Basado en (MDS V 16.0) (G4) Revisión 05-Aug-2021

Nuevas indicaciones

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS de tipo nativo

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5- fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.
- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada
- en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, inserto versión Basado en (MDS V 16.0) (G4) Revisión 05-Aug-2021 e información para Prescribir versión Basado en (MDS V 16.0) (G4) Revisión 05-Aug-2021, para el producto Erbitux®, principio activo Cetuximab 5mg/mL solución concentrada para infusión.

Como soporte clínico de eficacia y seguridad allega:

- **Estudio EMR 62 202-013 – CRYSTAL.** Estudio abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico, de fase III, que comparó 5-FU/FA más irinotecán y cetuximab versus 5-FU/FA más irinotecán como tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metastásico que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

- Estudio EMR62202-057 – TAILOR. Estudio de Fase III, multicéntrico controlado, aleatorio, de etiqueta abierta para comparar cetuximab en combinación con FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 solo en primera línea. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en sujetos chinos con estado RAS de tipo salvaje.

Analizada la información allegada por el interesado, la Sala observa que el interesado argumenta que el nivel de expresión de EGFR no se correlaciona con la respuesta a Cetuximab en el cáncer de colon metastásico (mCRC) y aunque muestra resultados de estudios (como TAILOR) compatibles con esta afirmación, también advierte (folio 52, documento 12) que ninguno de los estudios se diseñó para comparar la eficacia de Cetuximab en pacientes con vs. pacientes sin expresión detectable de EGFR. Considerando que es claro que el mecanismo de acción está relacionado con el marcador EGFR la Sala considera que es necesario mantener en la indicación la condición de expresión de EGFR. Por tanto, la Sala recomienda mantener las indicaciones como actualmente están aprobadas en el registro sanitario:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen ras de tipo nativo en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5- fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino. como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Por tanto, el inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

3.4.2.2. VERZENIO® 100MG

Expediente : 20188001
Radicado : 20211188665 / 20221132969
Fecha : 5/07/2022
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

-En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

-En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002768 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v4.0 (23Jun22) / CDS08DIC2020 Proposed TC v5.0 (23Jun22) allegado mediante radicado 20221135513

Nuevas indicaciones

Cáncer de mama temprano

“Verzenio® está indicado:

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser ≥ 5 cm o Ki-67 $\geq 20\%$ o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante”.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-). ”

Nuevas precauciones y advertencias:

Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar el Paciente).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

Tromboembolismo Venoso

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

Anticoncepción

Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL cr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Neutropenia
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MonarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante.

Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12.

El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea ^a	84	8	0	9	<1	0
Náusea	30	<1	0	9	<1	0
Vómito	18	<1	0	5	<1	0
Estomatitis ^a	14	<1	0	5	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^{c,d}	51	45	<1	39	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^e	46	19	<1	6	<1	<1
Anemia ^e	24	2	<1	4	<1	<1
Leucopenia ^f	38	11	<1	7	<1	0
Linfopenia ^h	14	5	<1	3	<1	0

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trombocitopenia ^a	13	1	<1	2	<1	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^a	41	3	0	18	<1	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	11	0	0	3	0	0
Sarpullido ^b	11	<1	0	5	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	12	<1	0	2	<1	0
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	12	3	<1	6	0	0
Incremento Aspartato aminotransferasa	12	2	<1	5	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de Cabeza	20	<1	0	15	<1	0
Mareo	11	<1	0	7	<1	0

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

^a Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.

^b Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^c Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.

^d Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

^e Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^f Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^g Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.

^h Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.

ⁱ Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^j Incluye astenia, fatiga.

^k Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- Prurito-9%
- Dispepsia-8%
- Trastorno ungueal: 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis)
- Aumento de lagrimeo-6%
- Disgeusia-5%
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Acta No. 09 de 2023 SEMNMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

	VERZENIO más Terapia Endocrina			Terapia Endocrina Sola		
	N=2791			N=2800		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Incremento de creatinina	99	<1	0	91	<1	0
Descenso en el recuento de leucocitos	89	19	<1	28	1	0
Anemia	68	<1	0	17	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	84	18	<1	23	12	<1
Descenso en el recuento de linfocitos	59	13	<1	24	2	<1
Descenso en el	37	<1	<1	10	<1	<1

recuento de plaquetas						
Incremento de aminotransferasa de alanina	37	3	<1	24	1	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	31	2	<1	18	<1	0
Hipocalcemia	11	1	<1	4	<1	<1

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)
Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%),

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol	Placebo más Anastrozol o Letrozol
	N=327	N=161

Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Nausea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH 1

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022002768 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB para Abemaciclib 100 mg tableta recubierta en la indicación Cáncer de mama temprano, en la que justifica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el uso del desenlace subrogado sobrevida libre invasión (IDFS) en el contexto de que la indicación es para la patología que tiene un largo periodo de progresión y que en conjunto con el desenlace de enfermedad libre de recaída a distancia (DRFS) estiman una correlación con la sobrevida global. Adicionalmente, presenta resultados parciales de un análisis del 8 de julio de 2020 en el cual se observa una tendencia favorable para los desenlaces IDFS (HR: 0.7013; IC=95% 0.583,0871; p=0,0009) y DRFS (HR: 0.7687; IC=95% 0.551, 0.858; p=0,0009), Explica que los datos a la fecha para sobrevida global son inmaduros, resultados de OS a 1 de abril de 2021 tienen HR de 1.091 y resultados simulados a julio (HR: 0.96) y diciembre de 2022 (HR: 0.93) y diciembre de 2023 (HR: 0.89) muestran tendencias muy discretas en mejoría de sobrevida global. Así mismo, plantea que los eventos adversos encontrados tienen un perfil favorable y son fácilmente manejados. Además, el perfil de beneficios para paciente ≥ 65 años y otros grupos raciales no pueden ser establecidos debido a pequeños números de eventos que se presentó en estos subgrupos. La Sala considera que los desenlaces subrogados IDFS y DRFS no muestran una tendencia significativa o importante que permitan vislumbrar un posible efecto favorable sobre la sobrevida global y el hacer el análisis de balance beneficio riesgo con los eventos adversos y calidad de vida, no es posible recomendar la aprobación de la indicación solicitada. Es prudente obtener resultados a más largo plazo que permitan dilucidar un resultado final en sobrevida global y calidad de vida.

3.4.2.3. OPDIVO® 100 MG/10 ML

Expediente : 20091924
Radicado : 20211150467 / 20221061703 / 20221175523
Fecha : 8/08/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Carcinoma avanzado de Células Renales

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (Nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000982 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 numeral 3.4.2.6 de SEMNNIMB, con el objetivo de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

OPDIVO® (nivolumab) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

360 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas. Nivolumab en combinación con quimioterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes,

Acta No. 09 de 2023 SEMNINMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis,

duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente, nivolumab en combinación con quimioterapia debe usarse con precaución en pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o afecciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica debido a que estos pacientes se excluyeron del estudio clínico pivotal en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Se presentaron reacciones adversas mortales en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron neumonitis, neutropenia febril, accidente cerebrovascular, toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis en vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada.

Se presentaron reacciones adversas serias en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron vómitos, neumonía, anemia, pirexia, diarrea, neutropenia febril y neumonitis.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, que incluyeron neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, hipopotasemia, hiponatremia, incremento de la enzima aspartato aminotransferasa, hiperglucemia, incremento de la alanina aminotransferasa e hiperbilirrubinemia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos se permite informar que para la concentración de 40 mg/4mL, la Sala conceptuó en el Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1., y este concepto aplica para la concentración de 100 mg/10 mL.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211138595 / 20221183205
Fecha : 17/08/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

Brolucizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003856 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.5.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP Versión 2021-PSB/GLC -1225-e de 2 de Julio de 2021 allegado mediante radicado 20221183205
- Declaración sucinta Versión NPI 2021-PSB/GLC-1225-e.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vsiqq debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Población destinataria general

La dosis recomendada es 6 mg de brolucizumab (0,05 ml de solución) administrada en forma de inyección intravítrea cada 4 semanas (mensual) para las 3 primeras dosis. Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses).

Se debe interrumpir el tratamiento con Vsiqq si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Brolucizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brolucizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Visqq es únicamente para vía intravítrea.

Se debe inspeccionar visualmente la solución inyectable antes de la administración. El procedimiento de inyección intravítrea deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente). Como medida preventiva, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril. Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección CONTRAINDICACIONES). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular.

La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Seguidamente se debe liberar lentamente el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

El vial es para un solo uso. Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Como el vial contiene más volumen (0,23 ml) que el de la dosis recomendada (0,05 ml), se debe expulsar el exceso de volumen del vial antes de la administración.

Si se inyecta todo el volumen del vial puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, el aire se debe expulsar cuidadosamente de la jeringa y la dosis se debe ajustar con la marca de 0,05 ml (equivalente a 50 µl, es decir, 6 mg de brolucizumab).

Para las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección de Instrucciones de Uso y Manipulación.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares confirmadas o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular activa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número

de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática y desprendimiento de retina). Siempre que se administre Vsiqq se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas.

La vasculitis retiniana y/o la oclusión vascular retiniana, habitualmente en presencia de inflamación intraocular, se han observado con el uso de Vsiqq. En pacientes que

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Vsiqq y los acontecimientos se deben tratar de inmediato.

Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier

síntoma que sugiera cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMAEn que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos siguientes a la inyección intravítrea, con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo brolucizumab (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Vsiqq cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de brolucizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe la posibilidad de inmunogenicidad con brolucizumab. Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico en caso de aparición de síntomas tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Vsiqq con otros medicamentos anti- VEGF en el mismo ojo. Brolucizumab no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento

En tratamientos anti-VEGF intravítreos, la dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de: una disminución en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; una rotura retiniana; una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con brolocizumab se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadíos 3 o 4.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF y existe un riesgo teórico de que estos puedan relacionarse con la inhibición de VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con DMAE con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 3 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten dichos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vsiqq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a las posibles alteraciones visuales transitorias tras la inyección intravítrea y de la exploración oftalmológica asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la

seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron agudeza visual reducida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y partículas flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas más graves fueron ceguera (0,8%), endoftalmitis (0,7%), oclusión arterial retiniana (0,8%) y desprendimiento de retina (0,7%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 1) se muestran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencias para cada reacción adversa se basa de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad (incluye urticaria, erupción, prurito, eritema)	Frecuentes
Trastornos oculares	
Agudeza visual reducida	Frecuentes
Hemorragia retiniana	Frecuentes
Uveítis	Frecuentes
Iritis	Frecuentes
Desprendimiento de vítreo	Frecuentes
Desgarro retiniano	Frecuentes
Catarata	Frecuentes
Hemorragia conjuntival	Frecuentes
Partículas flotantes en el vítreo	Frecuentes
Dolor ocular	Frecuentes
Presión intraocular elevada	Frecuentes
Conjuntivitis	Frecuentes
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	Frecuentes
Visión borrosa	Frecuentes
Abrasión corneal	Frecuentes
Queratitis punctata	Frecuentes
Ceguera	Poco frecuentes
Endoftalmitis	Poco frecuentes
Oclusión arterial retiniana	Poco frecuentes
Desprendimiento de retina	Poco frecuentes
Hiperemia conjuntival	Poco frecuentes
Lagrimeo aumentado	Poco frecuentes
Sensación anormal en el ojo	Poco frecuentes
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	Poco frecuentes
Vitritis	Poco frecuentes
Inflamación de la cámara anterior	Poco frecuentes
Iridociclitis	Poco frecuentes
Destellos de la cámara anterior	Poco frecuentes
Edema corneal	Poco frecuentes

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hemorragia vítrea	Poco frecuentes
Oclusión vascular retiniana	No conocida
Vasculitis retiniana	No conocida

Descripción de reacciones adversas de seleccionadas

Inflamación intraocular

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. Después de administrar Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos emergentes contra el tratamiento de brolucizumab en el 23-25% de los pacientes.

Entre los pacientes con anticuerpos emergentes del tratamiento, se observó un mayor número de reacciones adversas de inflamación intraocular. Los anticuerpos antibrolucizumab no se relacionaron con un impacto en la eficacia clínica.

Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto

Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos con brolucizumab en pacientes con DMAE. No hubo diferencias notablemente importantes entre los grupos tratados con brolucizumab y el comparador.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Nuevas interacciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios de interacciones.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en la respuesta al Auto No. 2022003856 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.5.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado informa que acoge el concepto de la Sala, en el sentido de incluir la información adicional señalada en la precitada Acta.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e IPP Versión 2021-PSB/GLC -1225-e de 2 de Julio de 2021 allegado mediante radicado 20221183205.

Respecto a la Declaración sucinta Versión NPI 2021-PSB/GLC-1225-e la Sala no se pronuncia, dado que no es un documento definido en el numeral 6.LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. RECOMVAX B SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 60052
Radicado : 20221096282
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Vakciny SAS

Composición: Cada mL contiene 20 µg de Antígeno de superficie Hepatitis B* (HBsG)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Inmunización contra la infección causada por subtipos conocidos del virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La vacuna contra la hepatitis B está contraindicada en personas con hipersensibilidad a cualquier frente a cualquier componente de Recomvax.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales: - la administración de Recomvax b debe posponerse en pacientes que sufren de enfermedades febriles agudas, severas. - en pacientes que sufren de esclerosis múltiple, cualquier estimulación del sistema inmune puede inducir exacerbación de sus síntomas. por lo tanto, para esos pacientes se deben sopesar los beneficios de la vacunación contra la hepatitis b, frente a los riesgos de exacerbación de la esclerosis múltiple. - se considera que no se puede obtener protección por la vacunación en pacientes en estados latente o progresivo de la hepatitis b. - al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. - esta vacuna contiene timerosal (un compuesto organomercurial) como residuo del proceso de fabricación, por lo que pueden producirse reacciones de sensibilización. precauciones de uso: - agitar antes de administrar, ya que durante el almacenamiento se puede formar un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro claro. - recomvax b no se debe administrar en la zona de los glúteos, y no puede ser administrada por vía intravenosa. - en bebés prematuros (<2.000 gramos), se recomienda verificar los títulos de anticuerpo un mes después de la tercera dosis, con el fin de evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo

Reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: náuseas

Comunes: dolor abdominal, diarrea, vómitos

Trastornos generales y condición del sitio de administración

Poco comunes: malestar general, fatiga

Comunes: fiebre, endurecimiento, edema, sensibilidad, inflamación

Muy comunes: dolor en el sitio de la inyección

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: moniliasis, rinitis

Investigaciones

Poco comunes: incremento transitorio de transaminasa

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Metabolismo y trastornos de la nutrición

Comunes: anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco comunes: mialgia, artritis

Trastornos del sistema nervioso

Muy poco comunes: neuritis óptica, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barre, agravamiento de la esclerosis diseminada. Poco comunes: dolor de cabeza, mareos
Comunes: llanto anormal, somnolencia

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Poco comunes: ictericia neonatal

Trastornos psiquiátricos

Comunes: insomnio, nerviosismo, irritabilidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: erupción eritematosa, eritema

Poco comunes: pitiriasis rosada, erupción cutánea, erupción maculopapular

Trastornos vasculares

Comunes: hematoma

Interacciones:

En general, la vacuna contra la hepatitis B se puede administrar conjuntamente con BCG, DPT, MMR y la vacuna contra la poliomielitis usando sitios de inyección diferentes.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solo para uso intramuscular

Una dosis os, infantes y niños hasta los 15 años de edad) es de 0,5 ml y contiene 10 microgramos de HBsAg.

Una dosis para adultos (a partir de los 16 años de edad) es de 1,0 ml y contiene 20 microgramos de HBsAg.

El esquema de inmunización consiste de tres dosis de vacuna colocadas conforme al siguiente programa:

- 1.^a dosis : en una fecha seleccionada
- 2.^a dosis : 1 mes después de la 1.^a dosis
- 3.^a dosis : 6 mes después de la 1.^a dosis

Dosis de refuerzo: la OMS no recomienda una dosis de refuerzo, ya que se ha demostrado que la serie de 3 dosis de vacunación contra la hepatitis B protege hasta por 15 años, y que una respuesta de memoria protectora o anamnesis ocurre después de la exposición al virus VHB, incluso en el caso de que los anticuerpos protectores se hayan perdido con el tiempo. No obstante, algunos programas de vacunación locales de todo el mundo actualmente recomiendan una dosis de refuerzo, y esta recomendación debería respetarse.

Un programa alternativo de 0, 1 y 2 meses, y una dosis de refuerzo a los 12 meses se puede utilizar en ciertas poblaciones (por ejemplo, neonatos con madres infectadas con el virus de la hepatitis B, personas que han estado, o pueden haber estado expuestas al virus, o personas que viajan a lugares de alto riesgo).

Puede ser necesaria una o varias dosis adicionales de la vacuna en pacientes en hemodiálisis o inmunodeficientes, ya que el título de anticuerpos protectores ($> 10 \text{ UI/l}$) puede no obtenerse después de la serie de inmunización primaria

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Copia o boceto a escala del proyecto de etiquetas del envase versión
LGP-UVA-CO-22011
LGP-UVA-CO-22012

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

LGP-UVA-CO-22013

LGP-UVA-CO-22018

LGP-UVA-CO-22019

LGP-UVA-CO-22020

- Inserto versión LGP-UVA-CO-22014/ LGP-UVA-CO-22021 allegado mediante radicado No. 20221096282

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita, evaluación farmacológica con fines de renovación de registro sanitario, e inserto versión LGP-UVA-CO-22014 del 13.01.2022 y LGP-UVA-CO-22021 del 13.01.2022 allegados mediante radicado No. 20221096282, para el producto RECOMVAX B®, principio activo antígeno de superficie hepatitis B suspensión inyectable.

La Sala considera que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044

Con respecto al inserto aclarar cuál de las dos versiones allegadas es la versión vigente.

La Sala aclara las contraindicaciones, así:

La vacuna contra la hepatitis B está contraindicada para personas con hipersensibilidad frente a cualquier componente de Recomvax B.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Una vez revisada la versión 1.0 del PGR para el producto Recomvax B suspensión inyectable se solicita: Allegar PSUR -PBRER vigente con estructura ICH E2C (R2).

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. ASPARAGINASA

Radicado : 20231101409 / 20231101954 / 20231107631
Fecha : 20/04/2023 // 21/04/2023 // 24/04/2023
Interesado : Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral

Solicitud: El interesado requiere concepto de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en relación con efectividad de las presentaciones comerciales de L- asparaginasa, que actualmente cuentan con registro sanitario y que son utilizadas en pacientes pediátricos con LLA.

CONCEPTO: Revisada la solicitud del interesado en el sentido de conceptuar sobre la efectividad de las presentaciones comerciales de L- asparaginasa, que actualmente cuentan con registro sanitario o que hayan ingresado al país a través de la figura de vital no disponible y que son utilizadas en pacientes pediátricos con LLA. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la inquietud se origina a partir de la publicación del artículo en una revista científica (Rincón Reyes, D. F., *et al.* (2023). An acute lymphoblastic leukemia cell-based preclinical assay revealed functional differences between commercial brands of L-asparaginase administered in Colombia. *Pediatric blood & cancer*, 70(4), e30199. <https://doi.org/10.1002/pbc.30199>) y entiende que se trata de una señal, frente a la cual recomienda:

1. Realizar una verificación del cumplimiento de los estándares de calidad correspondientes de los lotes circulantes en el país en los últimos 3 años, acorde con la normatividad vigente así como la verificación de la cadena logística.
2. Solicitar al grupo de farmacovigilancia la presentación de un informe de los reportes allegados al sistema nacional de farmacovigilancia relacionados con estos productos.
3. Solicitar a los titulares de los registros sanitarios de productos que contengan L-asparaginasa para que presenten un PSUR a la fecha con especial énfasis en los aspectos de calidad de sus productos.

Las anteriores recomendaciones aplican tanto para los medicamentos amparados bajo un registro sanitario, como para los que ingresan al país por la vía de medicamentos vitales no disponibles (Decreto 481 de 2004).

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala considera que este tipo de señales contribuyen a resaltar la importancia del fortalecimiento del sistema nacional de farmacovigilancia y la necesidad de que el mismo aborde asuntos que trascienden la recopilación y análisis de reacciones adversas a medicamentos e incluya el uso y efectividad de los medicamentos en “mundo real”.

3.7.2. ESTADO REGULATORIO DE ASPARAGINASA EN COLOMBIA

Fecha : 09/05/2023

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado requiere concepto de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora con relación al estado de Asparaginasa en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud del interesado en el sentido de conceptuar sobre la efectividad de las presentaciones comerciales de L- asparaginasa, que actualmente cuentan con registro sanitario o que hayan ingresado al país a través de la figura de vital no disponible y que son utilizadas en pacientes pediátricos con LLA. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la inquietud se origina a partir de la publicación del artículo en una revista científica (Rincón Reyes, D. F., *et al.* (2023). An acute lymphoblastic leukemia cell-based preclinical assay revealed functional differences between commercial brands of L-asparaginase administered in Colombia. *Pediatric blood & cancer*, 70(4), e30199. <https://doi.org/10.1002/pbc.30199>) y entiende que se trata de una señal, frente a la cual recomienda:

1. Realizar una verificación del cumplimiento de los estándares de calidad correspondientes de los lotes circulantes en el país en los últimos 3 años, acorde con la normatividad vigente así como la verificación de la cadena logística.
2. Solicitar al grupo de farmacovigilancia la presentación de un informe de los reportes allegados al sistema nacional de farmacovigilancia relacionados con estos productos.
3. Solicitar a los titulares de los registros sanitarios de productos que contengan L-asparaginasa para que presenten un PSUR a la fecha con especial énfasis en los aspectos de calidad de sus productos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las anteriores recomendaciones aplican tanto para los medicamentos amparados bajo un registro sanitario, como para los que ingresan al país por la vía de medicamentos vitales no disponibles (Decreto 481 de 2004).

Finalmente, la Sala considera que este tipo de señales contribuyen a resaltar la importancia del fortalecimiento del sistema nacional de farmacovigilancia y la necesidad de que el mismo aborde asuntos que trascienden la recopilación y análisis de reacciones adversas a medicamentos e incluya el uso y efectividad de los medicamentos en “mundo real”.

3.7.3 BERINERT®

Expediente: 20094884
Radicado: 20221021741 / 20231017905
Fecha: 30/01/2023
Interesado: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Juan Carlos Tovar Pinzón

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección de la razón social del interesado en el Acta No 13 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.1, dado que en lugar de Boehringer Ingelheim S.A. debe figurar “a quien corresponda la solicitud”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar el concepto del Acta No 13 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.1, en el ítem Interesado quedando de la siguiente manera:

3.4.2.1. BERINERT®

Expediente : 20094884
Radicado : 20221021741
Fecha : 31/01/2022
Interesado : CSL Behring Colombia SAS.

3.7.4 FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20211092403 / 20211242357 / 20231022005

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 03/02/2023
Interesado : El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora
/ Astrazeneca Colombia S.A.S

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.1 SEMNNIMB, en el sentido de corregir información farmacológica referente a Nueva dosificación/grupo etario, y Nuevas reacciones adversas. allegada por el interesado como respuestas a auto.

Lo anterior teniendo en cuenta el Formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (ASS-RSA-FM062) presentado dentro de la respuesta al Auto No. 2021014543.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No 15 de 2022 numeral 3.4.1.1 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que la información farmacológica referente a nueva dosificación/grupo etario, y nuevas reacciones adversas es como aparece a continuación:

Nueva dosificación / grupo etario

(...)

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños y adolescentes (pacientes entre los 0 y 18 años). No hay datos disponibles.

Método de administración

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Nuevas reacciones adversas
(...)

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.
(...)

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2
En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo.

(...)

3.7.5 FASLODEX® 250 mg/ 5 mL

Expediente : 19955642
Radicado : 20221070089 / 20221081811 / 20231022015
Fecha : 03/02/2023
Interesado : El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Astrazeneca Colombia S.A.S

Solicitud: Con el fin de dar respuesta a la solicitud allegada por el interesado mediante radicado 20231022015, el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No 14 de 2022 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB, en el sentido de corregir información farmacológica referente a Nuevas indicaciones, y Nuevas reacciones adversas.

Lo anterior teniendo en cuenta que se encuentran en el acta en mención, errores de digitación, comparando con la información aportada en el Formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y Productos Biológicos (ASS-RSA-FM062) presentado dentro del radicado inicial No. 20221070089 del 26 de abril de 2022.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No 14 de 2022 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que la información farmacológica referente a nuevas indicaciones, y nuevas reacciones adversas es como aparece a continuación:

Nuevas indicaciones

(...)

Terapia combinada con Abemaciclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con Abemaciclib para el tratamiento del

cáncer de seno localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (HR), negativo para receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

en mujeres con progresión de la enfermedad después de tratamiento endocrino.

(...)

Nuevas reacciones adversas

(...)

Con base en los datos, no existe evidencia de una relación causal entre FASLODEX® y los eventos infrecuentes y raros reportados en estudios clínicos de FASLODEX®.

(...)

de FASLODEX®.

(...)

3.9 UNIRS

3.9.1. UNIRS - MIRTAZAPINA

Radicado : 20221510224

Fecha : 11/05/2022

Interesado: Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000418961, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Mirtazapina, tabletas por 30 mg de Mirtazapina por vía oral

- Indicación: Manejo de cefalea tipo tensión
- Dosificación y grupo etario propuesto:
Pacientes adultos. Dosis: 30 mg diarios de mirtazapina por 6 meses en cefalea crónica tipo tensión, 30 mg diarios de mirtazapina por 8 semanas en cefalea crónica tipo tensión o 4,5 mg diarios por 8 semanas en cefalea crónica tipo tensión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación para uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para mirtazapina para el manejo de cefalea tipo tensión, como soporte presenta tres estudios clínicos con reducido número de pacientes con resultados contradictorios; adicionalmente allega algunas guías de práctica clínica que la recomiendan con base en consenso de expertos cuando ha fallado a amitriptilina, la Sala consultó otras guías que no recomiendan la mirtazapina para la indicación solicitada. Por lo anterior, en concepto de la Sala lo aportado es insuficiente para recomendar como UNIRS.

3.9.2 UNIRS - MICOFENOLATO DE MOFETILO

Radicado : 20221510225

Fecha : 11/05/2022

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000394601, El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Micofenolato de mofetilo, tabletas por 200, 250 y 500 mg por vía oral.

- Indicación: Pénfigo vulgaris.
- Dosificación y grupo etario:

Pacientes adultos.

Pacientes pediátricos o adultos.

Dosis en adultos: 1 g por día en dosis divididas, vía oral y ajustado a 2 g por día en dosis divididas en la semana 2.

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 solicita UNIRS para la indicación: Pénfigo vulgaris. Como soportes refiere:

Werth et al. (2021) Ensayo clínico(1): Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, fase III doble ciego que incluyó 135 pacientes con pénfigo vulgar moderado y severo, distribuidos en grupos balanceados. El 40% de los pacientes en el grupo de rituximab presentó una remisión completa sostenida en la semana 52 versus el 10% en el grupo de micofenolato de mofetilo.

El 5% de los pacientes en el grupo de rituximab presentó fracaso del tratamiento versus el 46% en el grupo de micofenolato de mofetilo.

El 85% de pacientes en el grupo de rituximab presentó ocurrencia de eventos adversos versus el 88% en el grupo de micofenolato de mofetilo.

De acuerdo con el Meta-análisis en red Lee et al. (2020), se concluye que es probable que rituximab sea la mejor opción para el tratamiento del pénfigo de primera línea en términos de remisión de la enfermedad, efecto ahorrador de esteroides, reducción de la tasa de recaídas y abstinencia asociada a eventos adversos, comparado con otros medicamentos moduladores de acuerdo a la evidencia disponible.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda no incluir en el listado UNIRS micofenolato de mofetilo en la indicación Pénfigo vulgaris, dado que la evidencia presentada es insuficiente y actualmente existen alternativas con la indicación aprobada.

3.9.3 UNIRS - MICOFENOLATO DE MOFETILO

Radicado : 20221510209
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000469621, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Micofenolato de mofetilo, tabletas por 200, 250 y 500 mg por vía oral.

- Indicación: Nefritis lúpica clase III, IV y V en adultos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que la indicación solicitada como UNIRS está aprobada en el registro sanitario INVIMA 2018M-0012709-R1, en los siguientes términos:

“Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción”, por tanto la Sala recomienda que esta indicación se incluya en los registros sanitarios que contengan el principio activo micofenolato de mofetilo tabletas por 200, 250 y 500 mg por vía oral, por tanto no aplica, para la inclusión en el listado de UNIRS

3.9.4 UNIRS - LEVONORGESTREL

Radicado : 20221510226
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000394301, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Levonorgestrel, 52mg/1U, liberación de 20mcg/día.:

- Indicación: Tratamiento de pacientes con hiperplasia endometrial con atipia leve

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 solicita UNIRS

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para la indicación: “Tratamiento de pacientes con hiperplasia endometrial con atipia leve”. Como soporte presenta una revisión sistemática que evaluó el uso de levonorgestrel como sistema de liberación intrauterina en comparación con progestágenos no intrauterino, placebo, cirugía o sin tratamiento en pacientes con hiperplasia endometrial con y sin atipias. Los autores concluyen que evidencia de calidad muy baja a moderada sugiere que el dispositivo de liberación intrauterina de levonorgestrel utilizado durante 3 a 6 meses es probablemente más efectivo que los progestágenos no intrauterinos para revertir la hiperplasia endometrial a corto (6 meses) y largo plazo (hasta 2 años). También allega dos guías de práctica clínica en las cuales esta indicación no está incluida de manera específica. Con base en lo anterior, la Sala no recomienda la inclusión de la indicación Tratamiento de pacientes con hiperplasia endometrial con atipia leve para levonorgestrel como sistema de liberación intrauterina en el listado UNIRS, dado que no hay coincidencia entre la condición de los pacientes incluidos en la evidencia con la indicación solicitada y las dos guías de práctica clínica referidas tampoco mencionan el UNIRS solicitado.

3.9.5 UNIRS – TACROLIMUS

Radicado : 20221510207
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000470811, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tacrolimus, tabletas por 0.5 mg, 1 mg, 5 mg por vía oral:

- Indicación: Glomerulopatía membranosa refractaria

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 solicita UNIRS para la indicación: Glomerulopatía membranosa refractaria. Como soporte allegan 2 estudios: 1 revisión sistemática para ver la eficacia de tacrolimus en niños con síndrome nefrótico refractario, que incluyó 4 estudios autocontrolados, 3 ensayos clínicos controlados y 1 estudio de cohorte comparativo (en total 383 pacientes que recibieron tacrolimus), los resultados sugieren eficacia para algunas variables desenlace y para otras no, y sugieren un aceptable perfil de seguridad. Adicionalmente, allega un estudio en 14 adultos sin grupo comparador, en el que algunos pacientes tuvieron respuesta parcial o completa. La Sala encuentra que

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la evidencia allegada tiene alto riesgo de sesgo y los resultados sugieren una menor eficacia de tacrolimus frente a ciclofosfamida con menos efectos adversos. La Sala encuentra que en las guías de práctica clínica recientes, entre las terapias para pacientes con glomerulopatía membranosa refractaria, existen alternativas terapéuticas entre las que se encuentra tacrolimus, por lo anterior recomienda incluir en el listado UNIRS tacrolimus en la indicación: Pacientes pediátricos y adultos con glomerulopatía membranosa refractaria cuando no se consideren adecuadas otras terapias.

-
Dosificación:
0.05-0.1 mg/kg/día

3.9.6 UNIRS – IMATINIB

Radicado : 20221510211
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000468121, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Imatinib, Tableta por 400 mg, por vía oral

- Indicación: Melanoma mucosa vagina estadio IV con compromiso pulmonar.

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 solicita UNIRS para la indicación: Melanoma mucosa vagina estadio IV con compromiso pulmonar, para lo cual presenta estudios que la Sala considera insuficientes y no circunscritos a la indicación propuesta.

3.9.7 UNIRS – TESTOSTERONA ENANTATO

Radicado : 20221510213
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000465921, El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Testosterona Enantato, solución inyectable por 250mg/1 ml, por vía intramuscular:

- Indicación: Trastorno de la identidad de género.
- Dosificación y grupo etario propuesto: Pacientes pediátricos y adultos con trastorno de identidad de género.

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 solicita UNIRS para la indicación: Trastorno de la identidad de género. Como soporte presenta revisiones sistemáticas de series de casos y estudios epidemiológicos que describen eficacia para producir los conocidos efectos de la testosterona sobre los caracteres sexuales y otros parámetros fisiológicos, pero proporcionan información limitada sobre efectos adversos a largo plazo; la Sala también encuentra que en guías de práctica clínica se recomienda la terapia hormonal en el marco de tratamiento interdisciplinario integral del trastorno de identidad de género con precisión de indicaciones. Con base en lo anterior, la Sala recomienda incluir en el listado de UNIRS testosterona enantato, solución inyectable por 250mg/1 ml, por vía intramuscular en la indicación de Trastorno de la identidad de género, transexualidad mujer hombre en adultos como parte del tratamiento integral orientado por un equipo especializado multidisciplinario (existe poca evidencia documentada en menores de 18 años).

3.9.8 UNIRS – LENALIDOMIDA

Radicado : 20221510214
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000461231, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Lenalidomida, capsula por 5, 10 y 25 mg, por vía oral:

- Indicación: Síndrome POEMS en pacientes adultos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Dosificación y grupo etario propuesto: Pacientes adultos con síndrome de POEMS (La edad de inicio promedio de la enfermedad se sitúa en la quinta o sexta décadas de vida)

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 solicita UNIRS para la indicación: Síndrome POEMS en pacientes adultos, presenta como soporte Revisión sistemática de Zagouri y cols, evaluó lenalidomida en pacientes con diagnóstico de síndrome de POEMS, en diferentes bases de datos finalmente fueron analizados 51 pacientes, para los pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células madres y aquellos que tuvieron recaídas, fueron tratados con lenalidomida, unos estudios reportaron sobrevida libre de progresión de 93.9%, con respuesta neurológica hematológica y niveles de VEGF favorables, el perfil de seguridad no fue diferente a los usos conocidos del medicamento. Tomoki y cols ensayó talidomida más dexametasona en 5 pacientes con síndrome de POEMS refractario en un estudio prospectivo de un solo brazo, a las 24 semanas encontró una reducción estadísticamente significativa de VEGF en comparación con la línea de base, sin eventos adversos serios. El estudio de Qian y cols, encontró que ocho (8) pacientes con síndrome de POEMS en recaída o refractario tratados con bajas dosis de dexametasona y lenalidomida después de 20 meses tuvieron una tasa de respuesta hematológica del 77% y 44% de respuesta completa, 67% de respuesta neurológica con reducción de 3 puntos en la escala de limitación de la neuropatía. El estudio de Nozza y col, de diseño abierto, prospectivo, evaluó lenalidomida y dexametasona en pacientes con síndrome de POEMS en recaída y refractarios, con resultados similares con pocos pacientes.

La Sala recomienda requerir al interesado para que precise la indicación, de manera que se especifiquen los pacientes que se podrían beneficiar del UNIRS así como, una comparación de los resultados de las series de caso con respecto al curso natural de la enfermedad, así sea a partir de datos históricos. Así mismo, precisar la posología.

3.9.9 UNIRS – TIROFIBÁN

Radicado : 20221510223
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000453441, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tirofibán, solución inyectable por 50 mcg/ml, 0,25 mg/ml, por vía intravenosa:

- Indicación: Pretratamiento de implantación de stent intracerebral en casos de emergencia
- Dosificación y grupo etario: Pacientes entre 18 – 86 años, tirofibán intravenoso en una cantidad total de 0,2 mg / kg por minuto y en casos de no apertura de la arteria se administró 0,1 mg / kg / min de tirofibán a la vena periférica., continua con una infusión intravenosa (0,1 µg / kg / min) durante 24 horas.

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 solicita UNIRS para la indicación: Pretratamiento de implantación de stent intracerebral en casos de emergencia. Como soporte el interesado allega una revisión sistemática de estudios clínicos con grupo control uno de los cuales sugiere un beneficio en menos eventos tromboembólicos versus terapia antiplaquetaria dual, sin embargo, otros estudios no muestran un claro beneficio y persiste incertidumbre sobre el incremento de riesgos. Por lo anterior, la Sala recomienda no incluir la solicitud propuesta en el listado UNIRS. La Sala considera que este uso debería ser parte de protocolos de investigación.

3.9.10 UNIRS – TOPOTECAN

Radicado : 20221510222
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000453651, El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Topotecan, polvo Liofilizado para solución inyectable por 4mg/4ml., por vía intravenosa:

- Indicación: Topotecan para administración intraarterial e intravítrea para el tratamiento de pacientes pediátricos (<18 años) con Retinoblastoma.
- Dosificación y grupo etario propuesto: Población pediátrica (<18 años). Dosis:
Intravítrea: 20-30 microgramos cada 2 a 4 semanas(1).
Intraarterial: dosis de 0.5 a 2 mg (2).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 solicita UNIRS para la indicación: el tratamiento de pacientes pediátricos (<18 años) con Retinoblastoma. El interesado presenta como soporte dos artículos de revisión, uno sobre tratamiento moderno del retinoblastoma y otro sobre la quimioterapia intraarterial, que menciona el posible uso de la técnica intravítrea o intraarterial en pacientes seleccionados, sin que describan resultados comparados con el tratamiento sistémico. Además, guías de tratamiento de retinoblastoma de Canadá, India y Kenia, que no incluye el uso intravítreo o intraarterial en pacientes con esta patología.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que precise el tipo y tamaño de efecto de los beneficios y riesgos del UNIRS propuesto, así mismo, una mejor delimitación de la indicación, de manera que se especifiquen los pacientes que se podrían beneficiar del UNIRS, así como la línea o secuencia de tratamiento que se propone, tanto para el uso intravítreo como intraarterial.

3.9.11 UNIRS – VASOPRESINA

Radicado : 20221510221
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000454011 el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Vasopresina, solución inyectable por 20 UI/ml, por vía intravenosa:

- Indicación: Miomectomía por laparoscopia o histeroscopia
- Dosificación y grupo etario: 20 unidades (U) de vasopresina en 200 ml de solución salina normal (0,1 unidad / ml) intramiometrial o 5U en 100 cc o 6U en 20 cc de solución salina normal, pacientes ≥ 18 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita UNIRS para la indicación: **Miomectomía por laparoscopia o histeroscopia**. Como soporte allega una revisión sistemática con metaanálisis en red que, con base en evidencia de baja calidad moderada sugiere eficacia de vasopresina para disminuir el riesgo de sangrado, asociado a miomectomía laparoscópica o por laparotomía y duración de la cirugía; allega un ensayo clínico controlado con 194 pacientes sometidas a miomectomía laparoscópica que evidencia superioridad de la vasopresina sobre placebo sin que surjan problemas de seguridad distintos a los ya conocidos para vasopresina. Otra revisión sistemática concluye que con base en evidencia de baja calidad la vasopresina es eficaz para reducir el riesgo de sangrado durante miomectomías mínimamente invasivas y sugiere que la oxitocina es la mejor opción.

Adicionalmente, la Sala encuentra el estudio de Sofoura et al (Adv Biomed Res. 2021 Aug 30;10:22) con 80 pacientes sometidas a miomectomía histeroscópica en el que a un grupo se le administró vasopresina y a otro placebo, se observaron ventajas en tiempo de cirugía (38 vs 77 min), requerimientos de líquidos (2800 vs 4100 ml) y visualización (puntaje de 8,5 vs 6.5). Con base en lo anterior, la Sala recomienda incluir en la lista de UNIRS Vasopresina, solución inyectable por 20 UI/ml, por vía intravenosa en la indicación: **Miomectomía por laparoscopia o histeroscopia en mayores de 18 años**.

3.9.12 UNIRS – VENLAFAXINA

Radicado : 20221510220
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000454241, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Venlafaxina, tableta / cápsula por 37.5 mg, 50 mg, 75 mg y 150 mg, por vía oral:

- Indicación: Venlafaxina para el tratamiento de pacientes con cefalea.
- Dosificación y grupo etario propuesto: Pacientes adultos (hombres y mujeres mayores de 18 años). Dosis: 75 a 150 mg.

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 solicita UNIRS para la indicación: **Venlafaxina para el tratamiento de pacientes con cefalea**. El

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interesado allega: 1.Wang, *et al.* 2020 (Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados) y 2. Zissis, *et al.* 2020 (Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo). Los estudios clínicos han sido realizados en pacientes con algunos tipos de migraña, lo que no corresponde con la indicación solicitada, adicionalmente tienen limitaciones metodológicas relacionadas con el tamaño de la muestra, tiempo de seguimiento y grupos de control. Teniendo en consideración que se trata de una condición en salud común para la cual existen múltiples alternativas bien estudiadas, la Sala recomienda negar la solicitud de UNIRS.

3.9.13 UNIRS – DEXRAZOXANO

Radicado : 20221510217
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000461191, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Dexrazoxano, solución inyectable por 500 mg, por vía Intravenosa:

- Indicación: Cardioprotección en pacientes pediátricos tratados con doxorubicina.

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 solicita UNIRS para la indicación: Cardioprotección en pacientes pediátricos tratados con doxorubicina. Como soporte el IETS incluye metanálisis que concluye: " Los resultados del metaanálisis mostraron que para la cardiotoxicidad clínica no hubo un efecto estadísticamente significativo del dexrazoxano entre los ECA pediátricos, ($p = 0,88$), aunque los ECA tuvieron una tasa de eventos de control muy baja, con solo tres eventos cardiotoxicos clínicos informados entre los 1254 pacientes. Entre los estudios no aleatorizados, el dexrazoxano se asoció con una reducción estadística de la cardiotoxicidad clínica ($RR = 0,29$, $p = 0,001$, $NNT = 13$). Para cardiotoxicidad subclínica entre los ECA, el uso de dexrazoxano se asoció con una reducción estadística de la cardiotoxicidad clínica o subclínica ($RR = 0,29$, $p = 0,003$, $NNT = 41$) y en los estudios no aleatorizados ($RR = 0,43$, $p < 0,001$, $NNT = 7$). La Sala considera que hay un importante margen de incertidumbre al efectuar el balance de eficacia y seguridad para el producto de la referencia

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dexrazoxano en la población pediátrica, por lo anterior la Sala no recomienda aprobar en el listado UNIRS.

3.9.14 UNIRS – ETOPÓSIDO

Radicado : 20221510212
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000467631, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Etopósido, solución inyectable por 100 mg/5 mL, por vía intravenosa:

- Indicación: Rabdomiosarcoma embrionario (ERMS) localizado en cabeza y cuello.
- Dosificación y grupo etario: Pacientes adultos y niños con rabdomiosarcoma embrionario (ERMS) localizado en cabeza y cuello

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 solicita UNIRS para la indicación: Rabdomiosarcoma embrionario (ERMS) localizado en cabeza y cuello. Como soporte se identifican dos estudios observacionales, el primero corresponde a una cohorte descriptiva de pacientes pediátricos con rabdomiosarcoma de cabeza y cuello con 20 años de seguimiento realizado en Alemania por Häußler et al. en el que se identifican veintiocho pacientes (17 hombres, 11 mujeres) con una edad media al diagnóstico de $6,8 \pm 5,0$ años. El manejo terapéutico de los pacientes incluye radioterapia y quimioterapia siguiendo protocolos de esquemas de acuerdo al grupo de riesgo así: grupo de riesgo estándar IVA (Ifosfamida, vincristina, actinomicina-D), grupo de alto riesgo: VAIA (Vincristina, actinomicina-D, ifosfamida, adriamicina) y en algunos casos quimioterapia de mantenimiento con ciclofosfamida, vinblastina, etopósido. Se reporta una supervivencia global (a 211 meses) del 91,3% sin embargo solo dos pacientes recibieron etopósido en mantenimiento. El segundo estudio reporta 5 casos de pacientes adultos.

Analizada la información allegada, la Sala encuentra que la información disponible hasta la fecha es insuficiente para conceptuar favorablemente sobre el balance de eficacia y seguridad de etopósido en la indicación rabdomiosarcoma embrionario (ERMS) localizado en cabeza y cuello para el producto de la referencia en el listado

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

UNIRS; dado que evidencia con alto riesgo de sesgo no sugiere un beneficio adicional a la terapia estándar y si un incremento de eventos adversos.

3.9.15 UNIRS – CLOPIDOGREL

Radicado : 20221510219
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Clopidogrel, tabletas por 75 mg, por vía oral:

- Indicación: Clopidogrel para el tratamiento de prevención secundaria en ACV isquémico y Accidente isquémico Transitorio (AIT).
- Dosificación y grupo etario: Pacientes adultos. Dosis: carga de 300mg dosis única y continuar a 75 mg/día por 21 días.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza por cuanto existe una solicitud en curso mediante radicados 20211170483 / 20221220355 para el principio activo Clopidogrel en la indicación propuesta.

3.9.16 UNIRS - TACROLIMUS

Radicado : 20231080680
Fecha : 29/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000135961 de febrero 2022 oficializado con radicado Invima 20231080680 del 29/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tacrolimus, ungüento, concentración 0.03% y 0.1%, vía tópica

- Indicación:
Tacrolimus para el tratamiento de pacientes con dermatitis seborreica
- Dosificación:
Población: adultos y pediátricos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis: Tacrolimus tópico 0.1% y 0.03% (1).

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 solicita UNIRS para la indicación: Tacrolimus para el tratamiento de pacientes con dermatitis seborreica. El interesado allega tres referencias bibliográficas (una revisión sistemática, una revisión de la fisiopatología, seguridad y eficacia y un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado). Las conclusiones fueron:

- Promiseb®, desonida, furoato de mometasona y pimecrolimus resultaron ser tratamientos tópicos eficaces para la dermatitis seborreica (DS) facial; presentaron las tasas más bajas de recurrencia, las tasas más altas de aclaramiento y las puntuaciones más bajas de gravedad (eritema, descamación y prurito) tras el tratamiento, respectivamente. El ciclopirox olamina, el ketoconazol, el litio (gluconato y succinato) y tacrolimus también son altamente recomendados (recomendaciones de nivel A) como tratamientos tópicos para la DS facial, ya que fueron sistemáticamente eficaces en los ensayos de alta calidad (ECA). Adicionalmente, el furoato de mometasona y pimecrolimus registraron las puntuaciones de gravedad más bajas para eritema, descamación y prurito al final del tratamiento.
- Tacrolimus y Pimecrolimus tienen una eficacia comparable a la de los corticosteroides tópicos en la disminución de los síntomas de la DS, sin riesgo de atrofia y taquifilaxia. Aunque no se dispone de estudios comparativos, la mayor cantidad de datos clínicos sobre el pimecrolimus y las preferencias de los pacientes por una formulación en crema para la cara hacen del pimecrolimus una elección lógica de primera línea frente al tacrolimus para el tratamiento de la DS.
- Limitaciones de los estudios: la calidad de la evidencia es heterogénea y los estudios tienen limitado tamaño de muestra y tiempo de seguimiento para obtener conclusiones robustas.

La Sala recomienda negar la solicitud de inclusión en el listado UNIRS por cuanto existen alternativas terapéuticas con mayor evidencia demostrada de eficacia y seguridad para la indicación solicitada.

3.9.17 UNIRS - IVABRADINA

Radicado : 20231080682
Fecha : 29/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000405701 de marzo 2022 oficializado con radicado Invima 20231080682 del 29/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Ivabradina, Tableta con o sin recubrir, concentración 5 mg y 7.5 mg, vía oral

- Indicación:
Ivabradina para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con taquicardia sinusal inapropiada.
- Dosificación y grupo etario:
Población Adulta: Dosis de 5 a 7.5 mg dos veces al día.
Población pediátrica: No se encontraron estudios en población pediátrica para esta indicación.

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 solicita UNIRS para la indicación: Ivabradina para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con taquicardia sinusal inapropiada.

Presenta Guía de manejo de pacientes adultos con taquicardia supraventricular (ACC/AHA/HRA, 2015) en la que informa que no hay una recomendación específica para el tratamiento agudo de la taquicardia sinusal inapropiada y que debido a que el pronóstico es benigno, el tratamiento para la reducción de síntomas puede ser innecesario. Además, la disminución de la frecuencia cardíaca a menudo no se relaciona con la disminución de síntomas. El uso de beta bloqueadores y antagonistas de canales de calcio en ocasiones es inefectivo o no bien tolerados por los pacientes. Ivabradina, como alternativa, en un estudio evidenció la reducción de la actividad del nodo sinusal con buena seguridad.

El Consenso de la Sociedad de Expertos de Ritmo Cardíaco (2015) en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de taquicardia postural, taquicardia sinusal inapropiada y síncope vasovagal, en publicación de Sheldon y col, indicaron que los beta bloqueadores son los medicamentos usualmente utilizados como tratamiento, aunque en ocasiones no son adecuadamente tolerados por los pacientes. La evidencia de efectividad para ivabradina es limitada, dada por un estudio aleatorizado cruzado con 21 pacientes, en el que se evidenció reducción de los síntomas en un 70% de los pacientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Guía Europea de la Sociedad de Cardiología (ESC, 2019) sobre manejo de pacientes con taquicardia supraventricular, menciona que Ivabradina en pequeños estudios ha demostrado ser efectivo y seguro; sin embargo, llama la atención que el uso crónico tiene el riesgo de alterar el equilibrio autonómico del corazón aumentando la actividad simpática, con potencial proarrítmico. Por lo que orientan el uso preferiblemente junto con betabloqueador.

La publicación de Abed y col (doi: 10.1002/imj.13093) sobre taquicardia sinusal inapropiada enfocada en Ivabradina indica que el manejo convencional se centra en el uso de beta bloqueadores y antagonistas del calcio. Medicamentos nuevos como Ivabradina parecen tener un rol en el manejo de esta patología sin afectar la seguridad.

El resto de bibliografía, Chen y col (ivabradina en el manejo de la enfermedad cardiovascular), Koruth y col (El uso clínico de ivabradina) y Annamaria y col (Tratamiento de la taquicardia sinusal inapropiada con ivabradina), indican la alternativa de uso de ivabradina cuando ha fallado la terapia inicial con beta bloqueadores o antagonistas de canales de calcio o intolerancia a los mismos.

Por lo anterior, la Sala considera que la información clínica aportada es de calidad baja, no incluye niños y actualmente existen medicamentos con registro sanitario vigente que pueden ser utilizados en taquicardia sinusal inapropiada. Por tanto, la Sala recomienda negar la indicación solicitada de ivabradina para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con taquicardia sinusal inapropiada en listado UNIRS.

3.9.18 UNIRS - LEVOSIMENDAN

Radicado : 20231080686
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000410891 de marzo 2022 oficializado con radicado Invima 20231080686 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Levosimendan, (Polvo liofilizado para reconstitución a solución inyectable, solución inyectable. Concentración 12.5 mg/vial o 2.5 mg/ml, vía IV – intravenosa.

- Indicación:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento a corto plazo de falla cardíaca crónica severa agudamente descompensada.

- Dosificación y grupo etario:
Población pediátrica (<18 años), levosimendán 2,5mg/1ml.

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 solicita UNIRS para la indicación: tratamiento a corto plazo de falla cardíaca crónica severa agudamente descompensada. Población pediátrica (<18 años), levosimendán 2,5mg/1ml.

La Sala encuentra que el interesado allega información que incluye recomendación de guías entre otros de la Sociedad Española y Mexicana. Adicionalmente, anexa varios estudios clínicos del uso del producto de la referencia en población pediátrica en pacientes con falla cardíaca aguda mostrando mejoría de los indicadores de la función, incluido el incremento en el gasto cardíaco. Si bien la casuística es baja la Sala considera que la indicación solicitada es una ampliación en el grupo etario para la cual existe una razonable evidencia. No obstante, el régimen posológico utilizado difiere notablemente entre los dos estudios allegados (Suominen 2017 y Apostolopoulou 2018). Por lo anterior, la Sala solicita al interesado aclarar la posología propuesta en la población pediátrica.

3.9.19 UNIRS - BORTEZOMIB

Radicado : 20231080688
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Composición:

Forma farmacéutica:

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001424901 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080688 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Bortezomib, Polvo liofilizado para reconstituir

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a solución inyectable, concentración 1.0 mg, 2.5mg y 3.5 mg por vial, vía Subcutánea, intravenosa

- Indicación:
Tratamiento de Amiloidosis sistémica
- Dosificación y grupo etario:
Adultos con diagnóstico de Amiloidosis sistémica 1.3–1.5mg/m2 subcutánea una vez a la semana (1)

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 solicita UNIRS para la indicación: Tratamiento de Amiloidosis sistémica. Como soporte presenta el estudio publicado por Kastritis y col 2020 estudio clínico, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia de bortezomib, melfalán y dexametasona (MBDex) en comparación con melfalán y dexametasona (MDex) en 109 pacientes con amiloidosis de cadena ligera (AL) no tratados previamente que no eran candidatos para melfalán en dosis altas con trasplante autólogo de células madre (ASCT); cuyos resultados sugieren un efecto favorable en el grupo que recibió bortezomib como parte del tratamiento. El estudio de Huang 2014, estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en 156 pacientes con amiloidosis AL recién diagnosticada que cumplían los criterios para una terapia intensiva con dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/SCT) quienes fueron aleatorizados para recibir dos ciclos de bortezomib como terapia de inducción seguida de HDM/SCT (BD +HDM/SCT) o para recibir HDM/SCT solo como un tratamiento inicial; los resultados sugieren un efecto favorable en el grupo que recibió bortezomib como parte del tratamiento.

Adicionalmente, allega dos guías de práctica clínica una argentina y una inglesa, las que recomiendan el uso de bortezomib en amiloidosis AL el marco de ensayos clínicos. La guía Argentina recomienda el uso de bortezomib cuando no es posible el ingreso a ensayos clínicos en pacientes no candidatos a trasplante autólogo. La guía inglesa (2014) recomienda el uso de bortezomib en el tratamiento de primera línea con regímenes de quimioterapia combinada similares a los que se usan en el mieloma, pero generalmente con dexametasona. Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que precise la indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) en cuanto al tipo y estadio de amiloidosis sistémica y su relación con el tratamiento de trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.9.20 UNIRS - PREGABALINA

Radicado : 20231080691
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001427181 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080691 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Pregabalina, cápsula dura, concentración 25, 50, 75, 150 y 300 mg, vía oral

- Indicación:
Tratamiento del síndrome de piernas inquietas.
- Dosificación y grupo etario:
150–450 mg/día / Grupo etario: Adultos (mayores de 18 años)

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 solicita UNIRS para la indicación: Tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Como soporte presenta: The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Restless Legs Syndrome: Systemic Review and Network Meta-Analysis (Zhou X et al, 2021): Al comparar pregabalina con placebo encontraron que disminuye las puntuaciones de la IRLS (diferencia promedio (MD) -5.25, IC del 95 % -7.80 a -2,70). Cuando se comparó la pregabalina con los otros medicamentos no encontraron diferencias: pregabalina con gabapentin (DM 3.0, IC del 95 % -6.67 a 9.67), gabapentin enacarbil (DM -1.36, IC del 95 % -4.36 a 1.63), ropinirol (DM -2.60, IC del 95 % -5.67 a 0.47), rotigotina (DM -0.18, IC del 95 % -3.33 a 2.97), pramipexol (DM -0.08 IC del 95 % -2.77 a 2.61), hierro (DM -0.38, IC del 95 % -3.63 a 2.87), levodopa (DM -1.00, IC del 95 % -5.99 a 4.0) y oxicodona-naloxona (DM -0.45, IC del 95 % -5.39 a 4.49). Cuando se hace la estimación SUCRA (Superficie bajo el ranking acumulativo) que ranquea la eficacia de todos los fármacos investigados la Pregabalina ocupa el cuarto lugar con 56.4% . Al hacer el mismo análisis SuCRA sin Cabergolina, la Pregabalina ocupa el tercer lugar de las opciones terapéuticas a utilizar en el síndrome de piernas inquietas con una probabilidad del 68.7% Los pacientes que reciben pregabalina muestran una incidencia significativamente mayor de somnolencia (OR 4,67, IC del 95 % 1,23–17,66; OR 3,56, IC del 95 % 1,77–7,14, respectivamente). Por lo anterior, la Sala recomienda negar la indicación solicitada considerando que existen alternativas de tratamiento y que la

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

información de eficacia y seguridad del principio activo pregabalina no despeja la incertidumbre sobre el impacto del medicamento en la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición.

3.9.21 UNIRS – RUXOLITINIB

Radicado : 20231080692
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001427711 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080692 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Ruxolitinib, tabletas, concentración 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg, vía Oral

- Indicación:
Enfermedad injerto contra huésped
- Dosificación y grupo etario:
Adultos y población pediátrica (entre 12 y 18 años) en dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg vía oral

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 solicita UNIRS para la indicación: Enfermedad injerto contra huésped. Como soporte el interesado presenta dos ensayos clínicos (Zeiser R & Col REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft- versus-Host Disease. Zeiser R & Col REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease.) donde se encuentra que la efectividad del ruxolitinib medida como tasa de respuesta global se encuentra entre 50% al 60% tanto para pacientes con Enfermedad injerto contra huesped (EICH) aguda y crónica según cada una de sus particularidad y clasificaciones, así mismo se observa que el efecto de ruxolitinib perdura en el tiempo encontrándose que para la EICH aguda la tasa de supervivencia libre de fallas alcanza los 5 meses, mientras que para la EICH crónica el tiempo supera los 18 meses. Respecto a la información de seguridad la aparición de infecciones

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

concomitantes y la toxicidad hematológica son las mayores preocupaciones de la administración de ruxolitinib dada su alta frecuencia de aparición

Los estudios acá incluidos recogen de manera actualizada la evidencia disponible sobre el uso de ruxolitinib en EICH refractaria al tratamiento estándar con corticosteroides, sin embargo, presente algunas limitaciones relacionadas con el análisis de los efectos del tratamiento en muestras de pacientes relativamente pequeñas, la presencia de factores de confusión como la continuidad del tratamiento con glucocorticoides y otras terapias concomitantes.

A la luz de la evidencia disponible, el ruxolitinib representa una opción terapéutica de segunda o tercera línea prometedora para el tratamiento de pacientes de enfermedad injerto que no responden al tratamiento con corticosteroides.

Por lo anterior la Sala recuerda que la indicación aprobada para ruxolitinib en el registro sanitario para enfermedad del injerto contra el huésped (EICH): ...tratamiento de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica que hayan recibido alotransplante de células madres hematopoyéticas (ACTM) que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas. La información allegada no permite modificar los términos de esta indicación, por lo cual la Sala recomienda negar la solicitud.

3.9.22 UNIRS - TOPIRAMATO

Radicado : 20231080693
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001428521 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080693 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Topiramato, tabletas y cápsulas, concentración 15 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg, vía oral

- Indicación:
Temblor esencial
- Dosificación y grupo etario:
100 mg / Día. Adultos y población pediátrica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001428521 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080693 del 30/03/2023, solicita inclusión en el listado de Usos No Incluidos en el Registro Sanitario (UNIRS) el principio activo Topiramato, tabletas y cápsulas, concentración 15 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg, vía oral en la indicación temblor esencial. Como soporte en revisión sistemática/metaanálisis de la Colaboración Cochrane, elaborada por Bruno y colaboradores publicado en 2017, que incluyó tres estudios con reducido tamaño de muestra y corto seguimiento, los autores concluyen que: “Esta revisión sistemática resaltó la presencia de datos limitados y evidencia de calidad muy baja a baja para apoyar la eficacia aparente y la presencia de eventos adversos que limitan los tratamientos en los pacientes con temblor esencial (TE) que recibieron topiramato. Se necesita investigación adicional para evaluar la eficacia y la seguridad del topiramato en el temblor esencial”. Como parte de los soportes incluye una guía de práctica clínica Norteamericana y otra de la India ambas publicadas en 2011 donde incluyen topiramato como una opción de tratamiento de segunda línea. Adicionalmente, la Sala encuentra que existen alternativas de tratamiento, por lo que recomienda no incluir topiramato para la indicación temblor esencial en el listado UNIRS.

3.9.23. UNIRS - TOCILIZUMAB

Radicado : 20211102950

Fecha : 27/05/2021

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202124000667661, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tocilizumab, solución inyectable concentración 20 mg de Tocilizumab por mL, vía intravenosa:

- Indicación: Tratamiento de enfermedad grave por SARS-CoV-2. Tormenta de citoquinas.
- Dosificación y grupo etario propuesto: adultos 8 mg/Kg (dosis máxima de 800 mg), como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita UNIRS para la indicación: Tratamiento de enfermedad grave por SARS-CoV-2, tormenta de citoquinas. Dado que la información allegada no modifica lo conceptuado en el Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1., la Sala ratifica el concepto y recomienda negar la solicitud.

Adicionalmente, la Sala considera que de acuerdo con lo establecido en el Decreto 1651 de 2022, con ocasión de la declaratoria del final de la emergencia sanitaria nacional a partir del 30 de junio de 2022, según lo establecido en el artículo 1 de la Resolución 666 de 2022 y la finalización de una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), mediante el anuncio oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado el 05 de mayo de 2023, derivado del informe de la decimoquinta reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19).

La información reportada por el Instituto Nacional de Salud al 07 de junio de 2023 muestra un descenso significativo de la incidencia de casos, correlacionado con menores complicaciones y muertes, que es necesario comprender desde el punto de vista del estado inmunitario de la población.

3.9.24 UNIRS - TENECTEPLASA

Radicado : 20221502922
Fecha : 16/03/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000420441, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tenecteplasa, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, vial por 50 mg de TENECTEPLASA (equivalente 10000 U) por vía intravenosa:

- Indicación: Trombólisis en evento cerebrovascular agudo
Dosificación y Grupo etario: Pacientes de (≥ 18 años), 0.2–0.25 mg/Kg

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 solicita

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

autorización de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo tenecteplasa, en la indicación “Trombólisis en evento cerebrovascular agudo”. La Sala encuentra que tiene como indicación aprobada “tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular”. Como soporte clínico principal presenta una revisión sistemática (Oliveira, M., 2021) que comparó tenecteplasa con alteplasa en pacientes con evento isquémico cerebral agudo, los autores concluyen que tenecteplasa es una alternativa alteplasa, la Sala encontró otras revisiones sistemáticas y concluye que no hay evidencia que sugiera que tenecteplasa tenga un comportamiento clínico diferente a alteplasa, por tanto, recomienda aprobar el UNIRS solicitado, con la siguiente información:

- **Indicación:** Trombólisis en evento cerebrovascular agudo en pacientes ≥ 18 años. El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible en las primeras 4,5 horas después del inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular, es necesario descartar hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. Ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia).
- **Dosificación:** 0.20–0.25 mg/Kg. Dosis máxima de 25 mg, dosis única administrada en bolo

3.9.25 UNIRS – PEMBROLIZUMAB

Radicado : 20221502954
Fecha : 17/03/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000419111, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo pembrolizumab, solución para infusión., vial por 100mg /4 ml por vía intravenosa:

- **Indicación:** Tratamiento de cáncer de mama temprano triple negativo

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 solicita autorización de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

activo pembrolizumab, en la indicación *“Tratamiento de cáncer de mama temprano triple negativo”*. La Sala encuentra que el principio activo, concentración y la forma farmacéutica se encuentra en Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10; la indicación: *“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”* fue aprobada mediante Acta No.19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.10, por tanto, no le aplica la solicitud de UNIRS.

Adicionalmente, la indicación *“Cáncer de Mama Triple Negativo: ...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”* fue recientemente negada en el Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1. Para esta indicación, el soporte clínico principal es el estudio clínico KEYNOTE-522 sobre el cual la opinión de la Sala es: *“que el estudio KEYNOTE-522 permite concluir que la adición de pembrolizumab en la terapia adyuvante y neoadyuvante en las pacientes incluidas en el estudio produce un aumento modesto en la tasa de respuesta patológica completa y en la prolongación de la sobrevida libre de eventos, persiste incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global, produce un efecto neutro en las evaluaciones de calidad de vida y produce un notorio incremento en los eventos adversos serios; con este panorama la Sala considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-522 y/o estudios de efectividad y seguridad obtenidos en el uso del medicamento en el “mundo real”*. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de UNIRS.

3.9.26 UNIRS - ALTEPLASA

Radicado : 20221502955

Fecha : 17/03/2022

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000405091 el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo alteplasa, polvo estéril para preparar una solución inyectable, vial por 10, 20 y 50 mg por vía intravenosa, intraarterial:

- Indicación: Tratamiento de la Oclusión arterial aguda de extremidades inferiores y casos especiales en población pediátrica (<18 años) y adultos (>18 años).
- Dosificación y grupo etario:
Población adulta: Dosis en infusión continua de 0.05 a 1 mg/kilo/hora o de 0.2 a 10 mg/hora, para infusión continua de 18 a 24h, con o sin dosis de carga de 2 a 5 mg.
Población pediátrica: no se especifican cambios de dosis.
Alteplasa debe administrarse tan pronto como sea posible después de la presentación de los síntomas.

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 solicita UNIRS para la indicación: “Tratamiento de la Oclusión arterial aguda de extremidades inferiores y casos especiales en población pediátrica (<18 años) y adultos (>18 años)”. Como soporte presenta información de la literatura, revisión de temas, guía 2016 AHA/ACC en el manejo de pacientes con enfermedad arterial periférica, guía de práctica clínica de la Sociedad de Cirugía Vascular (ESVS) de 2020 y revisión sistemática y meta análisis de la revascularización quirúrgica y endovascular de la isquemia aguda de extremidades inferiores con resultados que muestran evidencia de beneficio similar y con mayor riesgo de eventos adversos comparados con la terapia quirúrgica; sin embargo la mayor utilidad se encuentra en pacientes que no pueden ser llevados a cirugía por comorbilidades que la contraindican. Por lo anterior, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS de la siguiente forma:

- Indicación: Tratamiento de la Oclusión arterial aguda de extremidades inferiores en adultos (>18 años) en quienes el tratamiento quirúrgico no es posible.
- Dosificación y grupo etario:
Población adulta: Dosis en infusión continua de 0.05 a 1 mg/kilo/hora o de 0.2 a 10 mg/hora, para infusión continua de 18 a 24h, con o sin dosis de carga de 2 a 5 mg.
Alteplasa debe administrarse tan pronto como sea posible, en todo caso antes de 8 horas después de la presentación de los síntomas.

3.9.27 UNIRS - ALTEPLASA

Radicado : 20221502956
Fecha : 17/03/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000405371, El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo alteplase, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, vial por 50 mg por vía intravenosa.

- Indicación: Trombosis venosa profunda periférica (extremidades superiores e inferiores).
- Dosificación y grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de trombosis venosa profunda (extremidades superiores e inferiores).

Dosis para adultos: <35 mg dirigido por catéter en máximo de 30 horas en infusión(1), o 20 mg en 500 ml de solución salina a una velocidad de infusión de 0,01 mg / kg por hora; dosis máxima de 20 mg en 24 h

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 solicita UNIRS para la indicación: “Trombosis venosa profunda periférica (extremidades superiores e inferiores)”. Como soporte refiere dos estudios clínicos abiertos, con reducido número de pacientes, alto riesgo de sesgo; en uno los resultados de un estudio sugieren que adicionar alteplasa al tratamiento en pacientes con trombosis venosa profunda disminuye el riesgo de síndrome posttrombótico y el otro que no, en ambos incrementa el riesgo de sangrado; con base en lo anterior la Sala no recomienda la inclusión de alteplasa para el tratamiento de trombosis venosa profunda en el listado UNIRS.

3.9.28 UNIRS – BEVACIZUMAB

Radicado : 20221510206
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000472031, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Bevacizumab, concentración 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL, solución concentrada para infusión y polvo liofilizado para reconstituir por vía intravenosa:

- Indicación: Oclusiones venosas en paciente adulto y pediátrico (Inyección intravítrea).
- Dosificación y grupo etario propuesto: pacientes adultos y pediátricos con oclusiones venosas de retina

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 solicita UNIRS para la indicación: Oclusiones venosas en paciente adulto y pediátrico (Inyección intravítrea). La Sala considera que existen varios estudios que muestran la eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta y sin cambios en el perfil de seguridad. Si bien existe un margen de incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo, la Sala encuentra apropiada la solicitud propuesta como UNIRS de Bevacizumab en la indicación como tratamiento alternativo en oclusiones venosas en pacientes adultos y pediátricos (Inyección intravítrea).

3.9.29 UNIRS – BEVACIZUMAB

Radicado : 20221510215
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000461211, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Bevacizumab, solución concentrada para infusión y polvo liofilizado para reconstituir por 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL, por vía intravenosa:

- Indicación: Edema macular diabético
- Dosificación y grupo etario propuesto: Administración intravítrea de Bevacizumab en pacientes pediátricos y adultos con edema macular diabético.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 solicita UNIRS para la indicación: Edema macular diabético. Como soporte presenta: Revisión sistemática de Cui y cols, evaluaron el efecto intravítreo de agentes anti factor de crecimiento vascular con o sin fotocoagulación en pacientes con edema macular diabético, los resultados en 12 estudios seleccionados con bajo de riesgo de sesgo, encontraron que la disminución del grosor de la retina fue significativamente menor a los 3, 6, 9 y 12 meses postratamiento en pacientes que recibieron la combinación de bevacizumab y fotocoagulación macular que aquellos que recibieron monoterapia. La revisión sistemática de Pham y cols, comparó bevacizumab, ranibizumab y aflibercept, con resultados favorables y sin diferencias estadísticamente significativas de bevacizumab con los otros anti VEGF. El estudio de Low y cols también encontraron resultados similares. En general los estudios muestran que no hay diferencias en eficacia entre los anti VEGF y tampoco las hay para seguridad, aunque los autores señalan imprecisión en relación con algunos desenlaces. Por lo anterior, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS en la indicación: Edema macular diabético en pacientes mayores de 18 años.

3.9.30 UNIRS – RITUXIMAB

Radicado : 20221510210
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000468661, El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable, 10mg/ml o 120mg /ml, por vía Intravenosa – subcutánea.

- Indicación: Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en pacientes adultos y pediátricos.

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 solicita UNIRS para la indicación: Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en pacientes adultos y pediátricos. Como soporte: Un meta-análisis de Arai y col, evaluó la respuesta

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sostenida (conteo de plaquetas $>30 \times 10^9/L$) a los 3 y 6 meses de la terapia de rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune idiopática diagnosticadas recientemente, encontró que los resultados agrupados evidenciaron que trombopoyetina humana recombinante (rhTPO) + dexametasona y rituximab + dexametasona comparados con las terapias convencionales (prednisolona/dexametasona), sugieren una respuesta superior estadísticamente significativa. El meta-análisis de Feng y cols, evaluó rituximab como tratamiento temprano asociado al estándar de cuidado en el tratamiento de trombocitopenia inmune idiopática crónica en adultos, la respuesta global 30 fue de 67.7%, la respuesta global 50 fue de 60.4%. Datos favorable también fueron encontrados en revisión sistemática de Teeraya y cols, Wang y cols. No se presentaron datos en pacientes menores de 18 años. La revisión sistemática y meta-análisis de Chugh y col, evaluó la adición de rituximab al estándar de cuidado en pacientes con trombocitopenia inmune primaria, Los pacientes que recibieron rituximab más tratamiento estándar tuvieron más probabilidades de lograr una respuesta completa del recuento plaquetario al cabo de 6 meses que aquellos tratados únicamente con tratamiento estándar (proporciones ponderadas: 46.8% frente a 32.5%; RR 1.42, IC 95% 1.13-1.77, $p=0.0020$; Las respuestas parciales del recuento de plaquetas no fueron significativamente diferentes entre los grupos. El efecto del rituximab fue prácticamente el mismo en los ensayos que utilizaron dosis altas de dexametasona como tratamiento de referencia. El número de pacientes seguidos a 6 meses fue limitado, se desconoce la respuesta de rituximab a largo plazo y su papel como sustituto de esplenectomía es incierto.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda incluir rituximab como UNIRS en la indicación: como alternativo en el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) asociado a terapia con corticoides que hayan fracasado a terapia estándar en pacientes mayores de 18 años.

3.9.31 UNIRS – RITUXIMAB

Radicado : 20221510208
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000470281, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable, 10 mg/ml o 120mg /ml, por vía Intravenosa – subcutánea

- Indicación: Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan al tratamiento inicial y persistan con síndrome nefrótico pacientes adultos y pediátricos.

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 solicita UNIRS para la indicación: Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan a tratamientos iniciales y persistan con síndrome nefrótico en pacientes adultos y pediátricos, para lo cual se presentan dos publicaciones de revisiones de 2015 y 2002. En la primera se incluyen tres ECA y dos estudios de cohorte y un total de 184 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico (SN) refractario, comparando rituximab contra otras inmunoterapias.

En La segunda incluyó 12 ECAS y un total de 383 pacientes y 354 controles, adultos y niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, comparando terapia con rituximab contra otras terapias. Los resultados mostraron que, en comparación con otros fármacos, la eficacia de rituximab fue más significativa para remisión completa. Con base en lo anterior la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS rituxomab en la indicación: Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no respondan a tratamientos iniciales con síndrome nefrótico en pacientes adultos y pediátricos.

3.9.32 UNIRS – RANIBIZUMAB

Radicado : 20221510218
Fecha : 11/05/2022
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000461181, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Ranibizumab, solución inyectable por 10 mg/mL (0,23 mg), por vía Intraocular:

- Indicación: Retinopatía del prematuro (ROP)
- Dosificación y grupo etario propuesto: 0,20 mg; Recién nacidos prematuros con diagnóstico de retinopatía del prematuro (ROP).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 solicita UNIRS para la indicación: Retinopatía del prematuro (ROP). Como soporte presenta dos revisiones sistemáticas y tres estudios de la literatura con resultados insuficientes en dosificación, eficacia y seguridad. Adicionalmente, la Sala se permite aclarar que conceptuó sobre el balance de eficacia y seguridad para el producto ranibizumab en la indicación Retinopatía del prematuro (ROP), en las Actas: Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.2 y Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.2.2, balance que se mantiene en el sentido de que se requiere evidencia clínica adicional pues lo allegado, si bien demuestra que ranibizumab mejora las alteraciones estructurales en la retinopatía del prematuro, parece estar asociado a mayores tasas de recaídas. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la inclusión en el listado UNIRS.

3.9.33 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20231080679
Fecha : 29/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224000054391 de enero 2022 oficializado con radicado Invima 20231080679 del 29/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, concentrado de solución para perfusión, concentración 10 mg/ml o 120mg /ml., vía Intravenosa – subcutánea

- Indicación:
Pénfigo vulgar que no responde a la terapia convencional
- Dosificación y grupo etario:

Pacientes pediátricos o adultos.

Dosis en adultos intralesional: inyección de 10 mg / ml de Rituximab en el caso de no cicatrización, la lesión se trata nuevamente con la misma medicación con un intervalo de 1 mes solo una vez(1).

Dosis en adultos: Un ciclo de cuatro infusiones semanales de RTX a una dosis de 375 mg / m² de superficie corporal (2) o monoterapia con infusión de rituximab (500 mg o 1000 mg, 2 dosis con dos semanas de diferencia (3).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 solicita UNIRS para la indicación: Pénfigo vulgar que no responde a la terapia convencional. Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que la información clínica aportada es de baja casuística y no permite concluir sobre el balance de la eficacia y seguridad del principio activo rituximab en la indicación solicitada. Dado que persiste ese grado de incertidumbre, que necesita ser despejado con mayor información clínica, la Sala recomienda negar la solicitud.

3.9.34 UNIRS - BEVACIZUMAB

Radicado : 20231080687
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001423651 de Julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080687 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Bevacizumab, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, Concentración de 25 mg/ml en presentaciones de viales de 100mg /4 ml y de 400mg/16ml., vía intravenosa

- Indicación:
Tratamiento de carcinoma hepatocelular.
- Dosificación y grupo etario:
Adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular irresecable.
Bevacizumab 15 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.

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 solicita UNIRS para el principio activo bevacizumab en la indicación: Tratamiento de carcinoma hepatocelular. La Sala informa que en el Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4 recomendó aprobar "...Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

han recibido terapia sistémica previa...”, en la información allegada no se encuentra evidencia que permita ampliar la indicación aprobada.

3.9.35 UNIRS - INFLIXIMAB

Radicado : 20231080689
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001425471 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080689 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Infliximab, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, concentración 100mg de infliximab por vial, vía Intravenosa.

- Indicación:
Tratamiento de Pioderma gangrenoso
- Dosificación y grupo etario:
Adultos: pacientes adultos (mayores de 18 años) infliximab, una dosis de 5 mg/kg de peso corporal **(3)**.

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 solicita UNIRS para la indicación: Tratamiento de Pioderma gangrenoso. Como soporte presenta evaluación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), cuyo reporte indica que hizo una revisión de la literatura en diferentes bases de datos, encontrando un estudio aleatorizado controlado con placebo publicado en 2006, comparó infliximab vs placebo en 31 pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenosa, a las dos semanas se encontraron resultados con mejoría clínicamente significativa en el 46% de los pacientes que recibieron infliximab, el 31% de los pacientes no presentó respuesta al uso de infliximab.

Teniendo en cuenta que existen varias alternativas de tratamiento para pioderma gangrenosa y la información clínica aportada del principio activo infliximab es escasa en cuanto a su eficacia y seguridad, la Sala recomienda negar su inclusión en el listado UNIRS.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.9.36 UNIRS - NIVOLUMAB

Radicado : 20231080690
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001426621 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080690 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Nivolumab, solución para infusión, Concentración de 10 mg/ml, vía Infusión intravenosa

- Indicación:
Tratamiento de Linfoma Hodgkin en estadio temprano, estadio avanzado o en recaída/refractario.
- Dosificación y grupo etario:
Adultos: pacientes adultos (mayores de 18 años). Nivolumab 240mg cada 2 semanas (2,3).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224001426621 de julio 2022 oficializado con radicado Invima 20231080690 del 30/03/2023, se solicita inclusión en la lista de usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS) de nivolumab, solución para infusión, concentración de 10 mg/ml, vía Infusión intravenosa en la indicación “Tratamiento de Linfoma Hodgkin en estadio temprano, estadio avanzado o en recaída/refractario, en pacientes adultos (mayores de 18 años) a la dosis de nivolumab 240mg cada 2 semanas.

Como soporte se allega información de una revisión sistemática (Goldkuhle 2018) en la que los autores concluyen que “...los datos son demasiado escasos para hacer una declaración clara sobre el nivolumab para las personas con LH en recaída o refractario, excepto para las personas pretratadas intensamente con regímenes de brentuximab vedotina o un trasplante autólogo de células madre (ASCT). Es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados o al menos ensayos no aleatorizados con un grupo control para confirmar los resultados de esta revisión”. Adicionalmente se allega información de tres ensayos clínicos, dos de ellos sin grupo control (Diefenbach 2020, Cheson 2020) y uno en el que se comparan dos estrategias de uso de nivolumab asociado a otros medicamentos (Bröckelmann 2020). Los tres estudios incluyeron pocos pacientes y fueron

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicamente heterogéneos, cuyos resultados tampoco permiten proponer conclusiones sobre eficacia y seguridad. Adicionalmente, se informa que el uso de nivolumab está incluido en 4 guías de práctica clínica que “recomiendan el uso de nivolumab como terapia sistémica de segunda línea en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) que ha presentado una recaída o refractariedad después de haber recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) y brentuximab vedotina”. El análisis presentado a la Sala como soporte señala que “Como hay 14 ensayos en curso que evalúan nivolumab, de los cuales dos son aleatorizados, es posible que se publique una actualización de esta revisión en un futuro cercano y que esta actualización muestre resultados diferentes a los informados aquí”. Finalmente, la Sala considera que existen diversas alternativas para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en diversos estadios y que no hay datos que permitan sugerir con razonable certeza que nivolumab produzca beneficio en sobrevida global y/o calidad de vida y son conocidos los frecuentes e importantes efectos adversos asociados, por lo anterior, no recomienda incluir nivolumab en la indicación solicitada en la lista de UNIRS.

3.9.37 UNIRS – INMUNOGLOBULINA G

Radicado : 20231080694
Fecha : 30/03/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202124001780221 de noviembre 2021 oficializado con radicado Invima 20231080694 del 30/03/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Inmunoglobulina g, Solución inyectable concentración 50 mg/ml, vía Intravenosa:

- Indicación: Coadyuvante en el manejo de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central en niños (1 mes a 18 años). Incluye: Encefalitis autoinmunes y Enfermedades desmielinizantes autoinmunes.
- Dosificación y grupo etario: 2 g por kg de peso, en niños (1 mes a 18 años)

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 solicita UNIRS para el principio activo inmunoglobulina G en la indicación: “Coadyuvante en el manejo de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central en niños (1 mes a 18 años). Incluye: Encefalitis autoinmunes y Enfermedades

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desmielinizantes autoinmunes”. Como soporte allega guía de práctica clínica que no contempla la indicación solicitada, también allega reportes de literatura en indicaciones distintas a las solicitadas y una revisión sistemática que documentó 2 series de casos (en total 8 pacientes), en niños con encefalitis sin especificar o encefalitis autoinmune quienes fueron tratados con la inmunoglobulina IgG. La Sala considera que la información allegada es insuficiente para recomendar la aprobación de UNIRS y sugiere que el uso solicitado se realice únicamente en el marco de ensayos clínicos debidamente registrados.

Siendo las 16:00 del 25 de Agosto 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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB
11 y 12 de mayo de 2023
5- 9 de junio de 2023
22 -23 de junio de 2023

MARÍA TERESA TRIANA TRIANA
Miembro SEMNNIMB
1-4 de agosto de 2023

YENNY MARCELA SUAREZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
1-4 de agosto de 2023

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16